

Over de vaatwand en het Beekbergerwoud



Rede uitgesproken door

Prof. Dr. A.J. van Zonneveld

bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar op het gebied van de nierziekten
in het bijzonder de experimentele vasculaire geneeskunde
aan de Universiteit Leiden
op dinsdag 12 april 2005

“De kern van het bos bestond uit zeer hoge Zwarte Elzen, vaak met Klimop begroeid, gemengd met Essen. Daaromheen bevond zich een zone elzenhakhout. Ertussen groeiden tal van struiken als Zwarte Bes, Vogelkers, Gelderse Roos, Rode Kornoelje, Kardinaalsmuts, Wegedoorn en Hazelaar, op de overgang naar hoger gelegen gedeelten ook Hondсроos, Hulst en Jeneverbes. Het woud stond met de aangrenzende heide 's winters geheel onder water, voor houthakkers slechts toegankelijk in vorstperiodes. In de zomer was het vrijwel onbegaanbaar, behalve op de hogere horsten waar ook Eiken en Beuken groeiden.” “Ontzaglijk groot was de rijkdom aan bijzondere vochten en schaduwminnende mossen en paddestoelen, vooral op de hakhoutstoven en op de vele rottende boomstammen die her en der door het woud verspreid lagen”¹.

Aldus een kort citaat uit een prachtige beschrijving van de rijkdom en de ondergang van het Beekbergerwoud door Victor Westhoff, een van Nederlands grootste plantkundigen. Wellicht weet u het nog, het legendarische Beekbergerwoud, gelegen ten zuidoosten van Apeldoorn was het laatste Nederlandse oerbos en werd in 1871, in het kader van de vooruitgang, met de grond gelijk gemaakt toen houthakkers er de laatste bomen kapten. Zo kwam er een eind aan een weergaloos rijk biotoop vol otters, bevers, roerdompen en wielewalen dat het resultaat was van 8000 jaar groeien en bloeien zonder de verwoestende invloed van de menselijke beschaving. Om te benadrukken dat niet alleen romantische natuurvorsers onder de indruk waren van deze grootse rimboe meldt Westhoff nog: “Zelfs de aannemer die het bos heeft gesloopt was blijkens een door hem hierover gepubliceerd verslag getroffen door de schoonheid van dit woud”

Waarom heeft het jaartal “1871: het kappen van dit laatste Nederlandse oerbos” zo'n indruk op mij gemaakt dat ik het, in tegenstelling tot vrijwel alle andere op de lagere school geleerde jaartallen, bijna 40 jaar later nog niet vergeten ben?

Inderdaad, voor u staat een romantische natuurvorser met een fascinatie voor de schoonheid van de natuur in zijn meest pure vorm, dat wil zeggen, onaangetast door meestal negatieve invloed van het menselijk bestaan². Bij mijn aanstelling als hoogleraar werd mij onlangs gevraagd in het kort te formuleren wát het is dat mij als onderzoeker inspireert³. Ik schreef: “een boek wordt beter naarmate je de karakters van de hoofdrolspelers en de context van het verhaal beter leert kennen. Met het voortschrijdend inzicht dat komt met de jaren, begin ik me langzaam een samenhangend beeld te vormen van hoe de vaatwand functioneert. En wat blijkt, hoe langer ik er naar kijk hoe mooier het in elkaar blijkt te zitten”.

Die moleculaire en cellulaire wereld is voor mij een landschap dat minstens zo boeiend is om te ontdekken als dat voormalige Beekbergerwoud. Stel u voor, alle aardse levensvormen zijn opgebouwd uit cellen⁴. Dit zijn uiterst complexe compartimenten opgebouwd uit een celwand, een celskelet en gespecialiseerde minutieuze organen

(organellen) die een rol spelen bij het voortbestaan of de vaak gespecialiseerde functie van de cel ⁵. Zo zijn er kleine energiefabriekjes, de zogenaamde mitochondriën, die met behulp van moleculaire proton pompen, voedingsstoffen en zuurstof kunnen omzetten in energie op een manier die ongeëvenaard zuinig is. Als onze cellen zouden werken met de efficiëntie van een electro- of verbrandingsmotor, zouden wij ten minste vier maal zoveel moeten eten en een zeer lange tong of zeer grote oren hebben om de in warmte verloren energie af te kunnen voeren. Er zijn moleculaire motoren die, middels een vorm van cellulaire kabelbanen, zorgen voor het transport van stoffen door de cel ⁶. Weer andere motoren maken het mogelijk dat de cel kan kruipen of zwemmen via het aansturen van een soort cellulaire propeller ⁷. Cellen zijn in staat tot fagocytose, pinocytose en chemotaxis, anders gezegd ze kunnen eten, drinken, ruiken en stinken ⁸ en voor vrijwel alles wat een mens kan verzinnen heeft de natuur wel een oplossing in microformaat.

Fysiologie en pathofysiologie van de vaatwand

En wat is er dan zo bijzonder aan de vaatwand? De simpelste vormen van leven zijn opgebouwd uit enkele cellen die solitair voortbestaan en zich voortplanten door zich te delen in twee identieke dochtercellen. Hogere organismen, zoals de mens zijn te vergelijken met cellulaire steden waar groepen van cellen gespecialiseerde functies vervullen en functioneren in een netwerk van complexe communicatie systemen. Zo is een groot bloedvat, zoals een slagader, niet een inerte pijp waar bloed door stroomt maar een zeer dynamische structuur opgebouwd uit drie concentrische lagen die zijn samengesteld door celtypen met ieder een eigen functie. Allereerst de intima die de binnenbekleding vormt van de vaatwand en in direct contact is met het stromende bloed. Deze bestaat uit een enkele laag van zogenaamde endotheel cellen, samen ook wel het endotheel genoemd. De middelste laag, gescheiden van de intima door een elastisch vlies, is de media. Deze is veel dikker en opgebouwd uit spiercellen en omgeven door een netwerk van elastische vezels. De buitenste laag heet de adventitia en bestaat uit bindweefsel en weer een ander celtype, de zogenaamde fibroblasten, die de bouwstenen voor het bindweefsel produceren.

Dankzij de spiercellen in de media zijn de slagaders in staat samen te knijpen of te ontspannen en kan het lichaam de bloeddruk reguleren. In het laboratorium van Robert Furchgott werden in 1980 experimenten gedaan met kleine, in ringetjes gesneden stukjes bloedvat van konijnen. Wanneer, in een orgaanbadje, de stof acetylcholine werd toegevoegd trad er steevast een verkleining op van de diameter van de ringetjes. Op allerlei manieren werd dit mechanisme onderzocht. Echter, toen op een dag, per abuis, vergeten werd het binnenste laagje

van de vaatjes schoon te maken klopte er iets niet meer. In plaats van te samen te knijpen volgde een verwijding van de ringetjes door een ontspanning van de spiercellen in de vaatringetjes. Hierdoor werd per toeval ontdekt dat het binnenste endotheel laagje van een bloedvat een stof produceert, stikstof oxide genaamd, die een sleutelrol vervult bij de regulatie van de bloeddruk ⁹. Niemand zou bang hoeven te zijn om fouten te maken want in 1998 ontving Robert Furchgott, samen met twee andere Amerikaanse wetenschappers, voor deze ontdekking de Nobelprijs voor de geneeskunde.

