

# Zoeken naar de realiteit

## Citation for published version (APA):

Blanco, C. E. (2007). *Zoeken naar de realiteit: Afscheidsrede van Prof. Carlos E. Blanco*. (1 ed.) Universiteit Maastricht.

## Document status and date:

Published: 01/01/2007

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **Zoeken naar de realiteit**

## **Colofon**

*Ontwerp en print: Océ Business Services, Maastricht*

*ISBN: 978-90-5681-267-6*

*NUR: 870*

*Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt worden, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.*

# **Zoeken naar de realiteit**

**Prof. Carlos. E. Blanco**



*Mijnheer de Rector, leden van de Raad van Bestuur van de AZM, hoogleraren, zeer gewaardeerde toehoorders.*

Vandaag heb ik een mijlpaal in mijn leven bereikt, één van vele mijlpalen die ik met succes heb behaald, zoals: gaan zitten, gaan staan, lopen, praten, schrijven. Deze mijlpaal betreft het afsluiten van mijn hoogleraarschap in de Pediatrie en Neonatologie. Deze positie omvatte het helpen ontwikkelen van een afdeling Neonatologie, zowel op klinisch als onderzoeksgebied, en verder het voorzitterschap van beide afdelingen. Dit was natuurlijk alleen mogelijk met samenwerking, hulp, raad, humor, openheid en nog veel meer eigenschappen die gemakkelijk te vinden waren bij de staf neonatologie en pediatrie. Het was een groot genoegen en een voorrecht om in dit ziekenhuis en aan deze universiteit te hebben gewerkt voor vele jaren en voor vele redenen. Één van de belangrijkste redenen was de mogelijkheid van, en de behoefte aan ontwikkeling van de afdeling pediatrie in het bijzonder, en het ziekenhuis en de universiteit als geheel.

Alles stond in het teken van continue ontwikkelingen, een explosie naar alle richtingen. Samenwerkingen waren welkom en ideeën werden zeer snel geaccepteerd en verspreid, vele nieuwe mogelijkheden bleven zich aandienen, genomics, proteomics, transgenic faciliteiten, genetica en epigenetica. Dit was sensationeel omdat het nieuwe mogelijkheden opende. Deze ontwikkeling vonden plaats in onderzoek en patiëntenzorg. Ik was bevoorrecht om aan deze waterval van ontwikkelingen blootgesteld te zijn.

Zoals de titel van mijn praatje al aankondigt ga ik met jullie mijn ervaringen delen in mijn zoektocht naar de realiteit, mijn realiteit, de realiteit van mijn groep, de realiteit van patiënten. Ik ga met u delen hoe ik het zag en hoe ik het in de toekomst zie.

Maar wat is de realiteit eigenlijk? Wij kunnen proberen om het als volgt te definiëren: “Wanneer twee of meer individuen akkoord zijn met de interpretatie en beleving van een bepaalde gebeurtenis, is dat het begin van een consensus over die gebeurtenis en de beleving ervan. Er zijn vele realiteiten die vele verschillende groepen of individuen kunnen definiëren. De basisrealiteit is dat er op deze planeet zuurstof, water en voedsel is en een bepaalde range van omgevingstemperaturen. Dit alles maakt het mogelijk om te leven en tegelijkertijd geeft het ons de

mogelijkheid en verantwoordelijkheid om onze genen door middel van reproductie aan de volgende generatie door te geven met als doel te overleven en mogelijk verbetering van onze soort. Het is duidelijk dat de soort zal verbeteren wanneer zijn componenten sterk en gezond zijn. Op dit punt komen wij in het spel en wel door het volledige potentieel van dit individu te beschermen. Met andere woorden, we beschermen de taal van hun genen. Hoe gebeurt dit in de realiteit? Hoe kunnen wij, neonatologen, helpen om dit resultaat te behalen? Wat is het doel? Wat willen wij leveren, kwantiteit of kwaliteit? Ik hoop in dit praatje antwoorden op deze vragen te kunnen geven.

Misschien is het goed om de realiteit te definiëren door middel van de Gauss curve, die de realiteit van een bepaalde populatie vertegenwoordigt.

