



University of Groningen

Immunopathologie, een grensv(l)ak

Timens, W.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1996

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Timens, W. (1996). Immunopathologie, een grensv(l)ak: een mens in de wereld, een wereld in de mens. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

IMMUNOPATHOLOGIE, EEN GRENSV(L)AK:
Een mens in de wereld, een wereld in de mens

W. Timens

IMMUNOPATHOLOGIE, EEN GRENSV(L)AK:

Een mens in de wereld, een wereld in de mens

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar in de immunopathologie
aan de Rijksuniversiteit Groningen
op dinsdag 4 juni 1996

door

Dr. W. Timens

Voor Pa en Ma

Ter nagedachtenis aan Heit, Mem en Annet

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren,

Het functioneren van de mens in het normale leven is afhankelijk van interacties met zijn omgeving. Dit geldt zowel voor het macro-milieu: de wereld waarin hij leeft, als voor het micro-milieu: de directe omgeving waarmee iedereen dagelijks te maken heeft. Hierbij spelen de dagelijkse contacten met andere mensen een rol, in huiselijke, zakelijke en vriendschappelijke situaties, maar ook de overige onderdelen van de omgeving: huis, werk, hobby en de wijze waarop wij bewegen van de ene naar de andere bezigheid, zijn van belang.

Vaak staan we hier niet zo bij stil. Dit wordt meestal anders als iemand door ziekte een label "patiënt" krijgt. Men wordt zich meer bewust van zijn macro-milieu: het maakt nogal wat uit of men patiënt is in West Europa of in een arm land in Afrika en zelfs of je ziek wordt in Nederland of de Verenigde Staten. Dit heeft al als zodanig invloed op aanpak, verloop en afloop van ziekte. Ook in je micro-milieu worden andere factoren van belang. Het begrip van de omgeving, het eventueel minder goed functioneren, in het werk en privé, en de eigen capaciteiten om met stress om te gaan. Elementen, die normaal geen deel uitmaken van het micro-milieu, doen hun intrede in de vorm van contacten met de medische sector, regulier of alternatief.

Er is contact met de eerstelijns geneeskundige, meestal de huisarts, en soms met specialisten in het ziekenhuis. Hoe de aanpak, het verloop en ook de afloop van de ziekte bij een bepaalde patiënt zal zijn, hangt mede af van de contacten die de patiënt met de verschillende medici heeft, de informatie die bij gesprekken wordt uitgewisseld, de communicatie tussen de medici onderling, de middelen/instrumenten die ter beschikking staan en de (diagnostische en therapeutische) handelingen die worden verricht. Uiteraard is van belang of, en welke, specialisten bij de behandeling worden betrokken en wat de kundigheid, kennis en ervaring van de verschillende medici is. Indien een patiënt het ziekenhuis binnentreedt bestaat er vaak contact met één specialist, met gesprekken waarin gegevensuitwisseling en informatieverzameling plaatsvinden. Toch zijn vrijwel altijd meerdere specialisten als team bij diagnostiek en behandeling betrokken: de multidisciplinaire benadering. Het zal dan ook, in het licht van hetgeen ik zojuist heb geschetst, duidelijk zijn dat samenwerking en communicatie tussen de verschillende medisch specialisten factoren in het

micro-milieu rondom de patiënt vormen, die mede bepalen hoe de afloop van het ziekteproces zal zijn.

Zo kom ik dan op het medisch specialisme pathologie; één van die specialismen waarvan de arts vrijwel nooit in direct contact met de patiënt komt, maar die wel zeker deel uitmaakt van de multidisciplinaire benadering van tal van ziekteproblemen en die op deze wijze deel uitmaakt van het medisch micro-milieu rondom de patiënt.

Pathologie als klinische discipline.

Niet behorend tot de zogenaamde "poortspecialismen", is het specialisme klinische pathologie een vak dat niet erg op de voorgrond staat, zeker niet voor niet-medici, noch voor vele medische vakgenoten. Hoewel vaak nauwelijks bij de patiënt bekend, omdat, zoals gezegd, in het algemeen de patholoog niet in de polikliniek of aan het ziekbed verschijnt, speelt de patholoog tegenwoordig een belangrijke rol bij diagnostiek en therapie van vele ziekten.

Wat doet dan een patholoog? Pathologie is het vakgebied dat zich bezighoudt met de studie van ziekteprocessen in de breedste zin des woords¹⁻³. Praktisch gaat het vrijwel steeds om het stellen van diagnoses, het evalueren van klinisch gestelde diagnoses of het beoordelen van een therapie-effect. In het verleden stond vooral het evalueren van medisch handelen voorop middels het verrichten van post-mortaal onderzoek, secties, waaraan de tot 1991 regulier gehanteerde (en ook daarna nog vaak ten onrechte gebruikte) benaming pathologische anatomie nog herinnert. Hoewel het post-mortem onderzoek nog niets aan belang heeft ingeboet, bestaan de bezigheden van de klinisch patholoog anno 1996 toch vooral uit cel- en weefselonderzoek¹⁻³. Om u een indruk te geven: in 1995 werden in het AZG 300 postmortem onderzoeken, secties dus, verricht, tegenover meer dan 15.000 histologische en 8.000 cytologische verrichtingen.

