

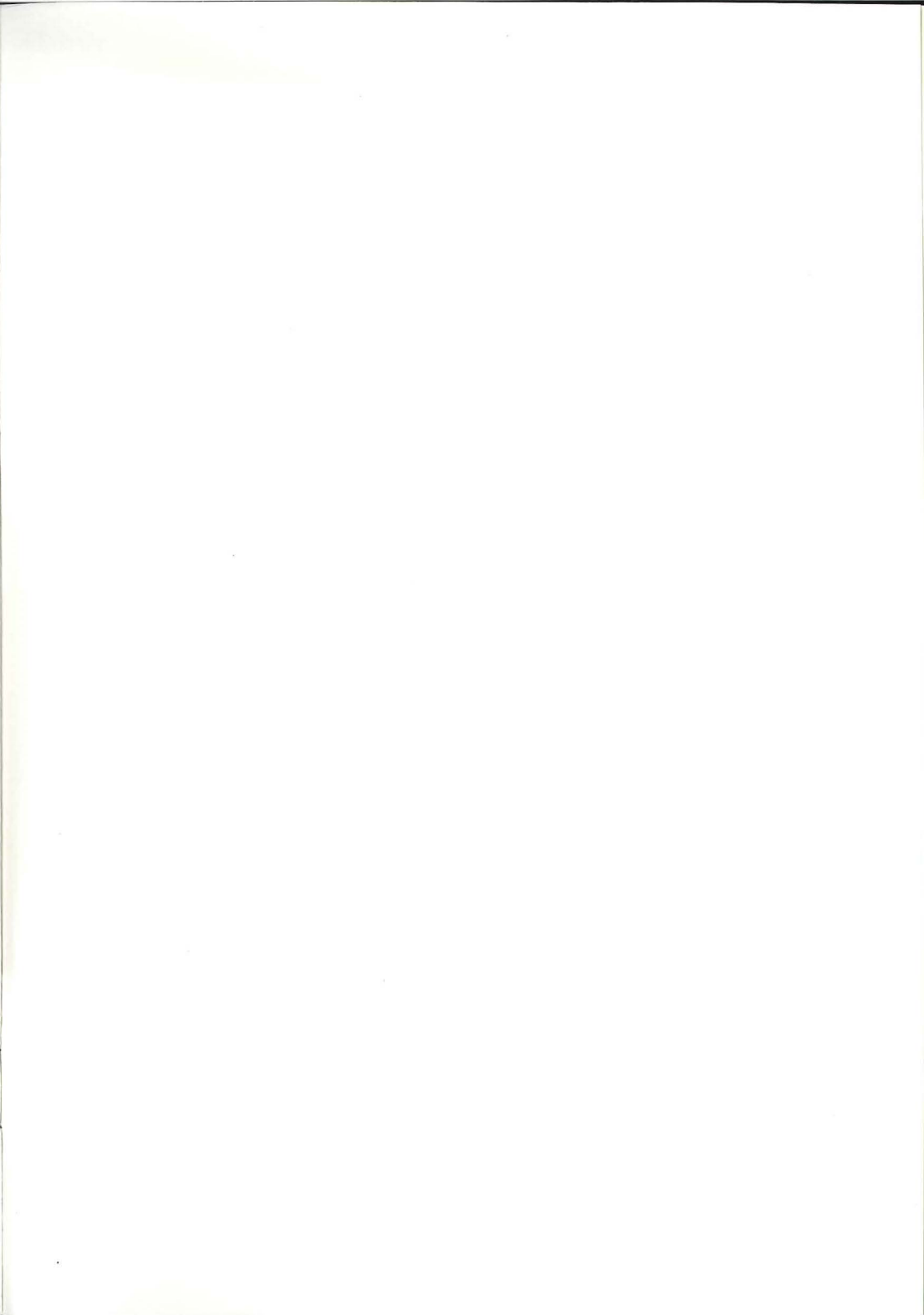
DE KIP EN HET EI

Dr. C.J. de Groot



DE KIP EN HET EI

Rede,
uitgesproken bij de aanvaarding van het
ambt van buitengewoon hoogleraar in de
kindergeneeskunde, in het bijzonder de
erfelijke stofwisselingsziekten, aan de
Erasmus Universiteit te Rotterdam op
woensdag 13 oktober 1982, door
Dr. C.J. de Groot



Dames en heren,

Geboorte, puberteit en sterven zijn aan tijd gebonden gebeurtenissen. Beziat men deze gebeurtenissen over de eeuwen heen dan blijkt dat voor de mens het gemiddelde tijdstip van de dood en het gemiddelde tijdstip van het ingaan van de puberteit aan veranderingen onderhevig is geweest; in de laatste decennia is het tijdstip van de puberteit wat naar voren en dat van de dood wat naar achteren verschoven. Waarschijnlijk heeft dit te maken met een beter voedingspatroon, betere sociale omstandigheden en vooruitgang in ziektebestrijding.

Voor zover ik kon nagaan is het tijdstip van de geboorte nooit gevoelig geweest voor de tand des tijds en is de duur van de zwangerschap vanaf de oudste tijden gemiddeld 10 maanden gebleven. Kennelijk hebben milieu, socioeconomische omstandigheden en voeding hier geen invloed op. Misschien is de draagtijd van de Neandertalmen ook 10 maanden geweest.