De normale verdeling, zoals het ook wordt genoemd, laat de variabiliteit van de populatie zien door middel van het verzamelen van de gehele range van een groep individuen: kleinste, klein, gemiddeld, groot, groter, grootst. Deze variabiliteit bestaat niet alleen voor groei, maar kan ook bijvoorbeeld de mate van weerstand tegen infecties vertegenwoordigen. Als de gehele populatie dezelfde mate van weerstand zou hebben, zou een bepaalde nieuwe infectie ons vernietigen. Maar aangezien er variabiliteit in de populatie bestaat, zullen sommige individuen resistent zijn en overleven en zich reproduceren. In andere woorden, variabiliteit zorgt voor flexibiliteit en verzekert het voortbestaan van de soort. Deze manier van groeperen van individuen of feiten vertelt ons wat er gebeurt, wat wij kunnen verwachten, wat het referentie punt is. Binnen de grenzen van dit gebied kunnen wij, in het geval van een populatie, individuen vinden met zeer verschillende kenmerken wanneer we kijken naar de extremen. Wij beginnen ons af te vragen waarom er individuen in de extremen te vinden zijn, of het goed is om helemaal rechts of links van de curve gesitueerd te zijn. Bovendien kunnen wij ons afvragen waarom een individu, dat als normaal wordt beschouwd, niet kan opgroeien in het midden van de normale verdeling en waarom anderen tot de uitersten zijn gegroeid. Dit kan gebeurd zijn via progenitor genetische informatie, namelijk grote ouders grote kinderen en andersom. Wij kunnen ook speculeren dat grote individuen hebben geprofiteerd van het volledige genetische potentieel voor groei omdat er geen belemmering tijdens de ontwikkeling was. Ik breng groei als een voorbeeld omdat groei een integratie van vele processen is en daarom gemakkelijk te beïnvloeden. De vraag beantwoorden of het

beter is om rechts of links van de curve te zijn hangt af van de variabele waar we naar kijken.

De ontwikkeling van nieuwe technieken staat ons toe om nieuwe realiteiten te kunnen “zien“. Deze dient te worden geïnterpreteerd, herhaaldelijk getest, en dan pas als bewijsmateriaal geaccepteerd. Dit geldt voor onze reis door de neonatologie, maar ook voor ieder gebied in de geneeskunde en de wetenschap: nieuwe werkelijkheden verschenen, veranderden, verdwenen, werden vervangen en soms werd die realiteit ook echt realiteit. Tijdens mijn opleiding en later gedurende vele jaren in de praktijk, werd de realiteit vastgesteld door een combinatie van individuele ervaringen, experts, en opinieleiders. Natuurlijk zijn individuele ervaringen gelimiteerd en gecontamineerd met subjectiviteit. Maar iemand moet het probleem erkennen, definiëren, interpreteren en een oplossing zoeken. Een manier om de subjectiviteit hiervan te verminderen is het gebruik van evidence-based medicine (EBM).

Evidence-based medicine is een inmiddels gevestigde methodologie en dit zal zo blijven. Deze methodologie streeft naar het expliciet, oordeelkundig en consciëntieus gebruik maken van het beste beschikbare bewijs bij het maken van een keuze voor de behandeling van een patiënt. Met behulp van deze methodologie proberen we te onderscheiden wat de realiteit is en wat de realiteit lijkt, gegeven de huidige stand van de medische wetenschap. EBM is de basis voor het ontwikkelen van klinische protocollen. Klinische protocollen zijn de vertaling van bewijsmateriaal naar het bed en zij zijn de gemeenschappelijke taal geworden in het toepassen van patiëntenzorg. Wij kunnen ons afvragen of klinische protocollen nuttig zijn en als onderwijshulpmiddel kan dienen? Sommige mensen denken dat klinische protocollen zeer rigide zijn, dat zij de verbeelding en de creativiteit schaden en daarom niet nuttig zijn als onderwijshulpmiddel. Kunnen protocollen onderwijzen? Zijn protocollen klinische dictators?

In onze afdeling zijn behandelingenprotocollen altijd het resultaat van het zoeken naar het beste beschikbare bewijsmateriaal.

Het kostte vaak heel wat besprekingen voordat consensus werd bereikt. Dit was altijd een leer moment en het voorkwam dat er verschillende behandelingstrategieën werden toegepast voor dezelfde ziekte binnen de afdeling.



Betekent het dat door de toepassing van EBM de expert in de klinische praktijk zal verdwijnen? Helemaal niet, er zal altijd behoefte bestaan aan denkers, mensen die kennis kunnen integreren, scheppers die onophoudelijk de behoefte zullen voeden om bewijsmateriaal te produceren. EBM zal alleen de expert verlichten van hun verantwoordelijkheden en risico's van subjectiviteit.