Sinds 1980 is het steeds duidelijker geworden dat dat flinterdunne endotheelcel laagje de regie voert over een groot aantal processen in de vaatwand die van essentieel belang zijn voor het functioneren van het organisme. Zo vormt het endotheel een aaneengesloten barrière tussen het bloed en de weefsels en reguleert het actief welke stoffen worden opgenomen uit het bloed. Ook bij de regulatie van de bloedstolling speelt het endotheel een zeer belangrijke rol. Het moge duidelijk zijn dat de mogelijkheid van bloed om te stollen essentieel is voor het overleven bij verwonding. Echter zonder zo'n beschadiging is het van het grootste belang dat het bloed niet stolt omdat dit zou leiden tot een uiterst ongewenste afsluiting van bloedvaten zoals we die kennen bij thrombose of het hersen- of hart infarct. In de gezonde vaatwand worden door de endotheelcel factoren geproduceerd die actief de bloedstolling onderdrukken. Bij beschadiging en bij andere condities waarbij het wél nodig is dat er bloedstolling optreedt raakt het endotheel geactiveerd en schakelt het plots om en stimuleert het de stolling waardoor het vasculaire lek kan worden gedicht ¹⁰. Na genezing moet het stolsel weer worden afgebroken en ook hierbij zijn enzymen betrokken die geproduceerd worden door het endotheel. Eén van die enzymen is het weefsel-type plasminogeen activator waaraan ik in het kader van mijn promotie onderzoek enkele jaren onderzoek heb gedaan. Dit enzym, ook wel bekend onder de naam t-PA, wordt ondertussen toegepast bij de behandeling van ongewenste intra-vasale stolling na b.v. het hart- of herseninfarct en is een prachtig voorbeeld van hoe het achterhalen van de geheimen van de vaatwand kan leiden tot verbetering van de gezondheidszorg.

Maar de vaatwand kent echter nog een geheim dat van groot belang is voor de rest van mijn betoog. Ons lichaam wordt continu beschermd tegen kwaadaardige indringers zoals bacteriën door een leger van zwaarbewapende witte bloedcellen die deze indringers kunnen opsporen, doden en verzwelgen. Maar hoe weten die cellen nu waar de vijand zich bevindt? Dat laat zich als volgt verklaren. Door het hele lichaam bevinden zich "verklikker" cellen die, wanneer zij in de buurt komen van een beginnende infectie, alarm slaan door het afscheiden van signaalstoffen. Endotheelcellen in de lokaal aanwezige bloedvaten zijn zeer gevoelig voor deze stoffen en reageren direct op deze prikkel door recepto-

ren te exposeren voor de in het bloed aanwezige witte bloedcellen. Deze receptoren werken als een soort van klittenband en remmen de anders snel voorbij stromende witte bloedcellen af, totdat ze uiteindelijk volledig tot stilstand komen door een stevige binding aan het geactiveerde endotheelcel. Korte tijd later gebeurt er nóg iets opzienbarends. De normaal waterdicht gesloten verbinding tussen twee endotheelcellen opent zich, en de witte bloedcel kruipt door de opening de vaatwand binnen op weg naar de infectie. Dit proces maakt onderdeel uit van de ontstekingsreactie waarbij, opnieuw, het endotheel een belangrijke regulerende rol vervult ¹¹.

Het slechte nieuws dat ik moet vertellen is dat de moderne mens ook op dít boeiende landschap een vernietigende invloed kan hebben. Met de toenemende welvaart leiden onze bloedvaten steeds meer aan aderverkalking, ook wel atherosclerose genoemd. Het milieu van de atherosclerotische vaatwand is verstoord door vuilnisbelten, ook wel plaques genoemd, van vetten, ontstekingscellen, spiercellen, dood cel materiaal en kalkafzettingen die zich tussen de intima en de media afzetten. Het moge duidelijk zijn, dat op die plaatsen de vaatwand niet meer naar behoren functioneert. Sterker nog, op een gegeven moment kunnen deze plaques scheuren en door de hierop volgende intravasale stollingsreactie aanleiding geven tot een volledige afsluiting van het vat. Wanneer dit in een kransslagader gebeurt spreken we over een acuut myocard infarct, ofwel een hartaanval waarvan we allen de gevolgen kennen.

Hoe ontstaat die levensbedreigende beschadiging van de vaatwand? Tijdens mijn aanstelling als fellow van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen deed ik in het laboratorium van professor Hans Pannekoek in het AMC onderzoek naar de rol die het endotheel speelt bij het ontstaan van die atherosclerotische plaques. Experimenterend met technieken die nauwkeurig verschillen in gen-expressie zichtbaar kunnen maken verkregen wij resultaten die bijdroegen aan een verklaring die op dit moment breed gedragen wordt. Risico factoren voor hart en vaatziekten, zoals een te hoog cholesterol, roken, diabetes, hoge bloeddruk en obesitas hebben een zelfde effect op het endotheel als de signaal stoffen die vrijkomen bij de door een infectie veroorzaakte ontstekingsreactie. Hierdoor wordt het endotheel chronisch geactiveerd en worden de militante witte bloedcellen doelloos gerekruteerd in de vaatwand. Omdat chronische endotheel activatie ook leidt tot endotheel disfunctie vermindert de barrière functie en kunnen de in het bloed circulerende vetten zich vrij in de vaatwand begeven waar ze worden opgenomen en verzameld door de ontstekingscellen. Het zijn deze processen die, na verloop van tijd, leiden tot het ontstaan van de atherosclerotische plaque ¹². Het endotheel betaalt een tol voor haar veelzijdigheid. Die zelfde mechanismen noodzakelijk voor de bescherming tegen infecties zijn de achilleshiel van de vaatwand bij de condities van metabole of hemodynamische stress die vaak het resultaat zijn van ons moderne consumptie gedrag.

Vasculaire geneeskunde binnen de afdeling Nierziekten

Wellicht zullen enkele van u zich afvragen wat het belang is van kennis over vaatziekten binnen de afdeling Nierziekten? Eén antwoord dat ik hierop zou kunnen geven is dat de nier voor meer dan de helft uit bloedvaten bestaat. De stofwisseling produceert verscheidene bijproducten die dodelijk zouden kunnen worden als ze zich in de lichaamsweefsels zouden ophopen. Het is de functie van de nieren die afvalstoffen uit ons lichaam te zuiveren via de productie van urine¹³. De manier waarop de nier dit doet is even ingenieus als doeltreffend. De wateroplosbare afvalstoffen verzamelen zich in het bloed en zodra het bloed de nieren binnen komt wordt het onmiddellijk naar de als filters werkende nefronen geleid. Bloedcellen en grote eiwit moleculen blijven achter maar de afvalstoffen gaan samen met kleine zout- en water moleculen door het filter, en komen terecht in een serie nierkanaaltjes die vervolgens een belangrijk deel van de kostbare zouten en water moleculen weer terug leiden naar het bloed. Zo worden afvalstoffen geconcentreerd in de urine en verlaten zij via de blaas het lichaam. Zo filtreren de nieren gemiddeld 170 liter per etmaal terwijl de dagelijkse opbrengst aan urine slechts 1,5 liter bedraagt. Om dit te bewerkstelligen gaat continu 20% van het door het hart gepompte bloed door de nieren en spreekt het vanzelf dat een goede kwaliteit van het bloedvaatstelsel, in al zijn vertakkingen, van het grootste belang is.