Wat houdt dit cel- en weefselonderzoek in voor de dagelijkse praktijk? Het belangrijkste instrumentarium van de patholoog is het eigen oog en de microscoop. Vele medici die zich het vak pathologie nog uit hun studietijd herinneren, zullen hierbij dan ook vooral de associatie hebben met twee-dimensionale microscopische plaatjes vaak met fraaie kleuren en patronen.

Ik zal hier trachten aan te geven dat het vak meer inhoud heeft, als je bereid bent meer dan twee dimensies in ogenschouw te nemen. Het meest duidelijk wordt dit wellicht geïllustreerd door het volgende. Toen ik een van mijn dochters in het weekend mee nam, omdat ik nog wat werk moest doen, klom zij achter de microscoop en zei: "papa, mag ik nog eens een stukje mens zien?" Ik meen dat hiermee de essentie van de histopathologie is weergegeven. Ook de enkele microns dikke weefselcoupe onder de microscoop representeert nog steeds de patiënt en dit beeld dient de patholoog ook voor ogen te staan. Op deze wijze is de pathologische diagnostiek een logische volgende stap in het rijtje: anamnese en lichamelijk onderzoek, beeldvormende diagnostiek zoals röntgenfoto's en scans, scopieën waarmee met een dunne kijkbuis op diverse plaatsen in het lichaam kan worden gekeken en evt. een stukje weefsel of een klontje cellen kan worden verwijderd en als volgende kijkinstrument de microscoop van de patholoog. Het microscopische beeld dat zo resulteert, kan worden beschouwd als een momentopname van het ziekteproces dat zich in de patiënt afspeelt vergelijkbaar met een plaatje uit een stripverhaal.

De vergelijking met een stripverhaal heb ik reeds vaak in het onderwijs gebruikt. De expertise van een patholoog houdt in, dat deze op grond van een of meer van dergelijke "plaatjes" (in feite natuurlijk biopten, weefselstukjes) probeert het begin van het verhaal (de pathogenese en/of etiologie van het ziekteproces) te reconstrueren, de "plot" probeert te ontrafelen (de diagnose te stellen), of de mogelijke afloop te voorspellen (geven van een prognose of een indicatie voor therapie). Uiteraard worden andere plaatjes ingevuld door informatie vanuit andere medische disciplines. Door een multidisciplinaire benadering van de patiënt kunnen zo zoveel mogelijk plaatjes uit het ziekteproces van een patiënt worden ingevuld, waardoor de dynamiek hiervan zichtbaar gemaakt kan worden. Op deze wijze kan optimale diagnostiek en behandeling van de patiënt plaatsvinden.

De andere manier van kijken naar een patiënt zoals door een patholoog plaatsvindt, opent nu een andere wereld met een ander perspectief. Het macro-milieu wordt nu gevormd door het lichaam van de patiënt, het micromilieu betreft afwijkende en normale cellen in het ziektegebied, met cellen met verschillende specialisaties, die op allerlei wijzen met elkaar in interactie staan of komen en die ook weer contact hebben met de meer statische micro-omgeving met steun- en bindweefsels en aanwezige lichaamsvloeistoffen.

De gespecialiseerde cellen hebben deels hun instrumentarium paraat in de cel of op de celmembraan, deels vinden ze hun instrumenten of specifieke instructies in de micro-omgeving van bind- en steunweefsels, met een ander woord: de extracellulaire matrix.

Als we dit nu vergelijken met de patiënt zelf wanneer deze in de medische sector genezing zoekt: een andere wereld?, een ander perspectief? Misschien niet zo anders als het op het eerste gezicht lijkt; er zijn vele parallellen aan te geven.

Immunopathologie: de relatie tussen afweersysteem en ziekte

Immunopathologie is het deel van de pathologie, dat zich bezighoudt met ziekten van het immuunsysteem en met de invloed van dit systeem op ziekteprocessen.

Het immuunsysteem wordt ook wel afweersysteem genoemd naar de eerste en waarschijnlijk belangrijkste functie in de normale situatie. De cellen van het immuunsysteem treden dan in werking tegen de veroorzakers van infecties, zoals bacteriën en virussen. Deels is dit gebaseerd op een algemeen "opruimsysteem" ook wel genoemd niet-specifieke immuniteit, deels op een specifieke herkenning van onderdelen van dergelijke micro-organismen, de specifieke immuniteit.

Het immuunsysteem onderscheidt zich van overige organen en weefsels in die zin dat vanwege hun functie de cellen van het immuunsysteem niet steeds op één plaats aanwezig zijn, maar algemeen circuleren, of vanwege een bepaalde functie of leerproces, deze cellen soms wat langere tijd, maar nooit permanent, aanwezig zijn in het beenmerg of in de lymfoïde organen, zoals lymfeklieren, milt, tonsil of thymus.