### **Mijn Klinische realiteit**

Mijn klinische realiteit is eigenlijk wat ik heb ervaren tijdens het uitoefenen van de neonatologie de afgelopen 36 jaar. Tijdens deze periode hebben vele realiteiten elkaar overlapt en vervangen. Er zijn veel nieuwe technieken ontwikkeld. Deze stelden ons in staat te begrijpen hoe zieke a terme en zeer immature pasgeborenen te behandelen. Eén van de meeste opvallende ontwikkelingen in de afgelopen jaar is de verbeterde overlevingskansen van zeer immature zuigelingen. Waarom overleven zij vaker dan 30 jaar geleden? Wat doen wij vandaag wat wij jaren geleden niet deden? Ik zal proberen om deze ontwikkelingen te bespreken. Allereerst hebben we geleerd hen te helpen overleven tijdens de overgang naar het leven buiten de baarmoeder en de eerste levensmaanden, deze periode is voor de immature zuigeling natuurlijk langer. Zoals u waarschijnlijk weet, zijn neonatologen kinderartsen die getraind zijn in het behandelen van een zeer hoge risico populatie (te vroeg geboren baby's, a terme zuigelingen met misvormingen, cardio-respiratoire abnormaliteiten, zware bevallingen en metabole ziekten. In ontwikkelde landen vertegenwoordigt deze populatie rond 2-3% van het totaal aantal bevallingen/jaar.

Laten we bij het begin beginnen.

Op de eerste plaats wordt de functie van de placenta, het orgaan die in utero zuurstof aanlevert en kooldioxide elimineert, bij de geboorte vervangen door het extra-uterien orgaan dat verantwoordelijk is voor de rest van ons bestaan, namelijk de longen.

De longen tijdens zo'n vroege periode van de zwangerschap zijn anatomisch en functioneel zeer onrijp. Het belangrijkste probleem is op dat moment het ontwikkelingsstadium van de long en de afwezigheid of voldoende hoeveelheden van een substantie genaamd surfactant.

Surfactant stelt de long in staat om zich gemakkelijk te expanderen en open te blijven tijdens de uitademingsfase. Een ander probleem was dat technieken die voor long gasuitwisseling werden gebruikt, oorspronkelijk waren ontwikkeld voor volwassen longen. Deze technieken werden enige tijd gebruikt, maar zij veroorzaakten ernstige longschade. Dit was moeilijk te accepteren. Sindsdien worden twee belangrijke benaderingen gevolgd. De eerst benadering is een betere voorbereiding van de longen vóór de geboorte, wat inhoudt dat de productie en afgifte van surfactant op een vroegere zwangerschapsduur wordt opgewekt. Dit wordt door de longrijpheid een klein beetje te vervroegen in de baarmoeder door middel van toediening van glucocorticosteroiden aan de moeder vóór de geboorte. Dit is één van de belangrijkste ontwikkelingen in de perinatology.

Een ander grote mijlpaal is het toedienen van surfactant na de geboorte. Wij hebben tegenwoordig natuurlijke en synthetische surfactant, die uitgebreid zijn getest en bewezen effectief. Nu hebben wij een long die als orgaan voor gasuitwisseling kan functioneren, nog niet perfect maar voldoende om overleving toe te staan. Wij moeten hier zeer zorgvuldig mee omgaan anders zal er permanente schade zijn.

Technieken voor mechanische ventilatie zijn ook aanzienlijk verbeterd in de loop van de tijd, maar wij moeten ons er van bewust zijn dat deze gebaseerd zijn op het persen van lucht en zuurstof in de longen. In de laatste 10-15 jaar zijn deze machines wat minder schadelijk geworden, met wat snellere reacties en meer toegepast aan de pasgeborenen longen. Echter, ze zijn nog steeds niet goed genoeg. Nu zijn we zo ver dat we deze machines hebben maar we moeten leren om ze niet te gebruiken of ze slechts voor zeer korte periodes.

Wij brengen nu eigenlijk technieken terug naar de NICU's, die voor het eerst tijdens mijn opleidingsjaren in de neonatologie werden gebruikt.

Deze techniek is minder agressief voor de pasgeboren long, en is gebaseerd op het leveren van continue druk aan de long zonder plaatsing van een tube in de trachea. Het moge duidelijk zijn dat een goede en voorzichtige aanpassing van de long aan zijn nieuwe functie zonder schade het doel is. Dit moet al starten op de verloskamer, direct bij geboorte. Daarbij moeten wij effectief zijn maar tegelijkertijd moeten wij de eigen inspanningen van de zuigeling respecteren. We moeten niet teveel hulp geven als het niet nodig is, niet teveel zuurstof geven zonder voldoende informatie over de mate van zuurstof saturatie van de pas geborene.