Toch is het uitgebreide vaatbed van de nier zelf niet de belangrijkste reden waarom een goede kennis van de vasculaire geneeskunde kan bijdragen aan een betere zorg voor onze nierpatiënten. De echte reden is dat het slecht functioneren van de nier direct geassocieerd is met een sterk verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Ik werd snel met mijn neus op die feiten gedrukt toen ik vorig jaar, tegelijk met een al wat oudere patiënt, arriveerde bij onze dialyse afdeling. Ik kwam daar voor een eerste rondleiding, hij voor zijn noodzakelijke dagelijkse nierfunctie vervangende dialyse behandeling. Er was echter nog een verschil. De patiënt zat in een rolstoel met twee, boven de knie, geamputeerde benen. Mede door een chronisch slechte nierfunctie waren de bloedvaten van deze patiënt dermate aangetast dat de bloedtoevoer naar de benen levensbedreigend was verminderd waardoor, uiteindelijk, amputatie van beide benen onvermijdelijk was geworden. Voor mij confronterend, voor de afdeling dagelijkse praktijk. Laat mij u de relatie tussen een falende nier en het optreden van hart- en vaatziekten illustreren met wat getallen uit een grote databank waarin de gegevens over vrijwel alle Amerikaanse nierpatiënten zijn samengevat¹⁴. De vijfjarige overlevingskans van beginnende dialyse patiënten ouder dan 64 jaar is meer dan vier keer lager dan die van een controle groep van gezonde mensen van vergelijkbare leeftijd en geslacht. Die verhoogde kans op overlijden is voor 45% te wijten aan een cardio-vasculaire aandoening met als grootste boosdoener het

optreden van een fataal acuut hartinfarct. Patiënten met chronisch nierfalen hebben een 10 tot 100 keer hogere kans op hart en vaatziekten dan gezonde mensen. Uit de PREVENT studie, een groot epidemiologisch onderzoek uitgevoerd door de Universiteit van Groningen, bleek dat zelfs al bij een beperkte mate van nierschade, gekenmerkt door een kleine hoeveelheid eiwit in de urine, een verhoogde kans bestaat op hart-en vaatziekten ¹⁵.

Waarom bestaat die relatie eigenlijk? Een eenvoudige vraag maar het antwoord is complex en betreft zowel effecten op de vaatwand als op het hart zelf. Zoals ik eerder beschreef leidt een verminderde nierfunctie tot een ophoping van afvalstoffen in het bloed. Van één van die stoffen, het urinezuur, is aangetoond dat het een onafhankelijke risico factor is voor het optreden van hart- en vaatziekten en dat verhoogde concentraties van deze stof leiden tot beschadiging van het endotheel ¹⁶. Zeker wanneer er ook nog andere schadelijke factoren zijn zoals een te hoge hoeveelheid suiker of cholesterol kan dit het optreden van atherosclerose aanzienlijk versnellen. De directe effecten op het hart liggen in het feit dat het hart overbelast kan raken bij een slechte nierfunctie.

Bijna alle patiënten met nierinsufficiëntie hebben een verhoogde bloeddruk. Naast het directe schadelijke effect hiervan op de vaatwand betekent dit dat het hart harder moet pompen dan normaal. Bij een voortschrijdende verslechtering van de nier komt er nog een extra belasting op het hart bij. Rode bloedcellen zorgen voor het transport van zuurstof van de longen naar alle organen zoals de spieren en de hersenen. Bij gezonde mensen worden elk uur 10 miljard oude en beschadigde rode bloedcellen afgebroken. Om deze te vervangen moeten er daarom weer evenveel rode bloedcellen worden aangemaakt. Deze aanmaak vindt plaats in het beenmerg onder invloed van erythropoëtine. Dit hormoon, beter bekend onder de naam EPO, wordt vrijwel uitsluitend geproduceerd door de nier. Een voortschrijdend verlies van de nierfunctie gaat gepaard met een verminderde EPO productie. Hierdoor vermindert het aantal rode bloedcellen in het bloed, een conditie u ook wel bekend als “bloedarmoede”. Door dit tekort aan rode bloedcellen kan er niet genoeg zuurstof naar de organen getransporteerd worden. Het hart probeert dit te compenseren door sneller te pompen. Wanneer dit ook nog moet gebeuren bij een hoge bloeddruk en een slechte bloedvoorziening naar de hartspier door aangetaste kransslagaders kan dit uiteindelijk leiden tot een falend hart.

De opzet van dit betoog is u duidelijk te maken dat de optimale zorg voor de nierpatiënt niet ophoudt bij de reguliere behandeling van de nierinsufficiëntie maar óók een geoefend vasculair-geneeskundig oog behoeft om, door toepassing van de juiste geneesmiddelen, hart en bloedvaten zoveel mogelijk te beschermen.

Ook zult u wellicht beter begrijpen hoe fantastisch het is dat we soms in staat zijn patiënten met falende nieren te kunnen transplanteren met een gezonde donor nier. Na transplantatie is de levensverwachting en kwaliteit van leven van de nierpatiënt sterk verbeterd ten opzichte van de andere niervervangende therapieën zoals hemodialyse of de peritoneaal dialyse¹⁶. Toch houden de zorgen niet op na transplantatie. Een mogelijke afstoting van het lichaamsvreemde orgaan en schade door het tijdelijke tekort aan zuurstof van de donor nier tijdens de transplantatie procedure moeten zoveel mogelijk worden voorkomen. Ook bij deze processen speelt de vaatwand een belangrijke rol die zowel schadelijk, middels het aantrekken van de ontstekingscellen, als beschermend kan zijn. In dit kader wordt er op dit moment door onze afdeling onderzoek gedaan aan hoe we donor nieren kunnen beschermen tegen die zuurstofschuld gemedieerde schade.

Universiteit als motor van de kenniseconomie

Daarmee ben ik aangekomen bij een eerste beschrijving van ons onderzoek. Echter, alvorens daar verder op in te gaan zou ik bij deze gelegenheid vanuit mijn persoonlijk perspectief enige opmerkingen willen maken over de positie van het wetenschappelijk onderzoek in de Nederlandse universiteit en dan heb ik het met name over financiering en infrastructuur als randvoorwaarde voor competitief onderzoek.

Tijdens mijn aanstelling bij het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam luisterde ik altijd graag, doch ook met lichte weemoed, naar de verhalen van collega's De Haan en Muijsers over de jaren dat de gerenommeerde hoogleraar Slater de leiding gaf aan de afdeling Biochemie van de Universiteit van Amsterdam¹⁷. Potentiële promovendi op zoek naar een baan maakten een afspraak en konden vlot langskomen bij de vermaarde hoogleraar voor een prettig gesprek in zijn werkkamer. Anders dan de tegenwoordig bij bouwbesluit voorgeschreven minimale plafondhoogte van 2,60 meter¹⁸, was deze zeer ruim en voorzien van wanden tot vier en een halve meter hoog en vakkundig afgetimmerd met wandpanelen van duurzaam eikenhout van een kwaliteit zoals u die hier ook om u heen ziet. Waar mogelijk waren boekenkasten geplaatst die zuchtten onder het gewicht van de vele naslagwerken en ingebonden tijdschriften die nog gelezen werden ook¹⁹. Door de hoge ramen viel het licht weldadig naar binnen zodat het op de ruime en comfortabele bank prettig lezen was. Let wel, de hoogleraar liet zich uitsluitend verleiden tijdens het lezen de benen op te bank te laten rusten bij gesloten deur.