De cellen van het immuun- of afweersysteem worden gevormd door de witte bloedcellen, een benaming die stamt uit de tijd dat deze cellen voor het eerst werden ontdekt in het bloed; tegenwoordig is duidelijk dat deze cellen letterlijk overal in het lichaam kunnen voorkomen. Dit is ook logisch; alleen op deze wijze kan ons lichaam een effectieve afweer tot stand brengen. Er zijn nogal wat verschillende typen witte bloedcellen, elk met hun eigen functie.

Geleidelijk is duidelijk geworden dat gebaseerd op dezelfde functies die zo nuttig zijn in de afweer tegen infecties, de cellen van het immuunsysteem ook bij tal van andere belangrijke processen in het lichaam betrokken zijn.

De opruimfunctie die zo goed werkt tegen vreemde binnendringers wordt ook gebruikt voor het opruimen van cellen en resten daarvan die voor het lichaam niet langer nuttig zijn. Dit betreft enerzijds het gevolg van ziekte, infectie, of anderszins beschadiging, anderzijds betreft het de normale veroudering, "slijtage", van cellen die hun functie niet goed meer uit kunnen oefenen. De manier waarop ons immuunsysteem "weet" dat bepaalde cellen niet meer goed zijn en opgeruimd moeten worden is nog niet geheel duidelijk. Deels lijkt dit bepaald te worden door omgevingsfactoren (daar kom ik zo op terug), deels door veranderingen in de lipidenlaag van de celmembranen.

Een andere belangrijke functie van het immuunsysteem is het sturen van reparatiereacties in het lichaam, het meest duidelijk tot uiting komend in het proces van wondgenezing. Hierbij blijkt, na een eerste signaal, het gehele reparatieproces van de wond gestuurd en geregeld te worden door cellen van het immuunsysteem, door hun aanwezigheid en door de geproduceerde stoffen.

De wereld in de patiënt

Meer dan voor enig celtype in het lichaam geldt voor de cellen van ons immuunsysteem dat het adequaat functioneren afhankelijk is van interacties met de directe omgeving. Deze interacties zijn van velerlei aard. Op het celoppervlak zijn talrijke receptoren en signaalmoleculen aanwezig. Sommige van deze moleculen hebben een functie in direct contact met een andere cel, andere betreffen receptoren die reageren op losse signaalmoleculen die door andere cellen geproduceerd worden. Dergelijke signaalmoleculen zijn bijvoorbeeld cytokines.

Wat voor functie hebben dan deze moleculen op het celoppervlak? Er van uitgaande dat elke cel gespecialiseerd is in een beperkt aantal functies, worden meestal stimulerende of remmende invloeden tot stand gebracht met betrekking tot één of meer van de functies van een cel.

Een speciale groep moleculen op het celoppervlak betreft de zogenaamde adhesiemoleculen^{4,5}. Adhesiemoleculen, de naam zegt het al, brengen een hechting tot stand van de cel met een andere cel of met de extracellulaire

matrix. De extracellulaire matrix is het totaal van de niet-cellulaire bindweefselstructuur buiten de cellen, die vele vormen kan aannemen en samen met de aanwezige cellen de uiteindelijke vorm en functie van weefsels en organen bepaalt.

Deze adhesiemoleculen spelen een belangrijke rol bij de mobiliteit van cellen van het afweersysteem en natuurlijk ook bij het omgekeerde: het voor langere tijd op één plaats aanwezig blijven van ontstekingscellen, wanneer dit nodig is. Mogelijkheid en wenselijkheid tot intreden en uittreden van de bloedbaan op specifieke plaatsen worden mede bepaald door adhesie van ontstekingscellen aan de binnenbekleding van de bloedvatwand, het endotheel. Migratie van ontstekingscellen in weefsels is alleen maar mogelijk door specifieke hechting van deze cellen aan andere cellen en aan de extracellulaire matrix onderdelen van het bindweefsel⁵. De adhesiemoleculen die vooral een rol spelen bij de hechting aan extracellulaire matrix bestaan m.n. uit de β 1-integrines, ook VLA-moleculen genoemd.

Een andere belangrijke functie van adhesiemoleculen in het afweersysteem met zijn hoge celmobiliteit, is dat er een langer durend contact tussen cellen tot stand kan worden gebracht, waardoor een meer complexe of meer storingsgevoelige informatieoverdracht plaats kan vinden, die meer tijd kost dan beschikbaar is bij een vluchtige ontmoeting.

Hoewel lange tijd verondersteld is dat adhesiemoleculen eigenlijk alleen hecht contact tot stand brachten, is nu ook duidelijk dat via deze moleculen ook signaaloverdracht de cel in optreedt, waardoor ook weer stimulatie of remming van de specifieke functies van zo'n cel mogelijk is. Dit betekent dat in een aantal situaties adhesie van een cel op een bepaalde plaats gepaard gaat met verandering van activiteit. Het is gemakkelijk in te zien dat op deze manier een ontstekingscel alleen actief wordt op plaatsen waar dit nodig is, bijvoorbeeld op de plaats van een infectie. Uiteraard is dit een versimpelde weergave van de werking van ontstekingscellen.