In de laatste 10 jaar hebben wij sommige nieuwe technologische ontwikkelingen geëvalueerd en gebruikt om deze transitie te ondersteunen en longschade te minimaliseren. Al deze technieken zijn er op gericht om gasuitwisseling te vergemakkelijken of over te nemen. Ik heb al eerder het succes van de toepassing van surfactant genoemd, geïndiceerd voor premature longen. Echter, deze toepassing heeft zich verder uitgebreid naar de meer mature zuigelingen en zelfs volwassenen. Ook werden er nieuwe technieken ontwikkeld voor mechanische ventilatie, zoals hoge frequentie ventilatie, nitric oxide, vloeibare ventilatie en extracorporele systemen voor gasuitwisseling. Natuurlijk werden ze allemaal met veel enthousiasme geïntroduceerd, waren ze veelbelovend, totdat klinische proeven dit enthousiasme niet geheel konden steunen. Daarom zijn deze technieken in gebruik, maar zij bieden slechts gedeeltelijke hulp in de behandeling van ademhalingsproblemen van pasgeboren. Wij hebben nu een zuigeling met goede kansen op overleving en hier begint een ander verhaal en zullen we nieuwe strategieën moeten gaan gebruiken om de prematuur naar huis te sturen.

Aangezien premature en immature zuigelingen niet in staat zijn hun lichaamstemperatuur te behouden, ze verliezen erg gemakkelijk hun temperatuur, waren we genoodzaakt om een tropische micro-omgeving te creëren met een hoge luchtvochtigheid, die hen tegen hypothermie beschermt. Vooruitgang in de technologie heeft het mogelijk gemaakt om incubators te ontwikkelen, die de capaciteit hebben om zo'n micromilieu te verschaffen. Ik denk dat op dit gebied geen verdere grote ontwikkelingen te verwachten zijn de komende jaren.

Aangezien de moederkoek niet alleen voorziet in gasuitwisseling maar ook in voeding, vereist de overgang naar het extra-uterien leven niet alleen een efficiënte long, maar een efficiënt gastro-intestinaal systeem dat van belang is om groei te garanderen. Dit laatste systeem zorgt voor de nodige voedingstoffen, voor evenwichtige kolonisatie en voor een intacte bacteriële barrière. Is dit niet het geval, dan wordt het gastro-intestinale systeem een bacterieel reservoir van waaruit systemische infecties kunnen ontstaan. Dit is niet gemakkelijk, het vereist een grote hoeveelheid geduld en tijd, en is één van de belangrijkste problemen die overwonnen moeten worden om een constante groei te verkrijgen. En constante groei is een zeer belangrijke factor om chronische longziekte te overwinnen en in een later stadium het kind binnen een redelijke periode naar huis te ontslaan. Wij hebben veel geleerd over de voeding van zeer immature zuigelingen. Tegenwoordig bieden wij voeding zeer spoedig na de geboorte aan om de intestinale structuur te beschermen en rijping te garanderen. Verder vormt verbeterde parenterale voeding een veilige brug tussen geboorte en volledige orale voeding. Wij zijn er volledig van overtuigd dat borstvoeding de beste voeding is, en dat eigenlijk alle zuigelingen deze behoren te ontvangen. Om het probleem van intestinale onrijpheid en overmatige groei van gevaarlijke bacteriën het hoofd te bieden, zijn alternatieven onderzocht. Eén van die alternatieven is het gebruik van probiotics en prebiotics om gezondheidsbevorderende endogene flora te stimuleren om ziekteverwekkende kolonisaties en ziekteverschijnselen te bestrijden. Wetenschappelijk onderzoek laat zien dat probiotische organismen in voedingsmiddelen belangrijke gezondheidseffecten lijken te hebben, zowel voor flesvoeding- als borstvoeding zuigelingen. Dit gebied heeft heel wat potentieel voor verdere vooruitgang, welke naar mijn mening geboekt kan worden door de darm een klein beetje meer te prikkelen zonder bang te zijn voor het 'spook', necrotiserende enterocolitis. Het is waar dat dit een belangrijk probleem is, maar het is de vraag of incidentie hiervan opweegt tegen de problemen die veroorzaakt worden door vele interrupties van enteraal voeden. Interrupties die kunnen leiden tot slechtere groei, een langere opnametijd, en een verhoogd risico voor infecties.

Wat we ook nog steeds niet hebben kunnen oplossen zijn infecties. Vele zuigelingen worden geboren na een intra-uteriene infectie en één derde van alle zuigelingen ontwikkeld een infectie tijdens de eerste levensmaand. Daarom is de systemische infectie een belangrijk probleem in deze immature populatie. Niet alleen omdat dit kan

leiden tot een vroeg geboorte, maar ook omdat de wereld waarin wij leven niet steriel is en deze kinderen meer vatbaar zijn. Dit wordt nog complexer vanwege de noodzaak om invasieve procedures te gebruiken. De enige manier om dit probleem aan te pakken is voorkoming van besmettingen door middel van 'minimal handling' technieken en verstandig en geïndiceerd gebruik van antibiotica. Aangezien de incidentie van verkregen postnatale infecties hoog is, moge het duidelijk zijn dat er heel wat ruimte voor verbetering is. Het leven voor deze groep zuigelingen is niet gemakkelijk tijdens de eerste paar weken. Er zijn teveel nieuwe dingen waarvoor zij onvoldoende voorbereidingstijd hebben gehad, met als gevolg dat zij enorm moeten improviseren, en niet zonder gevolgen.