Deze kamers kunt u overigens nog steeds aantreffen bij de zeer hooggeachte collega's van het Laboratorium voor Anatomie en Embryologie. Ik raad u aan, wanneer u geïnteresseerd bent in het bezoeken van deze kamers, daar niet te lang mee te wachten omdat ook deze, nog zeer zeldzame universitaire variant van het Beekbergerwoud,

binnenkort zal verdwijnen met de ingebruikneming van het nieuwe onderzoeksgebouw. Maar dit terzijde.

Wanneer de befaamde hoogleraar na een prettig gesprek aan de vergadertafel had vastgesteld dat de kandidaat voldoende potentie had en een gemotiveerde indruk maakte, moest hij de volgende maandag maar eens beginnen en zich maar eens laten rondleiden door één van de voltijds aangestelde amanuenses of instrumentmakers van het laboratorium. Aanstellingstermijnen waren afhankelijk van de voortgang van het promotieonderzoek en de financiën.. daar kwamen we wel uit. Even nadat de kersverse promovendus met een tas vol boeken de kamer verlaten had werd er geklopt op de deur. “Professor blijft u koffie?” klonk het dan. “Jazeker juffrouw Van der Ham” antwoordde de professor en schielijk trok hij dan zijn benen van de bank want hij beseftte dat er momenten zijn in het leven dat zelfs de macht van een hoogleraar ondergeschikt is aan die van de koffiejuuffrouw of Sint Nicolaas.

Ik schets u deze karikatuur niet om te oeren dat vroeger alles beter was, maar wel om te kunnen benadrukken dat de vorm en de randvoorwaarden voor het doen van wetenschappelijk onderzoek voortdurend aan veranderingen onderhevig zijn die direct bepaald worden door maatschappelijke en conjuncturele ontwikkelingen. Dit vraagt van de onderzoekers een continue aanpassing en eigenschappen die soms weinig gerelateerd zijn aan de primaire kwaliteiten die noodzakelijk zijn voor het uitvoeren van onderzoek. De meerderheid van onze huidige hoogleraren of universitaire onderzoeksleiders zijn inpandig gehuisveste kleine zelfstandigen, wiens belangrijkste activiteit het is voldoende middelen te verwerven om het bestaan van zijn of haar bedrijfje, ten minste voor de komende drie tot vier jaar, te kunnen garanderen. Dit geldt met name voor het pre-klinisch onderzoek. In welk biomedische landschap zijn we anno 2005 terechtgekomen?

Het zal u niet ontgaan zijn, Nederland bevindt zich in een periode van economische neergang die zich niet meer laat keren door de maatregelen van het poldermodel ²⁰. Tijdens het topperleg in Lissabon in 2000 werden de Europese leiders het eens over een nieuwe missie voor Europa. In de periode tot 2010 moet de EU zich ontwikkelen tot een van de meest concurrerende en dynamische kenniseconomieën van de wereld. In navolging van deze Europese ambitie formuleerde de Nederlandse regering de doelstelling dat ons land binnen de Europese kenniseconomie tot de top zou moeten behoren.

Echter, de Stichting Nederland Kennisland, een reeds in 1999 opgerichte onafhankelijke denktank met als missie Nederland te ontwikkelen tot een sleutelregio in de internationale kenniseconomie, publiceerde in september 2003 een onrustbarend rapport. Onder de titel “Tijd om te kiezen” werd in heldere taal duidelijk gemaakt dat Nederland, in vergelijking met andere Europese landen slecht scoort als het gaat om haar uitgangspositie voor de kenniseconomie ²¹. Nederland bungelt onderaan als het

gaat om het aantal hoogopgeleide 25-34 jarigen, scoort dramatisch laag in het aantal afgestudeerden bèta en techniek en gemeten per 1000 inwoners heeft Nederland op Spanje, Italië en Griekenland na het minste aantal onderzoekers. Helemaal onderaan staan we wat betreft het percentage omzet uit nieuwe producten en onze houding ten opzichte van het ondernemerschap. Het schrijnende van deze conclusies was vooral dat de auteurs constateerde dat Nederland 30 jaar geleden tot de wereldtop behoorde als het ging om investeringen in onderwijs en onderzoek. Vanwege de jarenlange bezuinigingen staan we hierbij nu onderaan.

Was er alleen maar slecht nieuws? Gelukkig niet! Nederland loopt voorop als het gaat om de ICT-infrastructuur. En, Nederland is internationaal gezien zeer sterk in fundamenteel onderzoek. Wat betreft wetenschappelijke publicaties zitten maar liefst 7 Nederlandse universiteiten in de top 20 van Europa. Volgens de auteurs hadden we hier “het Slochteren van de Nederlandse kenniseconomie te pakken”²². De politiek volgde en innovatie werd één van de centrale thema’s van het hoofdlijnenakkoord van het tweede kabinet Balkenende. Naar Fins model werd in september van 2003 Het Innovatie Platform opgericht met premier Balkenende als voorzitter. In dit nationale coördinatieorgaan zitten vertegenwoordigers van het kabinet, het bedrijfsleven, het onderzoek en het onderwijs aan één tafel en kunnen nieuwe ontwikkelingen langs korte lijnen omgezet worden in beleid. Geheel naar Nederlands model buitelen er sindsdien tientallen adviezen en dikke rapporten van alle betrokken Nederlandse belangenorganisaties over elkaar heen²³.

In ieder geval is één ding duidelijk, de universiteit moet een grotere bijdrage gaan leveren aan de innovatiekracht van Nederland. In een recentelijk door de Adviesraad voor het Wetenschaps- en technologie beleid (AWT) gepubliceerd advies over de financiering van het universitair onderzoek getiteld “Een vermogen betalen” positioneert het AWT de universiteit als “de motor” achter de kennisinfrastructuur van ons land²⁴.