Zoals ook reeds eerder genoemd wordt het functioneren van ontstekingscellen ook gestuurd door signaalmoleculen, die op hun beurt worden geproduceerd door andere cellen, vaak zelf ook weer ontstekingscellen. Dit gebeurt via het nauwe cel-celcontact via adhesie, doch een fascinerende bevinding is dat dergelijke signaalstoffen ook gebonden aan extracellulaire matrix voorkomen^{6,7}. Het betreft dan vooral binding aan bepaalde kleine eiwitten, de

zogenaamde proteoglycanen, die een belangrijke verbindingsfunctie in het bindweefsel hebben⁶. Deze eiwitten worden met name geproduceerd door de belangrijkste cel in het bindweefsel, de fibroblast. Het belang van de aanwezigheid van lokaal gebonden cytokines in de extracellulaire matrix lijkt vooral dat bij beschadiging deze cytokines vrijkomen. Zo kunnen heel snel ontstekingscellen worden geactiveerd om ter plaatse een reparatiereactie in gang te zetten. Anderzijds zorgt dit mechanisme ervoor dat bij activiteit van ons afweersysteem de door de ontstekingscellen geproduceerde cytokines ter plaatse beschikbaar blijven en niet in de wijde omgeving weg diffunderen.

Wetenschappelijk onderzoek in de immunopathologie

Het wetenschappelijk onderzoek waar ik mij de afgelopen jaren mee bezig heb gehouden, heeft een aantal terreinen bestreken. Hierbij bestond er steeds één centraal verbindend thema waar mijn voornaamste interesse naar uitging en waar ik ook in de toekomst mijn aandacht op wil richten.

Het zal u niet verbazen, dat dit thema de interactie tussen cellen en hun micro-milieu betreft, dus tussen cellen onderling en tussen cellen en de omgevende extracellulaire matrix. Hierbij werden en worden de vraagstellingen steeds gedreven vanuit een poging tot beter begrip van ziekteprocessen, zoals we deze bij patiënten waarnemen, maar lang niet altijd voldoende kunnen verklaren. Om in het kader van onderzoek van ziekte, de wereld in de patiënt te kunnen verbinden met het functioneren van de patiënt (de patiënt in de wereld), is, evenals in de patiëntenzorg, bundeling van kennis en inspanning vanuit verschillende disciplines noodzakelijk.

Zoals dit ook de afgelopen jaren het geval is geweest, zal ik graag vanuit de pathologie als immunopatholoog de samenwerking met andere vakgroepen en afdelingen voortzetten. Vooral op deze multidisciplinaire wijze kan mijns inziens progressie in medisch wetenschappelijk onderzoek worden geboekt. Ik ben het dan ook niet eens met de hoogleraar Lagendijk die in zijn recente column in De Volkskrant⁸ opmerkte, dat multidisciplinair onderzoek vooral mode is en gekenmerkt wordt door kwalitatief minder goed onderzoek dat onder een andere, "multidisciplinaire" vlag, geld probeert te verwerven. Het moge zo zijn dat in bepaalde m.n. niet-medische vakgebieden monodisciplinair onderzoek voldoende resultaten op zou kunnen leveren van hoge kwaliteit, ik

meen dat in de geneeskunde talrijke belangrijke vraagstukken van dien aard zijn dat elke individuele discipline hierop geen antwoorden kan vinden, terwijl het samenvoegen van expertise tot zeer goede resultaten leidt.

Dit effect van samenwerking blijkt niet alleen binnen het vakgebied van de immunopathologie, maar ook juist in de raakvlakken met bijvoorbeeld de oncologie. Ik refereer hierbij graag aan de vruchtbare samenwerking met de Medische Oncologie, de Medische Genetica en de Kinderoncologie^{9,10}, waarbij ik graag mijn dank uitspreek voor de wijze waarop de Stichting Kinderoncologie Groningen ons immunologisch en oncologisch "grensvlakonderzoek" heeft willen steunen.

Pulmonale immunopathologie

De longziekten hebben in mijn patiëntenzorgtaak, maar ook in het onderzoek mijn bijzondere belangstelling, i.h.b. de bijdrage van normale en abnormale regulatie van het immuunsysteem aan het ontstaan en het verloop van astma en chronisch obstructieve longziekten. Onder dit laatste verstaan we chronische bronchitis en longemfyseem. Vergeleken met andere organen is op mijn gebied, de immunopathologie, over de long nog relatief weinig bekend. Daarin lag en ligt voor mij dan ook een uitdaging.

De reeds geschetste belangrijke samenwerking vanuit verschillende invalshoeken wordt in Groningen wel op heel bijzondere wijze vorm gegeven binnen de CARA Research groep. Hier bestaat namelijk haast vanzelfsprekend het voortdurend streven naar samenwerking, waarbij alle disciplines als gelijkwaardige partners worden gezien. Krachten worden gebundeld, om zo nieuwe wegen in te kunnen slaan. Het verheugt mij sinds enkele jaren deel uit te mogen maken van dit samenwerkingsverband, dat in de al langere tijd van zijn bestaan zijn kracht reeds uitgebreid heeft bewezen.