Één van deze nieuwe dingen, waar premature zuigelingen onvermijdelijk mee geconfronteerd worden bij de geboorte is een hogere concentratie van zuurstof. De zuurstof metabolisme produceert vrije radicalen en dit is een probleem. Ze zijn in het geheel niet voorbereid om een teveel aan vrije radicalen aan te pakken. Bovendien worden zij vaak blootgesteld, zowel vóór als na de geboorte, aan ontstekingsprocessen en aan grote schommelingen in oxygenatie, de bloeddruk, en weefselperfusie. Dit leidt vaak tot permanente schade aan organen in ontwikkeling, zoals de hersenen. De schade is merkbaar door verstoringen in weefselontwikkeling, arteriële en veneuze infarcten en hersenbloedingen. Dit is slecht nieuws voor het ontwikkelingspotentieel van de hersenen, hetgeen vaker wordt gezien bij de meer immature zuigeling. Door de technologische ontwikkelingen overleven deze zuigelingen in toenemende percentages, maar zal het beschadigde hersenweefsel de neurologische toekomst van deze groep zeer immature zuigelingen bepalen. Het is zeer duidelijk dat de technologische ontwikkeling de laatste 30 jaar hoofdzakelijk ten goede kwam aan zuigelingen tussen 28-32 weken zwangerschap; zij zijn op het ogenblik de grote winnaars. In het kort, voor deze immature zuigelingen moeten we rond de 7e-10e levensdag streven naar:

- Een spontane ademhaling zonder of met zeer lage concentraties toediening van zuurstof;
- Volledige orale voeding, waarbij borstvoeding ideaal is;
- Vrij van infecties en van antibiotica;
- Heel veel rust en geen procedures

Ik ben er zeker van dat dit mogelijk is. Ik zal niet in de verleiding komen om ethische kwesties, zoals de grenzen van uitvoerbaarheid, te bespreken. Maar dit is een goed moment om toch een idee met u te delen. Een idee dat wij, een groep neonatologen van verschillende centra, epidemiologen en gezondheidseconomen hier aan de Universiteit Maastricht, recentelijk hebben uitgedacht voor een onderzoeksproject. Het gaat om het volgende. De populatie die wij behandelen heeft een zeer hoog risico op neurologische aandoeningen in de toekomst. Daarom is het essentieel dat het besluit om hen intensieve zorg aan te bieden ook wordt getoetst met de opinie van de maatschappij. Wij vroegen ons af wat de maatschappij, waar wij deze kinderen naar terug sturen, denkt over de door ons vastgestelde grenzen van behandeling en de daarbij behorende complicaties. Wij denken dat meer kennis over hoe de maatschappij hierover denkt van groot belang zou kunnen zijn voor de groep die dit soort beslissingen moet maken. Ik hoop oprecht dat dit project zal worden gecontinueerd.

### **Mijn onderzoeksrealiteit**

Het leven in Maastricht was niet alleen management en het behandelen van baby's, het was veel meer dan dat. Bovendien is klinisch werk zonder onderzoek als het reizen zonder een goed kompas.

En nog altijd kan het reizen van de bestaande routes van onderzoek ons langs onverwachte plaatsen met nieuwe paden leiden, maar we moeten open zijn om dit te zien. Wij hebben veel van deze reizen gemaakt en in de pediatrie boeken we nog steeds vooruitgang. Ons interessegebied varieert van de foetale tot de neonatale fysiologie en recentelijk is daar ook de volwassenen pathologie bijgekomen. Ik zal dit later nader uitleggen. Ons onderzoek heeft zich in de afgelopen jaren gericht op de volgende onderwerpen:

- Het onderzoeken van de consequenties van een te hoge hematocriet waarden voor de neonatale circulatie.
- Het definiëren en klinisch toepassen van otoacoustic emissions. Dit kan helpen om erg vroeg doofheid op te sporen.