Die universitaire motor bestaat uit twee belangrijke onderdelen. Allereerst de krachtbron, het afleveren van afgestudeerden en hoog gekwalificeerde onderzoekers. Zoals ik al memoreerde heeft Nederland internationaal gezien weinig onderzoekers. Met 5 onderzoekers per duizend werknemers scoren we onder het gemiddelde in de EU en fors onder landen als Finland of de Verenigde Staten²⁵. Het Innovatie Platform lanceerde met het Deltaplan bèta/techniek een actieplan voor de aanpak van deze tekorten aan bèta’s en technici²⁶. Toch ligt mijns inziens het probleem van de beperkte aanwas van biomedisch onderzoekers niet zo zeer in de instroom maar veel meer op het niveau van het carrière perspectief. De personeelsopbouw van het wetenschappelijk onderzoek universiteiten kent een grote piek van circa 6000 medewerkers in de leeftijd van 25 tot 29 jaar. Daarna daalt deze sterk om in de leeftijdscategorie 35-39 jaar gereduceerd te zijn rond de 2200²⁷. Deze piek is vrijwel geheel te wijten aan een groot

aantal assistenten in opleiding (AIO's) die op een tijdelijk contract aan de universiteit onderzoek verrichten. Helaas, na promotie kunnen wij slechts enkele van hen, meestal via tijdelijke postdoc-contracten, gefinancierd uit de tweede en derde geldstroom, een baan bieden. Het merendeel verlaat de wetenschap of vertrekt naar het buitenland. Wanneer zij na enkele jaren ervaring opgedaan te hebben in het buitenland terug willen naar Nederland is het vaak moeilijk een aanstelling op niveau te vinden. Zo verliezen we niet alleen een belangrijk deel van ons kader maar ook de jarenlange investering in de opleiding van deze jonge mensen. Ik weet het, dit probleem is reeds lang onderkend, echter in de praktijk is nog weinig aan deze situatie veranderd. Mijn advies aan het innovatieplatform is om een deel van het recentelijk aan innovatie toegekende budget, de zogenaamde "Ed van Thijn baten" met name te investeren in een beter loopbaanperspectief voor AIO's en postdocs. Creativiteit helpt hier niet, het is een domweg een kwestie van meer geld, bij voorkeur via de eerste geldstroom.

En dat brengt me bij het tweede belangrijke onderdeel van de universitaire motor, het uitvoeren van grensverleggend, risicodragend onderzoek. Je zou dit kunnen zien als een soort versnellingsbak. Goed onderzoek heeft een belangrijke vormende werking op de toekomstige kenniswerkers en zal de kans dat zij een zinvolle bijdrage zullen leveren aan onze toekomstige kenniseconomie verhogen. Een centraal thema in onze nationale discussie over de rol van het wetenschappelijk onderzoek in de kenniseconomie is wat voor sóort onderzoek we zouden moeten doen. Enerzijds is er de roep om meer toegepast onderzoek gericht op het doen van vindingen. Op 24 maart jongstleden pleitte het VNO-NCW in een brief aan onze minister-president ervoor om de eerste geldstroom aan de universiteit te beperken tot de directe financiering van het onderwijs aangevuld met een beperkt budget voor "nieuwsgierigheid gedreven onderzoek". De vrij komende middelen uit de eerste geldstroom zouden dan kunnen worden aangewend voor onderzoek, met name in groter verband en, bij voorkeur, in samenwerking met onderzoeksafdelingen van industrie of biotechnologie²⁸. Lijnrecht daartegenover het AWT advies, dat bepleit dat niet het doen van vindingen, maar juist het behoud van vindingrijkheid centraal behoort te staan binnen de universiteiten²⁹. Persoonlijk spreekt dat laatste geluid mij het meeste aan en ik zal u uitleggen waarom.

In 1998 besloot ik een wending te geven aan mijn wetenschappelijke carrière en ben ik gedurende enkele jaren in dienst geweest van het Nederlandse biotechnologie bedrijf Crucell. Door deze keuze kwam ik, in de vorm van Professor Dinko Valerio en dr. Ronald Brus, opnieuw in aanraking met twee uitzonderlijke gidsen. Zij gaven mij de kans inzicht te krijgen in de wereld van de biotechnologie en de farmaceutische industrie en met name in het verschil tussen fundamenteel en "echt" toegepast onderzoek. Hoe vaak schreef ik niet in een subsidie aanvraag of een wetenschappelijke publicatie dat "de resultaten van dit onderzoek een belangrijke bijdrage zouden leve-

ren aan de ontwikkeling van nieuwe therapeutisch strategieën ter behandeling van hart en vaatziekten”. Bij Crucell leerde ik mezelf de vraag stellen “zo meneer Van Zonneveld, stel de patiënt komt binnen, wat gaan we nu precies doen?”. Wanneer je zo’n vraag door executeert kom je meestal tot de conclusie dat een idee niet opgaat.

Maar de grootste les was toch wel dat het oneindig veel moeilijker is een innovatief product neer te zetten dan een artikel te publiceren in een toptijdschrift. Niet alleen moet het innovatieve product werken, het moet beter zijn dan de bestaande middelen. Ook dat is niet genoeg, je moet er geld aan kunnen verdienen. Zonder dat zal geen financier het kostbare proces bekostigen dat nodig is om het idee van “bench naar bedside” te brengen. Dat betekent dat alle aspecten van het product en de productie daarvan beschermd moeten zijn door sluitende patenten. En dan nog het moeilijkste, het product moet getest in klinische trials en dus meestal verkocht worden aan de farmaceutische industrie. Dit type toegepast onderzoek is een kwestie van “trial and error” en vraagt generalisten en alleskunnners met incassingsvermogen die bereid zijn makkelijk van onderwerp te wisselen en gedreven zijn door ondernemersgeest. Pas laat begreep ik de achtergrond van de allereerste vraag die Professor Valerio mij stelde, “vertel eens, waarom wil je ondernemer worden?”

Zinvol toegepast onderzoek doe je er niet een beetje bij om benchfee te genereren maar vraagt een volledige inzet met maximale middelen en de beste mensen op alle disciplines. Echter, de kans op het genereren van innovatieve translationele concepten is het grootst na het ontwikkelen van een goede onderzoekslijn en echte expertise. Dit kost tijd en vraagt creativiteit en de mogelijkheid duurzaam risicovolle investeringen te doen. Pionieren, of “experimenteren uit nieuwsgierigheid”, kan niet zonder een basis subsidie uit de eerste geldstroom. Juist dit leidt tot patenten of het noodzakelijke voorwerk dat nodig is voor het binnenhalen van financiering uit de tweede- en derde geldstroom, hetgeen de onderzoekslijn weer kan versterken. Valorisatie kan alleen in samenwerking met ondernemende partners zoals de biotechnologie en de pharma industrie. Zo spelen deze bedrijven een essentiële rol in de verbetering van de gezondheidszorg. Laten we niet alleen kritisch op zijn op deze bedrijven, maar ook zuinig! Hoe komen we dan aan onze nieuwe ondernemers? Een vlinder kan niet sjouwen en een karrepaard niet zweven. Ondernemen zit in je bloed. “Ach jongen”, riep mijn moeder ooit, “jij bent niet zakelijk!” En dan antwoordde ik boos “dat ben ik wel maar het interesseert me niet.” Ik bedoel maar. Goede academici zijn essentieel in de biotechnologie maar alleen een karrepaard kan een kar trekken. Het is mijn overtuiging dat enkel en alleen het verhogen van het aantal onderzoekers, zoals ik in het voorgaande bepleit heb, vanzelf ook de kans op het vinden van een nieuwe ondernemer zal verhogen. Dopen we dan de Turfmarkt om tot het “Dinko Valerioplein” zullen ze nog geïnspireerd zijn ook.