Door de verschillende inbreng van de leden van de CARA research groep, van de afdelingen Longziekten, Allergologie, Kinderlongziekten, Kinderinfectieziekten, Moleculaire farmacologie, Farmacochemie, Epidemiologie en nu ook Hematologie en Pathologie, krijgt ook hier in mijn ogen het onderzoek een meerwaarde door de vanzelfsprekende koppeling van onderzoek naar de (micro)wereld in de patiënt, aan onderzoek naar factoren in de wereld waar de patiënt deel van uitmaakt. De rol van de immunopatholoog is

vooral het verkrijgen van kennis over de processen die zich afspelen in die microwereld binnen in de patiënt en wel specifiek in de longen.

Binnen de longziekten krijgt mijn belangstelling voor astma en COPD, als onderdeel van CARA, chronisch aspecifieke respiratoire aandoeningen, vorm via projecten in verschillende samenwerkingsverbanden binnen de reeds genoemde CARA Research groep, mede als vervolg op onderzoek dat al door andere leden van de CARA Research groep is verricht. Zonder ook maar iets af te willen dingen op de inzet van de verschillende deelnemers binnen deze projecten, wil ik hier toch mijn bijzondere waardering uitspreken voor de plezierige samenwerking met professor Dirkje Postma.

Ook is een woord van dank en waardering op zijn plaats ten aanzien van het Nederlands Astma Fonds, dat in belangrijke mate het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van astma en COPD mogelijk maakt.

Rol van het immuunsysteem bij het ontstaan van astma

Astma wordt gekenmerkt door vernauwing van de luchtwegen¹¹. Hoewel dit in eerste instantie vooral werd toegeschreven aan sterke samen-trekking van spieren in de luchtwegwand, is onderhand duidelijk dat een lokaal ontstekingsproces in belangrijke mate hieraan bijdraagt. Uit broncho-alveolaire lavages, longspoelingen, was al veel bekend geworden over welke cellen een rol spelen in deze ontsteking bij astma en er waren ook wel veronderstellingen over de wijze waarop dit gebeurde. De immunopatholoog is dan vervolgens degene die kan onderzoeken welke ontstekingscellen, al of niet in samenwerking, waar in de luchtwegwand processen in werking zetten die de vernauwing van de luchtwegen mede kunnen veroorzaken. Dit is hier uiteengezet in een vereenvoudigd schema . Het is duidelijk geworden dat met name de eosinofiele granulocyt en T-helpercellen hierbij een belangrijke rol spelen in een eendrachtige samenwerking. Hoewel vooral argumenten zijn gevonden voor een rol voor een specifiek type T-helper cel, de zgn. Th2-cel, is het nog onduidelijk of- en welke rol de Th1-cel speelt. De Th1 en Th2 cel onderscheiden zich doordat ze verschillende types cytokinen maken en dus verschillend met andere celtypen reageren. Opvallend uit ons onderzoek is dat activatie van cellen zoals de eosinofiele granulocyt niet alleen afhankelijk is van contact met bv. een T-cel, maar dat dit vooral op bepaalde plaatsen, in een specifieke omgeving gebeurt.

Het lijkt hiermee waarschijnlijk dat de extracellulaire matrix, ofwel door direct contact met de ontstekingscellen, ofwel door de aanwezigheid van gebonden cytokines, mee bepaalt of de aanwezige ontstekingscellen hun functie of werking uit kunnen oefenen of niet. Aangezien de extracellulaire matrix in verschillende weefsels meestal een specifieke samenstelling heeft, ja meestal zelfs in onderdelen van organen, zou hiermee een verklaring gevonden kunnen worden waarom bepaalde ontstekingsprocessen, zoals bij allergieën, vooral in bepaalde organen optreden. Ook binnen organen wordt zo verklaard waarom effecten vooral optreden op specifieke plaatsen, zoals de luchtwegwand, in niet in bv. de gehele long inclusief de longblaasjes.

Rol van het immuunsysteem bij het ontstaan van COPD

Een ander onderdeel van CARA wordt gevormd door de chronisch obstructieve longziekten, vaak met de angelsaksische term COPD aangeduid (chronic obstructive pulmonary disease). Dit betreft chronische bronchitis en emfyseem, waarvan aangetoond is dat het ontstaan vooral verband houdt met roken. Sinds enkele jaren wordt in een samenwerkingsverband van de Longziekten, Pathologie en Allergologie onderzoek verricht, om meer licht te werpen op het ontstaan van emfyseem. Emfyseem is een ziektebeeld waarbij zeer langzaam, in de loop van 10 tot 20 jaar of langer, een steeds doorgaande, onomkeerbare destructie van longweefsel optreedt. Hierdoor ontstaat een zogenaamde "slappe long", waarbij de lucht steeds minder goed ververst wordt en er steeds minder mogelijkheid is om voldoende zuurstof naar het bloed te transporteren. Deze destructie van longweefsel werd tot voor kort eigenlijk alleen gezien als een gevolg van beschadiging door bestanddelen van rook en beschadiging door celproducten van bepaalde ontstekingscellen die door de effecten van rook werden aangetrokken naar de long. Het is echter gebleken dat dit niet voldoende het ontstaan van emfyseem kan verklaren, vooral ook omdat niet elke roker emfyseem krijgt en de ziekte er relatief wel erg lang over doet om te ontstaan. Wij denken daarom dat er niet alleen sprake is van een abnormale afbraak van longweefsel, maar dat er bij bepaalde patiënten ook onvoldoende reparatie van de schade door het roken plaatsvindt¹². Kortom, dat het samenspel van ontstekingscellen, extracellulaire matrix en fibroblast niet in staat is om het originele bouwwerk van de long geheel te herstellen. Hierdoor kan een zwakke structuur ontstaan, waarvan gemakkelijk delen kunnen instorten. Ons onderzoek is er op gericht aan te tonen dat er een verschil is tussen patiënten met emfy-