- Het zoeken van nieuwe mogelijkheden voor efficiënte gas uitwisseling met minimale longschade. We hebben geëxperimenteerd met het gebruik van een vloeistof in plaats van gas om de longen te expanderen. Gedurende enkele jaren was dit een hot item, maar tot dusver heeft deze techniek nog niet het bed van de pasgeboren zuigeling weten te bereiken.
- Het online monitoren van weefseloxygenatie. Dit gebeurde met behulp van het meten van veneuze zuurstof saturatie, welke een goede parameter voor weefseloxygenatie is. Dit werk heeft een hoge klinische relevantie.
- Het onderzoeken van het effect van verstoringen van de hersenontwikkeling, zoals maternale stress en asfyxie. We waren met name geïnteresseerd in verstoringen in de tweede helft van de zwangerschap en de consequenties voor het volwassen brein.
- Het online monitoren van de elektro-activiteit van de cortex om de hersenfunctie te evalueren. Deze techniek heeft een groot potentieel om epileptische activiteit op te sporen en kan inzicht verschaffen in de hersenfunctie op latere leeftijd.
- Het opsporen van maladaptaties van cardiovasculaire processen tijdens de geboorte, dit betreft met name het omschakelen van de foetale naar de neonatale systemisch en longcirculatie. Dit is een essentiële stap voor een succesvolle geboorte en overleving.
- Onlangs, heeft de komst van een nieuw hoofd en staf lid belangrijke nieuwe inzichten verschaft in mechanismen, die betrokken zijn bij de turnover van surfactant en de gevolgen van intra-uteriene infectie op de longontwikkeling bij immature zuigelingen.

In de laatste 10 jaar zijn we erg geïnteresseerd geraakt in het idee dat de gezondheid van volwassenen zeer vroeg in het leven bepaald kan worden, niet alleen door genetische mechanismen, de genetische informatie van onze ouders, maar door andere mechanismen die door omgevingsfactoren worden gemoduleerd. Deze omgevingsfactoren zijn vertaald naar de genen en komen tot uitdrukking door genen te activeren of soms te deactiveren, epigenetische veranderingen genaamd. Dit mechanisme is aanwezig in elk dier op de planeet en lijkt

nuttig te zijn voor aanpassingen aan veranderingen in de toekomst en voor het voorspellen van situaties. Voorbeelden zijn het veranderen van de kleur of dikheid van vel of huid, de lengte van de bek, om te kunnen reageren op veranderingen in de omgeving.

Dit betekent eigenlijk dat wij al aan het begin van ons leven het potentieel hebben om verschillende fenotypes te ontwikkelen. We lijken dezelfde mens, met hersenen, twee armen, twee benen, twee ogen, en 10 tenen (al zijn sommige tenen langer dan andere). Een lange tenenfenotype is alleen lastig voor de omgeving maar andere mogelijke fenotypes kunnen zeer riskant zijn voor het ontwikkelen van volwassen ziektes.

De bepaling van het fenotype hangt af van een onverwachts signaal uit de omgeving, zoals minder voeding dan nodig of minder beschikbaarheid van zuurstof dat het organisme in ontwikkeling ervaart. Een dergelijke situatie kan ontstaan omdat de moeder of de placenta onvoldoende voeding en/of zuurstof verstrekt. Soms zal de foetus, door zijn groei te verminderen, zich aanpassen en uiteindelijk overleven. De foetus is nu aangepast aan een minder dan ideale toestand en verwacht dat na de geboorte de situatie ook zo zal zijn. Wanneer deze voorspelling niet klopt zal het risico voor ziektes zoals type 2 Diabetes, obesitas, cardiovasculaire en vele andere ziektes stijgen. Dit is een zeer belangrijk volksgezondheidsprobleem. Aangezien wij deze zuigelingen behandelen, die voorspellingen hebben veranderd of bezig zijn te veranderen, is het fascinerend om te veronderstellen dat wij in staat zouden zijn door middel van markers deze voorspellingen te ontdekken. Dit benaderen we door middel van verschillende diermodellen en het bekijken van de korte en lange termijn gevolgen van deze mismatch. Ik ben er van overtuigd dat wij ernstig falen wanneer we een volwassene pas beginnen te behandelen op het moment dat de symptomen van een chronische niet-infectieuze ziekte verschijnen. Mogelijk zijn we in de toekomst in staat om het risico voor deze ziektes te behandelen voordat deze ziektes ontstaan op volwassen leeftijd.