Slecht, maar ook goed nieuws voor de vaatwand

Terug naar het onderzoek. Zoals ik beschreef hebben we in de afgelopen 25 jaar inzicht gekregen in de centrale rol van het endotheel voor de integriteit van het vaatstelsel. De boodschap was dat de kwaliteit van het endotheel uiteindelijk bepalend is voor de kwaliteit van hart en bloedvaten. En die kwaliteit van het endotheel wordt weer bepaald door de balans tussen de mate van endotheelcel schade en herstel. Voortdurende blootstelling aan hoge bloedsuiker spiegels of hoge circulerende lipoproteïne spiegels leiden tot een vorm van stress waar de endotheel cellen niet alleen disfunctioneel van raken maar waardoor ze uiteindelijk zelfs dood gaan en los laten en om vervolgens meegevoerd te worden in de bloedstroom. Lang is er vanuit gegaan dat de enige manier waarop die verloren cellen vervangen kunnen worden is door deling van de naburig gelegen endotheelcellen. Tot in 1997, in het laboratorium van Jeffrey Isner van het St. Elizabeth's Medical Center in Boston, iets opmerkelijks werd waargenomen. Wanneer plaatselijk in een bloedvat van een konijn het endotheel werd verwijderd kon men, na enige tijd en zoals verwacht, vaststellen dat de achtergebleven endotheelcellen gingen delen om het vat opnieuw te bekleden. Er bleken zich echter ook kolonies te vormen van snel groeiende endotheelcellen in het midden van de beschadiging, hetgeen uitsluitend verklaard zou kunnen worden doordat die endotheel cellen uit het bloed afkomstig zouden zijn ³⁰. Anno 2005 weten we dat uit het beenmerg afkomstige circulerende endotheel progenitor cellen, ook wel EPC's genaamd, niet alleen een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het onderhoud van het endotheel maar ook bij kunnen dragen aan de vorming van nieuwe bloedvaten.

Als die EPCs dan zo belangrijk zijn voor het gezond houden van onze bloedvaten kan het dan niet zijn dat de verhoogde kans op hart- en vaatziekte bij onze patiënten komt doordat niet alléén het endotheel, maar ook de cellen die het onderhoud verzorgen "gestressed" zijn? 45 procent van de patiënten hebben chronisch nierfalen als gevolg van diabetes. Cindy Loomans in ons laboratorium heeft ontdekt dat het aantal EPCs in patiënten met type 1 diabetes, bijna met de helft is verminderd in vergelijking met een controle groep. Daarnaast blijkt dat ook de functie van deze cellen om bij te dragen aan de vorming van nieuwe vaatjes drastisch is gestoord ³¹. Door laboratoria over de hele wereld nu zijn soortgelijke resultaten gepubliceerd voor andere klassieke risico factoren zoals een te hoog cholesterol, roken, hoge bloeddruk en type 2 diabetes. Ook de met nierfalen geassocieerde verhoging van het urinezuur, waarvan ik u vertelde dat het zo slecht is voor het endotheel, heeft een desastreuze invloed op de EPC ³². Slecht nieuws dus voor de vaatwand, dezelfde schadelijke risico factoren die de vaatwand kunnen beschadigen verminderen tegelijkertijd de cellen die de aange-taste vaten zouden moeten repareren. Toch is er hoop. Enkele geneesmiddelen die ontwikkeld zijn om de vaatwand te beschermen hebben ook een gunstig effect op het aantal, en de kwaliteit van de cellen van het vasculaire reparatie team ³³. In samenwerking met Marcel Hovens van de afdeling Vasculaire Geneeskunde onderzoeken wij of

een van die middelen, een angiotensine II receptor antagonist, een gunstig effect heeft op de EPCs van patiënten met type 2 diabetes met hoge bloeddruk en meer studies zullen volgen. Dankzij Jos op 't Rood, en het klinisch vaatlaboratorium zijn we in de unieke positie dat we kunnen onderzoeken of de beoogde verbetering van de herstel-functie van de vaatwand inderdaad ook leidt tot een betere vaatfunctie bij de patiënt, want dat is waar het echt om gaat in het translationele onderzoek.

We ontdekten echter nog iets aan de “slechte” EPCs van de diabetes patiënten. Zoals gezegd zijn de EPC afkomstig uit het beenmerg en ontstaan uit zogenaamde hematopoietische, ofwel bloedcelvormende stamcellen. Deze cellen zijn pluripotent, dat betekent dat ze zich, afhankelijk van het signaal dat ze krijgen, kunnen gaan specialiseren voor een specifieke taak. Eén zo'n signaal noemde ik u al eerder, erythropoëtiene.

Wanneer het lichaam behoefte heeft aan meer rode bloedcellen wordt er meer EPO aangemaakt. Komen de bloedcelvormende stamcellen in aanraking met EPO dan ontwikkelen ze zich tot rode bloedcellen. Anderzijds, bijvoorbeeld bij een infectie, komen er weer andere stoffen vrij die er voor zorgen dat de stamcellen zich ontwikkelen tot witte bloedcellen om de vijand met meer man, en met passende middelen te kunnen bestrijden. Analooq zijn er ook signaal stoffen die het aantal EPCs in het bloed kunnen verhogen. In samenwerking met het laboratorium van dr. Frank Staal van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam ontdekten wij dat er wel eens iets mis zou kunnen zijn met de differentiatie van de EPC in patiënten met diabetes. Tot onze grote verassing zagen we dat de diabetische EPC waren uitgerust met enkele moleculaire “gereed-schappen” die eigenlijk veel meer thuishoren bij de witte bloedcel of de botvormende cel. Deze observatie heeft geleid tot een geheel nieuwe hypothese over de pathogenese van hart- en vaatziekten. Zou het zo kunnen zijn dat risicofactoren voor hart- en vaatziekten de differentiatie van stamcellen beïnvloeden, bijvoorbeeld door stoffen die ook vrijkomen bij de ontstekingsreactie? En misschien is dat wel de verklaring voor het feit dat we soms in de atherosclerotische plaque botvormende cellen aantreffen? Samen met collega's van het Erasmus Medisch Centrum zijn Cindy Loomans en Jaques Duijs deze hypothese aan het toetsen in een model voor de diabetisch muis.

In het licht van deze nieuwe ontwikkelingen zult u wellicht beter begrijpen dat wij samen met de afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie actief participeren in een LUMC-initiatief om te komen tot een zogenaamde stamcelbank. Als we nu beenmerg en bloedcellen van patiënten kunnen karakteriseren en opslaan, kunnen we wellicht later, door het nauwkeurig documenteren van de status van patiënten, een verband leggen tussen de kwaliteit van de hematopoïese, het verloop van de ziekten en welke patiënten het meeste baat hebben bij welke geneesmiddelen.

Om te weten wát we dan precies moeten gaan meten aan EPC ben ik blij dat dr. Joost Vos onlangs ons laboratorium heeft versterkt en begonnen is aan een onderzoek dat ons moet leren welke mechanismen van belang zijn voor de differentiatie van endotheelcellen uit stamcellen. Met name Dr. Hetty de Boer en Caroline Verseyden hebben

hiervoor een belangrijke basis gelegd en ontdekten recentelijk dat bloedplaatjes, van belang bij de wondgenezing, niet alleen in staat zijn EPC te rekruteren naar de beschadigde vaatwand maar ook van belang zijn voor de differentiatie van de EPC naar de volwassen endotheelcel.