seem en gezonde mensen in reparatiemogelijkheid in de long van deze kleine permanente beschadigingen. Onze eerste resultaten wijzen erop dat dit inderdaad het geval is. Er zijn binnen dit onderzoek echter nog vele vragen op te lossen.

Rol van het immuunsysteem bij transplantaties

Een speciaal onderdeel van de immunopathologie vormt de transplantatiepathologie. Dit is van de vele disciplines die actief zijn binnen de transplantatiegeneeskunde, een van de speerpunten van het Academisch Ziekenhuis Groningen. Bij transplantaties ontstaat een soort "ziekteproces" als gevolg van medisch handelen uit therapeutisch oogpunt. Bij de meeste transplantaties wordt een orgaan of weefsel van een individu getransplanteerd in een ander individu. De ontvanger heeft in zo'n geval een ziekte waarbij een orgaan zodanig is beschadigd dat een voldoende functie onmogelijk is en waarbij de vooruitzichten zeer slecht zijn. De donor kan sporadisch een familielid zijn (beenmerg, nier), doch het betreft meestal een post-mortale orgaandonatie. Donoren zijn vaak verkeersslachtoffers die een donorcodicil bij zich droegen en daarmee de wens te kennen hebben gegeven hun organen na hun overlijden af te staan. Aangezien het afweersysteem van een ontvanger het getransplanteerde orgaan in principe als lichaamsvreemd zal herkennen, zal een afweerreactie op gang komen: afstoting. Dit wordt algemeen met geneesmiddelen onderdrukt. Door de onderdrukking van het afweersysteem bestaat er een verhoogd risico op zgn opportunistische infecties met micro-organismen, waar de mens in een normale situatie niet ziek van wordt.

Van zowel afstoting als infecties wordt gedacht dat deze beschadigingen aan het getransplanteerde orgaan toebrengen, die, waarschijnlijk samen met nog onbekende factoren, bij een aantal patinten aanleiding geven tot het zogenaamde 'chronisch transplantaatfalen'. Vooral bij de longtransplantaties is dit een van de belangrijkste problemen. Van het chronisch transplantaatfalen is het ontstaan en derhalve ook voorspelling of vroegtijdige ontdekking nog onduidelijk¹³, zodat tijdige interventie vaak niet geboden kan worden. Recent gestart onderzoek zal in uitgebreide samenwerking met andere afdelingen en vakgroepen worden voortgezet om een bijdrage aan het oplossen van deze problematiek te kunnen leveren.

Hoewel in het voorgaande vooral de rol van ontstekingsprocessen in de long is geschetst in het kader van astma en emfyseem, en in bredere zin in relatie tot transplantatie, geeft dit geenszins de beperking van mijn interesse weer, noch een mindere waardering, voor de andere projecten die door de onderzoeksgroep immunopathologie met diverse vakgroepen en afdelingen zijn - of worden uitgevoerd.

Als centraal thema hebben cel-cel interacties en het ophelderen van de rol van de extracellulaire matrix in reparatie- en ontstekingsprocessen, op zichzelf en in combinatie met de bindingsmogelijkheden van cytokines, voor de komende jaren mijn bijzondere aandacht.

Medisch-wetenschappelijk Onderwijs

In de Faculteit der Medische Wetenschappen in Groningen wordt sinds 1993 probleem-georiënteerd en student-georiënteerd onderwijs gegeven binnen het "Curriculum 2000"; onderwijs waar ik als trimestercoördinator nauw betrokken ben bij ontwerp, opzet en uitvoering. Doordat ook hier een multidisciplinaire aanpak plaatsvindt, vindt veel meer dan voorheen integratie plaats van kennis uit verschillende vakgebieden, vooral duidelijk door koppeling van kennis vanuit de basisvakken naar de klinische problematiek. Deze kennisverwerving tezamen met de probleemgeoriënteerde basis leidt in een vroege fase reeds tot leren van klinisch redeneren en op wat bescheidener wijze tot het leren van medisch-wetenschappelijk redeneren. Door Bouman en Snellen-Balendong werd recent nog eens het belang van integratie van kennis uit de basisvakken en de klinische vakken aangegeven in relatie tot het voldoen aan de eindtermen van het Raamplan 1994 voor wat betreft het wetenschappelijk functioneren als arts^{14,15}. De patholoog kan, juist gezien de aard van het vakgebied Pathologie, goed een brugfunctie vervullen in de implementatie van kennis uit de meer biomedische basisvakken in de klinische kennisverwerving en toepassing. Dit komt vooral tot uiting in het verwerven van inzicht in pathogenese en pathofysiologie van ziekten. Voorts kan een bijdrage geleverd worden aan het voorkómen van redeneerfouten, één van de valkuilen van een probleemgeoriënteerd curriculum¹⁶.