Wij hebben een aantal studies gedaan om de relatie tussen foetale ontwikkeling en volwassen ziektes te onderzoeken. We vroegen ons af of stress of asfyxie tijdens de zwangerschap het verouderingsproces kon veranderen of mensen vatbaar kon maken voor degeneratieve of psychiatrische disorders zoals depressie. Het antwoord is ja. Ook vroegen



we ons af of periodes van ondervoeding of lage zuurstof tijdens de ontwikkeling de anatomie of fysiologie van het cardiovasculaire systeem konden veranderen. Het antwoord is ja. Nu moeten wij onderzoeken wat te doen met deze twee bevestigende antwoorden. Het is zeer geruststellend te weten dat de groep in Southampton, waar dit alles is begonnen, zeer vergevorderd is in de karakterisering en identificatie van het adaptatieproces. Ook werken ze op basis van de resultaten zeer hard aan preventie. Dit is zeer goed nieuws. Niet alleen omdat er markers zijn om voorspellingen te identificeren, maar omdat er oplossingen zijn. Dit onderzoeksgebied bracht niet alleen de ontwikkelingsbiologie binnen de volksgezondheid en aan het bed van de patiënt, maar breidde zich verder uit naar het gebied van Obstetrie, Perinatologie en Kindergeneeskunde. Daarnaast heeft dit onderzoek ons erg bewust gemaakt wie onze patiënt is. Onze patiënten zijn de pasgeboren zuigelingen na een zwangerschapsduur van 22 weken, in sommige landen, tot en met 42 weken. Dit betekent dat er foetussen worden geboren die 20 weken ontwikkeling in de baarmoeder moeten missen en opeens worden blootgesteld aan de extra-uteriene wereld. Dit is een groot onverwachts signaal uit de omgeving! Bovendien zijn alle zuigelingen in hun eerste levensjaar in een sensitieve periode waarin nog steeds het gevaar bestaat van verandering naar een hoogrisico fenotype die geassocieerd is met volwassen ziektes. Het goede nieuws is dat in de nabije toekomst deze veranderingen mogelijk kunnen worden voorkomen en ongedaan gemaakt. Dit is het gebied waarin ik actief zal proberen te blijven.

Ik verwacht dat we in de komende jaren ontwikkelingen op de volgende gebieden in de neonatologie zullen zien:

- Verdere verbeteringen van imaging technieken gecombineerd met functionele informatie van de onderzochte weefsels. Deze technieken zullen ons in staat stellen te zien hoe de organen zich ontwikkelen en functioneren. Het belangrijkste orgaan is de hersenen. De hersenen is dat wat ons differentieert van andere diersoorten, het is de receptor, integrator en dirigent van het menselijk leven. We zien het ontwikkelen in utero en gedurende de eerste levensjaren. We zien hoe fragiel het is en hoeveel schade kan ontstaan tijdens het proces van de geboorte en gedurende de eerste dagen van het leven. We hebben enige progressie gemaakt in het beschermen van haar structuur en haar functies maar er moet nog veel gebeuren op dit

gebied. Een interessant voorbeeld is het continue monitoren van de hersenactiviteit, maar dit brengt tot nu toe nog beperkte informatie. Wij hebben al belangrijke ontwikkelingen op dit gebied gezien, maar wij zullen nog meer te weten moeten komen. We moeten op basis van deze gegevens in staat kunnen zijn voorspellingen te doen voor de toekomst.

- Ontwikkelingen op het gebied van behandelingen om de hersenen te beschermen voor zowel a terme and premature zuigelingen.
- Continue monitoring voor de evaluatie van bloedperfusie en oxygenatie naar verschillende organen.
- Meer acceptatie van de eigen ademhalingsinspanningen van de zuigeling, wat leidt tot meer gebruik van CPAP, milde reanimatie, nieuwe strategieën om het longweefsel te beschermen, verbetering van technieken voor efficiënte gasuitwisseling zonder interferentie in de longontwikkeling of zonder het veroorzaken van ontstekingsprocessen, vroege inductie van surfactant metabolisme, nieuwe surfactanten en manieren van toediening. De laatstgenoemde kan de behoefte aan endotracheale intubatie vermijden en dat zal een groot voordeel zijn.
- Het uitgangspunt van voeding zodat het beter is gematcht met ontwikkelingsverwachtingen. Dit betekent het vermijden van ondervoeding maar ook het vermijden van snelle groei.

Tegenwoordig kunnen we erg vroeg tijdens de zwangerschap genetische ziektes, congenitale abnormaliteiten opsporen, en veel ziektes na de geboorte screenen en oplossingen aanbieden. Nu zijn we op de drempel van het kunnen detecteren van epigenetische stoornissen en deze mogelijk ongedaan maken. Door deze selectie procedures toe te passen kunnen we een gezond genoom en epigenoom behouden wat zal resulteren in een interessant fenotype dat hoogstwaarschijnlijk gezond zal zijn en lang zal leven.