Het goede nieuws voor de vaatwand is dat we nu weten dat er cellen zijn die ook bij de volwassen mens de bloedvaten kunnen repareren en er voor zorgen dat er nieuwe vaatjes kunnen ontstaan. In veel laboratoria, en ook in het LUMC, wordt onderzoek gedaan of we stamcellen niet zouden kunnen gebruiken om patiënten met problemen in de bloedvoorziening naar de hartspier of de benen te verbeteren. De principes die gelden voor het onderhoud en vernieuwen van de vaatwand gelden echter ook voor veel andere weefsels en organen in het lichaam. Zo worden stamcellen onder andere ook geacht een rol te spelen bij het regenereren van hartspiercellen, de insuline producerende bètacellen van de pancreas, het tubulus epitheel van de nier en bij de vorming van bot of kraakbeen. In lijn met het belang van goed functionerende netwerken voor het kunnen uitvoeren van competitief onderzoek zijn wij zeer verheugd dat er binnen het LUMC, en de daaraan gelieerde Leidse laboratoria veel belangstelling is voor dit nieuwe type onderzoek dat zich laat verenigen onder de naam “regeneratieve geneeskunde”.

Om ook optimaal te kunnen profiteren van internationale netwerken zijn we, op initiatief van Professor Ton Rabelink en Professor Hermann Haller van het Universitair Medische Centrum van Hannover, aan het onderzoeken of we kunnen komen tot een Leiden-Hannover European Graduate School for Regenerative Medicine. Als Leidse coordinator van dit initiatief ben ik dankbaar voor de enthousiaste medewerking van vele collega's van het LUMC en ik hoop dat dit netwerk niet alleen zal bijdragen aan de kwaliteit van het onderzoek, maar ook aan de vorming van een nieuwe lichting jonge onderzoekers die de grote beloften van de regeneratieve geneeskunde in de toekomst moeten gaan vormgeven.

Meneer de Rector Magnificus, geachte toehoorders,

Ik begon mijn oratie met een beschrijving van het illustere Beekbergerwoud. Ten behoeve van korte termijn gewin werd het oerbos gekapt, ontgonnen en vinden we nu in het gebied langs de A50 percelen vochtig grasland afgewisseld met houtsingels waar hier en daar nog slechts enkele van de zeldzame planten voorkomen die het woud eens legendarisch maakten³⁴. Daarmee verloren we niet alleen de kans ons te verwonderen over de adembenemende schoonheid van de natuur, maar ook een biologische goudmijn in de vorm van een groot aantal zeer gespecialiseerde levensvormen die zich alleen dankzij duizenden jaren van aanpassing, interactie en de opbouw van een uniek sediment hebben kunnen ontwikkelen. Wat een vermogen aan ecologische interacties, genen en organische stoffen die, met het voortschrijden van kennis en techniek, zouden hebben kunnen leiden tot uiterst innovatieve oplossingen voor de proces-technologische en medische uitdagingen van de toekomst.

Ik zou het fundamentele onderzoek aan een universiteit willen vergelijken met het Beekbergerwoud. Alleen dankzij de unieke mogelijkheid om zich ook duurzaam te kunnen verdiepen in “nieuwsgierigheidsonderzoek” kan, in de vorm van expertise, infrastructuur en creativiteit, het sediment ontstaan waaruit nieuwe innovatieve concepten kunnen ontspruiten. Wanneer verschillende disciplines en afdelingen middels het vormen van netwerken dan ook nog kunnen komen tot een vorm van symbiose kan het universitair onderzoek functioneren als een ware motor voor onze toekomstige kenniseconomie.

Dankwoord

Dames en heren,

Ik dank het College van Bestuur van deze Universiteit, de leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum en allen die aan de totstandkoming van mijn benoeming hebben bijgedragen.

Ook prijs ik mij zeer gelukkig dat ik, vanaf mijn eerste stappen in het Zoölogisch Laboratorium aan de Kaiserstraat tot op de dag van vandaag geconfronteerd ben geweest met enkele uitzonderlijke gidsen die mij stap voor stap gewezen hebben op de schoonheid van de vasculaire microkosmos.

Tijdens mijn studie Biologie aan deze universiteit waren de colleges van Professor Anton Rörsch van doorslaggevend belang voor mijn keuze voor de moleculaire biologie. Zijn colleges, meestal gegeven in een donkere trui en spijkerbroek, waren vaak zo boeiend dat de dames en heren studenten na het eerste uur college er de voorkeur aan gaven zonder pauze door te gaan met het tweede uur om maar niets te hoeven missen.

Het was in 1980 dat ik de gids ontmoette die veruit de belangrijkste invloed heeft gehad op mijn wetenschappelijke ontwikkeling, Prof. dr. Hans Pannekoek. Beste Hans, onder jouw inspirerende leiding leerde ik niet alleen de meest geavanceerde moleculair biologische technieken maar tevens gaf jij het vertrouwen om promotie onderzoek te kunnen verrichten aan de enzymsystemen betrokken bij de aanmaak en afbraak van bloedstolsels in de unieke context van het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusie Dienst. Het was het begin van een lange gezamenlijke ontdekkingsreis in de vasculaire biologie.

Hooggeleerde Borst, beste Piet, al was ik een “externe promovendus” jij hebt mij, behalve vele goede inhoudelijk adviezen, inzicht gegeven in hoe competitief onderzoek kan worden bedreven.

Hooggeleerde Daha, beste Moh, in de korte tijd dat ik tot nu toe verbonden ben geweest aan de afdeling Nierziekten heb ik grote bewondering gekregen voor de succesvolle en unieke manier waarop jij, door de jaren heen, het laboratorium van de afdeling Nierziekten hebt geleid. De loyale wijze waarop jij dr. Cees van Kooten en mijzelf de ruimte hebt gegeven om ons verder te kunnen profileren getuigt ervan dat je niet alleen een groot wetenschapper bent maar ook een groot mens.

Waarde collega's van de afdeling Nierziekten. Wat een prachtig orgaan die nier, tubulus cellen, glomeruli en vaten. Het geheel meer dan de som der delen. Ik dank u voor de kans op deze fantastische afdeling te mogen werken.

Hooggeleerde Rabelink, beste Ton,
Volgens een van de zojuist genoemde gidsen ben ik een zondagskind. Na jaren van terughoudendheid moet ik hem ook daarin weer gelijk geven. Het feit dat onze wegen elkaar kruisten op een voor ons beiden gunstig moment moet het resultaat zijn geweest van een gelukkig gesternte. Ik ervaar het als een voorrecht met je te kunnen samenwerken en ben je zeer erkentelijk voor het vertrouwen dat je me hebt gegeven. Ik zie uit naar de toekomst, "we gaan voor de top!"

Ook op het persoonlijke en maatschappelijke vlak zijn er vele gidsen geweest die hebben bijgedragen aan mijn vorming. In dit verband heeft mijn jarenlange betrokkenheid bij de vereniging die nu "LCKV jeugdvakanties" heet een belangrijke rol gespeeld. In het kader van deze unieke Leidse vrijwilligers organisatie werd ik geïnspireerd en leerde ik veel vaardigheden op het intermenselijk vlak waar ik tot op de dag van vandaag dankbaar gebruik van maak.

Waarde Kiel, beste Marc. Jij leerde mij wat vriendschap is.

En dan natuurlijk mijn familie in het bijzonder mijn lieve ouders en zusters Debbie en Marie Louise. Dankzij het rotsvaste vertrouwen dat jullie er altijd zijn aan de vier hoeken van mijn vangnet, ben ik nooit bang geweest om het onbekende te gaan ontdekken.