Hoewel in deze opzetfase uiteraard nog niet perfect, begint het geheel van het curriculum op dit moment goed gestalte te krijgen. Een evident nadeel

van deze onderwijsvorm is de, zeker in de overgangperiode en opzetsfase sterk gevoelde, zware personele belasting; deels zal hier gewinning aan deze nieuwe vorm van onderwijs een rol spelen, deels zal in de organisatie een betere balans moeten worden gevonden tussen docenteninspanning en onderwijsrendement.

Voor de kwaliteit van het medisch onderwijs is het een goede zaak dat de faculteit meer mogelijkheden geeft voor een onderwijs carrière. Er wordt echter ook veel goed onderwijs gegeven door docenten waarbij de primaire belangstelling en inzet ligt bij wetenschappelijk onderzoek en/of patiëntenzorg. In de vaak kleinere onderwijsdelen die door dergelijke docenten worden verzorgd, wordt vanuit de verschillende achtergronden veelal veel enthousiasme op de studenten overgebracht voor de verschillende deelgebieden van de geneeskunde. De hieruit volgende positieve effecten voor de motivatie zijn bij de grote verwachte zelfwerkzaamheid van de studenten m.i. van eminent belang. Om het onderwijs op een hoog peil te brengen/handhaven moet juist ook deze groep docenten gemotiveerd gehouden worden, om een goede mix te krijgen met de primair op medisch onderwijs georiënteerde docenten. Er moet dan ook voor gewaakt worden dat het geven van onderwijs als negatief effect gezien wordt voor onderzoek- en patiëntenzorg activiteiten; idealiter zou de organisatie er voor moeten zorgen dat het geven van onderwijs vooral een normale, veelal zelfs plezierige, aanvulling is op overige activiteiten en niet wordt gezien als een onwelkome storing.

Studenten binnen het nieuwe curriculum maken zich vaak zorgen, of ze wel tot een goede arts opgeleid worden. Ik denk van wel! Mijn advies aan de studenten is zich niet te veel aan te trekken van enkele individuele docenten met ongefundeerde kritiek, maar meer het oor te luisteren te leggen bij de met minder volume geventileerde positieve commentaren over Curriculum 2000. Dit curriculum biedt ruim voldoende mogelijkheden en er wordt door veel mensen met grote inzet aan gewerkt. Voor de rest moet de student het vooral zelf doen, maar dat is niet anders dan voorheen!

Zeer gewaardeerde toehoorders,

In het voorgaande heb ik getracht weer te geven hoe mijn visie is op de invulling van mijn functie in relatie tot de patiëntenzorg, het medisch wetenschappelijk onderzoek en het wetenschappelijk onderwijs.

Op dit moment passen woorden van dank aan vele personen die een rol spelen op de weg die geleid heeft tot deze benoeming en die elk hun specifieke bijdrage hebben geleverd.

Ik bedank het College van Bestuur van deze universiteit, het bestuur van de Faculteit der Medische Wetenschappen en de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis en alle anderen die tot mijn benoeming hebben bijgedragen, voor het in mij gestelde vertrouwen.

Hoewel hem de mogelijkheid ontbrak om hier vandaag aanwezig te zijn, kan Prof. Sibrand Poppema zeker in mijn dankwoord niet ontbreken. Hij heeft zijn aanstekelijk enthousiasme voor wetenschappelijk onderzoek op mij over weten te brengen en heeft mij alle ruimte gegeven om een zelfstandig onderzoeker te kunnen worden, waarbij ik mijn eigen interesses kon volgen. De afstand Nederland-Canada heeft de contacten niet doen verwateren en we hebben de draad weer gemakkelijk kunnen oppakken bij zijn recente nieuwe start hier in Groningen. Het doet mij plezier de samenwerking met nieuw elan te kunnen voortzetten.

Hooggeleerde Elema, beste Job

Nadat Sibrand mij het vakgebied van de pathologie had binnengeloodst en mij de "derde dimensie" heeft leren zien van de microscopie, ben ik onder jouw hoede opgeleid tot patholoog. Je aandacht voor onderwijs in het algemeen en meer specifiek de opleiding met alle facetten van het vakgebied, maakt dat ik mij goed opgeleid acht tot een allround patholoog. Dit vak oefen ik, mede als gevolg daarvan, elke dag met veel plezier uit. Ik stel het op prijs dat je mij na mijn opleiding als jong staflid de ruimte hebt gegeven om te pogen mijn wetenschappelijk onderzoek binnen de pathologie verder vorm te geven.