## **Mijn realiteit...**

Dames en heren, ik heb het einde van mijn rede bereikt en ik wil het graag afsluiten met een dankwoord aan de vele mensen die dit avontuur mogelijk hebben gemaakt.

## **Allereerst mijn klinische realiteit.**

Dank aan:

- Mijn universitaire opleiders Prof. Gianantonio van hospital de Ninos, Buenos aires (opleiding tot kinderarts) en Prof. Joan Hodgman, Los Angeles, USA (opleiding tot Neonatoloog);
- De Neonatologie Argentinië, met name Luis Prudent en Nestor Vain, excellente professionals and dierbare vrienden;
- Prof. Jan Ruis voor zijn aanbod van mijn eerste baan in Nederland;
- De Neonatologische staf van Academisch Ziekenhuis Leiden, in het bijzonder Wim Baerts voor de ontvangst, samenwerking en vriendschap;
- De bestuurders van het azM (in het bijzonder Sjef Verhey, Jan Carpay en Lou Brans Brabant) en de Universiteit Maastricht voor het in mij gestelde vertrouwen;
- Pam Ramaekers voor zijn volle vertrouwen in me, Theo van der Kley en in het bijzonder Wiel Maertzdorf. Beste Wiel, er was een NICU in Maastricht toen ik kwam. Dat was de NICU die jij opgezet hebt. Ik heb samen met jou deze NICU verder ontwikkeld. Het was een geweldige ervaring, met de nodige risico's, maar we hebben het gedaan en ik heb nog twee vrienden aan over gehouden:
- Ans en jij. Niet te vergeten de opleiding die ik van jullie heb ontvangen in 'Het Genot van Carnaval'.

- Multinationale Staf Neonatologie, Mark, Twan, Pieter, Danilo, Eduardo en later Rob, Boris en Luc. We hebben met plezier samengewerkt, het was een succes en dat was vanwege het gebruik van onze intelligentie, 'maturity', kennis, en tolerantie.
- Neonatologie Nederland, ik was een van jullie en ik ben er trots op. We hebben ooit 'NeoNed' opgezet en het was een briljant idee.
- Het secretariaat, Marleen en later Tamara, het was fantastisch, we hebben veel gewerkt maar ook veel gelachen.
- Staf Pediatrie, in het bijzonder allemaal
- Staf kinderchirurgie, voor de goede samenwerking en het delen van de verantwoordelijkheid van moeilijke patienten.
- Staf gynaecologie voor de goede samenwerking en slapeloze nachten
- Verpleegkunde NICU voor al jullie intensieve zorg
- Verpleegkunde Verloskamer
- Fysiotherapie
- Instrumentele dienst AZM en Staf Idee, ihb Nick Braken AZM en Jan Geilen UM voor de technische creativiteit en jullie enthousiasme
- Staf CPV

### **Mijn onderzoeksrealiteit.**

- In het onderzoek heb ik de mogelijkheid gehad om met veel goede onderzoekers uit allerlei landen samen te werken; USA, Canada, Australië, UK, Bolivia, Chili, Nederland, Italië. In het bijzonder wil ik noemen: Geoffrey Dawes (Nuffield Institute for Medical research, Oxford), David Walker, Mark Hanson, Dino Giussani, Donald Peebles, Linda Wright in mijn periode in Baltimore, The Highlanders Group: Hanson, Giussani, Llanos en Co; The Highlanders II in Bolivia, Carlos Salinas, en Rudy Soria.
- Aan het locale front, de directeur, de divisieleiders en staf van

- de onderzoeksschool Grow. Beste Jelte, Ik kan me nog goed de tijd herinneren van Perinatale Geneeskunde en de plezierige samenwerking met Tom Hassaart. Inmiddels is Grow erg gegroeid en ik hoop zonder mismatching. Capgroep Farmacologie, in het bijzonder Jo DeMey voor de continue vriendschap, hulp en inspiratie.
- School of mental health en neuroscience, Harry Steinbusch voor het zijn samenwerking en goede ontvangst in zijn brede lab.

Ik dank mij kinderen voor het dragen van mijn genen, ze hebben er goed voor gezorgd.

Lieve Regien, het leven is hartstikke mooi en we blijven ervan genieten, vamos todavia!

Ik wil nu afsluiten met de tekst van een tango van Carlos Gardel van 1927,

‘Adiós, muchachos, compañeros de mi vida,  
barra querida de aquellos tiempos.  
Me toca a mí hoy emprender la retirada,  
debo alejarme de mi buena muchachada.’

(Vaarwel muchachos, metgezellen van mijn leven, geliefde vrienden van die tijd. Nu is het mijn beurt om weg te gaan, ik moet mijn goede groep jongens achterlaten.

Ik heb gezegd en gezongen!