Lieve Karin, voor echte wijsheid moeten ze bij jou zijn. Zo vaak was jij mijn kompas en altijd, nu ook samen met Sophie en Youp mijn onmisbare ...Oase.

Dames en heren studenten en AIO's, met plezier zal ik voor u een gids zijn. En wees er van overtuigd, het mooiste gaat nog komen!

Ik heb gezegd.

Noten

1. Westhoff, Victor, en A.J. den Held, 1969. Plantengemeenschappen in Nederland. Thieme en cie., Zutphen. *Victor Westhoff maakte zijn unieke kennis van de Nederlandse flora toegankelijk voor een breed publiek middels de bekende driedelige serie "Wilde Planten" waarvan meer dan 100.000 exemplaren werden verkocht.*
2. Zie <http://www.millenniumassessment.org> . *Op 30 maart 2005 verscheen, in opdracht van de Verenigde Naties, het eerste "Millennium Ecosystems Assessment (MA) Synthesis Report". Uit dit rapport, samengesteld door ruim 1300 wetenschappers uit 95 landen, blijkt dat de toenemende consumptie en vraag naar vers water, voedsel, hout, vezels en brandstof gaat ten koste van de bedreiging of niet-duurzame uitputting van 60% van de ecosystemen op aarde. Deze ontwikkelingen gaan gepaard met een sterke achteruitgang van de diversiteit van het leven op aarde en de schattingen zijn dat 10-30% van de zoogdieren, vogels en amfibieën met uitsterven worden bedreigd.*
3. <http://leidsewetenschappers.leidenuniv.nl/> *Op de website van de Universiteit Leiden worden alle aan de universiteit verbonden hoogleraren gepresenteerd.*
4. *Voor het gemak reken ik virussen of bacteriofagen niet mee omdat die zelfstandig, zonder de gastheer cel niet kunnen voortbestaan.*
5. *Molecular Biology of the Cell.* 1994, Edited by Alberts et al., Garland Publishing Inc. New York
6. Welte MA. *Curr Biol.* 2004 Jul 13;14(13):R525-37, Bidirectional transport along microtubules.
7. K. Wemmer, W. Marshall. *Flagellar Motility: All Pull Together.* *Current Biology*, Volume 14, Issue 23, Pages R992-R993
8. Wu D., *Cell Res.* 2005 Jan;15(1):52-6. Signaling mechanisms for regulation of chemotaxis.
9. Endothelium derived relaxing factor: Discovery, early studies and identification as nitric oxide. Nobel lecture Robert. F. Furchgott, 1998. <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1998/furchgott-lecture.pdf>
10. Gross PL, Aird WC. The endothelium and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26:463-478.
11. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell.* 1994;76:301-314.
12. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
13. *Klinische Nefrologie*, 2000. Redactie: P.E. de Jong, H.A. Koomans en J.J. Weening. Uitgever Elsevier gezondheidszorg, Maarssen.
14. United States Renal Data System (USRDS) Annual Data Report 2004. Zie: <http://www.usrds.org>
15. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. *Circulation.* 2004 Nov 2;110(18):2809-16. Effects of fasinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria.
16. Short RA, Johnson RJ, Tuttle KR. Uric Acid, microalbuminuria and cardiovascular events in high-risk patients. *Am J Nephrol.* 2005 Jan-Feb;25(1):36-44.
17. Van Helvoort T., *Hist Sci.* 2003 Mar;41(131 Pt 1):1-34. "Purifying" science: E. C. Slater and postwar biochemistry in the Netherlands.

18. Persoonlijke mededeling R. Abbenbroek, Voormalig projectleider gebouwdienst defensie.
19. *Dit voor wie het tijdperk van voor het kopieerapparaat niet meer heeft meegemaakt. Het nalezen van een artikel was uitsluitend mogelijk door het op te zoeken in het betreffende deel van het ingebonden tijdschrift (meestal aanwezig in een "bibliotheek" of op de werkkamer van de hoogleraar) en het artikel, ter plekke en meestal staande tussen de rijen van boekenkasten te "lezen" in de letterlijke betekenis van het woord. Soms werden dan aantekeningen gemaakt in een schrift, of op een systeemkaartje, over gegevens die van belang waren voor studie, experimenten of het schrijven van een manuscript. Later, na de invoering van het kopieerapparaat kon men artikelen van belang vaak snel herkennen doordat de pagina's van veel geciteerde artikelen bij het openen van het gebonden tijdschrift "los" zaten of, als vanzelf, op de grond vielen.*
20. Bron CPB 2004. *Ten opzichte de EU en de Verenigde Staten is vanaf 2000 de groei van het Nederlandse bruto binnenlands product bovengemiddeld teruggelopen.*
21. Tijd om te kiezen. Kenniseconomie Monitor 2003. Een uitgave van Stichting Nederland Kennisland. Auteurs: Frans Nauta en Joeri van Steenhoven. Eindredactie, Hans Westerhof en Kim van den Berg. *Gratis te downloaden als pdf-bestand via www.kennisland.nl/km2003*
22. VSNU 2003, Branchjaarverslag in cijfers. *Verassend genoeg investeren de Nederlandse Universiteiten relatief veel in onderzoek. In 2000 was dit 0,57% van het BBP terwijl het gemiddelde van EU en OECD op 0,4% lag.*
23. Zie voor een verzameling rapporten en adviezen over de kenniseconomie: <http://www.innovatieplatform.nl/nl/links/index.html>
24. Een Vermogen Betalen. Over de financiering van universitair onderzoek (maart 2005), uitgave van de Adviesraad voor Wetenschap en Technologiebeleid.
25. Europese Commissie, 2001. Key figures 2001. Luxemburg: Office for Official Publication of the European Communities.
26. Deltaplan beta/techniek. (19 december 2003), actieplan voor aanpak tekorten aan kenniswerkers. Het Innovatie Platform: <http://www.innovatieplatform.nl/nl/links/index.html>
27. Kennis in Kaart, een rapport van het ministerie van OCenW (28 oktober 2004).
28. *In de brief aan Balkenende doet VNO-NCW een uitgewerkt voorstel voor het besteden van de 600 miljoen* Zie: <http://www.vno-ncw.nl>
29. Mutin M, Canavy I, Blann A, Bory M, Sampol J, Dignat-George F. Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells. *Blood*. 1999; 93:2951-2958.
30. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der ZR, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997; 275:964-967
31. Loomans CJ, de Koning EJ, Staal FJ, Rookmaaker MB, Verseyden C, de Boer HC, Verhaar MC, Braam B, Rabelink TJ, van Zonneveld AJ. Diabetes. 2004 Jan; 53(1): 195-9. Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes.
32. De Groot K, Bahlmann FH, Sowa J, Koenig J, Menne J, Haller H, Fliser D. *Kidney Int*. 2004 Aug; 66(2): 641-6. Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency.
33. Vasa, M., Fichtlscherer, S., Adler, K., Aicher, A., Martin, H., Zeiher, A.M., and Dimmeler, S. 2001. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 103:2885-2890.
34. B.v. het knikkende nagelkruid. Zie foto op titelpagina. Met dank aan J.C. Vierbergen.