Beste collega stafleden,

Je realiseert je niet altijd hoe uniek een team is waar je deel van uitmaakt. De plezierige samenwerking en vanzelfsprekende collegialiteit zorgen altijd voor een aangename werksfeer, waarbij voor iedereen ruimte is voor persoonlijke ontplooiing. Laten we dit vooral zo voortzetten.

Beste research-analisten en onderzoekers,

De afgelopen jaren is er hard door jullie gewerkt om de onderzoeksideeën in verschillende projecten uit te pluizen. Dit heeft veelal geleid tot uitstekende resultaten en we zijn er met elkaar in geslaagd verschillende nieuwe onderzoeklijnen van de grond te krijgen. Zonder jullie inspanning en enthousiasme was dit niet gelukt.

Beste medewerkers van de afdeling Pathologie,

Jullie belang voor de door onze afdeling geleverde patiëntenzorginspanningen spreekt vanzelf, doch jullie belang voor het wetenschappelijk onderzoek wordt, vooral ook door jullie zelf, toch vaak onderschat. Binnen een afdeling als de onze, waar veel klinisch-pathologisch wetenschappelijk onderzoek gebeurt, is de inzet van alle medewerkers om de belangen van de onderzoeksgroepen voortdurend in het oog te willen houden, cruciaal om dit onderzoek ook te kunnen laten slagen.

Beste leden van de CARA-research groep,

De samenwerking binnen de CARA-Research groep is uniek in zowel wetenschappelijk als vriendschappelijk opzicht. Ik zal mij graag samen met jullie inzetten om deze samenwerking verder te intensiveren.

Dames en heren studenten,

Het is voor mij een uitdaging als trimestercoördinator het onderwijs zo vorm te geven, dat ik u kan uitnodigen de uitgangspunten van curriculum 2000 waar te maken. Houdt vooral uw kritische inbreng; ik ga graag met u in discussie! Degenen die "de wereld in de mens" verder willen exploreren begroet ik graag in het onderzoek binnen onze vakgroep.

Tenslotte, familie en vrienden,

Ik ben blij dat jullie hier allen aanwezig zijn, jullie zijn voor mij belangrijk. Mijn ouders hebben gezorgd voor een perfect vertrekpunt; Pa en Ma, zonder jullie had ik hier niet gestaan.

Lieve Martine, Berber en Irene,
Hoewel dit misschien niet altijd even duidelijk blijkt, weet dat jullie voor mij altijd op de eerste plaats komen.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Giard, RWM. De veranderende plaats van de patholoog in de medische zorg. I. Steeds meer mogelijkheden met steeds minder materiaal. Ned Tijdschr Geneeskd 1995, 139:108-110
2. Giard, RWM. De veranderende plaats van de patholoog in de medische zorg. II. Wat wel en wat niet naar de patholoog? Ned Tijdschr Geneeskd 1995, 139:110-113
3. Giard, RWM. De veranderende plaats van de patholoog in de medische zorg. III. Van epiloog naar proloog. Ned Tijdschr Geneeskd 1995, 139:113-115
4. Springer, TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: The multistep paradigm. Cell 1994, 76:301-314.
5. Ratner, S. Lymphocyte migration through extracellular matrix. Invasion Metastasis 1992, 12:82-100.
6. Hardingham, TE, Fosang, AJ. Proteoglycans: many forms and many functions. FASEB J. 1993, 6:861-870.
7. Raghu, G, Kinsella, M. Cytokine effects on extracellular matrix. In: *Cytokines of the lung (Lung biology in health and disease vol. 61)*, edited by Kelly, J. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker Inc. 1993, p. 491-543.
8. Legendijk, A. Ongewenste samenwerking. De Volkskrant 18 mei 1996.
9. De Graaf JH. Histiocytoses of childhood; studies of pathogenesis with emphasis on Langerhans' cell histiocytosis. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 1995
10. Timmer A. The micro-environment as determinant of testicular germ cell tumor biology. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen, 1995
11. Oosterhoff, Y, Timens, W, Postma, DS. The role of airway inflammation in the pathophysiology of nocturnal asthma. Clin. Exp. Allergy 1995, 25:915-921.
12. Timens, W, Coers, W, Van Straaten, JFM, Postma, DS. Extracellular matrix and inflammation: a role for fibroblast-mediated tissue repair in the pathogenesis of emphysema. Eur. Resp. Rev. J. 1996, in press

13. Azuma, H, Heemann, UW, Tullius, SG, Tilney, NL. Cytokines and adhesion molecules in chronic rejection. *Clin. Transplant* 1994, 8:168-180.
14. Bouman, LN, Snellen-Balendong, HAM. Basisvakken: een basis waarvoor? *Ned Tijdschr Geneesk* 1996, 140:1134-1137
15. Metz, JCM, Pels Rijcken-van Erp Taalman Kip, EH, van den Brand-Valkenburg, BWM. Raamplan 1994 artsopleiding: eindtermen van de artsopleiding. Nijmegen: Universitair Publikatiebureau, 1994.
16. Patel, VL, Groen, GJ, Norman GR. Effects of conventional and problem-based medical curricula on problem-solving. *Academic Medicine* 1991, 66:380-389