Het heeft mij altijd gefraspeerd dat het kind met een erfelijke stofwisselingsziekte hoe ernstig en levensbedreigend dan ook meestal geboren wordt na een normale zwangerschapsduur. Dus ook hier lijkt de tijdsklok die het begin van de baring bepaalt niet ontregeld te worden. Niet alleen de duur van de zwangerschap, ook het gewicht en de lengte en de hoofdomvang vallen bij de geboorte van het kind met een erfelijke stofwisselingsziekte in de regel binnen de normale variatiebreedte. Ook het gedrag en het bewegingspatroon is direkt na de geboorte vaak niet te onderscheiden van dat van een normale pasgeborene.

Bij de ernstige stofwisselingsziekte kan dit beeld in enkele uren tot dagen zich totaal wijzigen en soms is het zelfs met rigoereus medisch ingrijpen niet mogelijk om de dood na enkele levensdagen of levensweken te voorkomen. Deze volgorde van gebeurtenissen geeft de indruk dat de moeder op bijzondere wijze haar kind met een stofwisselingsziekte gedurende de zwangerschap weet te beschermen.

Geeft een inzicht in de wijze waarop de moeder beschermvrouwe van haar ongeboren kind is ons hulp voor de behandeling van een stofwisselingsziekte. Zijn er misschien mogelijkheden om aan deze beschermende functie van de moeder nog een schepje bovenop te doen, in de hoop daarmee te bereiken dat de expressie van de ziekte milder wordt. Schiet het moederlijk organisme ook wel eens te kort in de bescherming door een erfelijke variatie in haar stofwisseling waardoor het kind juist gehinderd wordt zich normaal te ontwikkelen tijdens de foetale periode. Dit zijn aspecten van erfelijkheid, metabole stoornissen en moederlijke bescherming waar ik vanmiddag op wil ingaan.

Enzymen zijn hoogmoleculaire eiwitten, zij dienen om een chemische reactie in het menselijk of dierlijk organisme onder een strakke betugeling tot stand te brengen. Een hoeveelheid van stof A wordt omgezet in een hoeveelheid van stof B. Hoeveel enzymen het menselijk organisme bevat is onbekend. Het zijn er vele duizenden. De mal van al deze enzymen ligt opgeslagen in het erfelijke materiaal, het DNA. Elke onvolkomenheid van de mal leidt tot een onvolkomenheid van het enzym. Ieder mens heeft vele van deze onvolkomenheden in het erfelijke materiaal. Het leidt meestal niet tot ziekte. Het is de basis van de variatie van onze soort, het is ook de basis van het langdurige voortbestaan van de soort door adaptatie langs de weg van natuurlijke selectie aan veranderde omstandigheden in het milieu.

Bij de phenylketonurie leidt de onvolkomenheid in de mal tot ziekteverschijnselen, omdat het phenylalanine door de gebrekkige enzymwerking niet omgezet kan worden. De concentratie stijgt in het lichaam en blijkt dan als een gif te werken. Tenminste in het zenuwstelsel. Een merkwaardigheid is namelijk dat het enzym alleen in de lever voorkomt, maar dat het ontbreken van het enzym voor de functie van dit orgaan geen nadelige betekenis heeft. Er dringt zich een associatie op met de werking van hormonen waarbij ook een dissociatie bestaat tussen het orgaan waar ze geproduceerd worden en het orgaan waar ze werken. Het groeihormoon wordt in het hersenaanhangsel geproduceerd maar oefent zijn werking vooral uit op de kraakbeenschijven van de lange pijpbeenderen.

Dat de moeder haar foetus bij de phenylketonurie kan beschermen is vanuit deze achtergrond goed te begrijpen. Zij neemt de functie over van de lever van haar nog niet geboren kind. Zij zuivert het bloed door middel van dialyserende werking van de placenta. Zij voorkomt daarmee dat de concentratie van het phenylalanine tot de giftigheidsgrens stijgt. Dit blijkt uit onderzoek van het kinderlijke bloed direct na de geboorte. De concentratie van het phenylalanine is nog normaal. Het is gelukt bij deze ziekte ook na de geboorte dit moederlijke beschermingsmechanisme na te bootsen. Niet door het kinderlijke bloed voortdurend van phenylalanine te zuiveren hetgeen zeer belastend zo niet technisch onmogelijk zou zijn, maar door de voeding zo samen te stellen dat het kind per dag slechts een geringe hoeveelheid van phenylalanine ter beschikking krijgt. Genoeg om de behoefte te dekken, te weinig om tot giftige concentraties te leiden. Een praktisch normale groei en ontwikkeling wordt hiermee gewaarborgd. Zonder dit dieet leidt het enzymdefect tot diepe zwakzinnigheid.

Ook bij andere stofwisselingsziekten is het gelukt door deze weg van ingrijpen in het voedingspatroon ziekteverschijnselen te voorkomen. Het betekent niet altijd dat voorkomen moet worden dat een organische stof tot een giftige concentratie stijgt, het kan ook betekenen dat een stof toegevoegd moet worden waar een tekort aan dreigt. Immers de placenta van de moeder is geen eenrichtingsverkeer. Ook kunnen stoffen via het moederlijke bloed aan haar foetus beschikbaar worden gesteld. Een gebrekkig functioneren van een door een enzym bestuurde chemische reactie kan natuurlijk ook een tekort teweeg brengen van het achter het enzym gelegen produkt. Wanneer men dit weet is het mogelijk deze stof na de geboorte in overvloed toe te dienen. Zo behandelt men nu bepaalde stoornissen in de ureumcyclus niet meer alleen met eiwitbeperking en ammoniakbinders maar dient men daarnaast in de voeding extra arginine toe.

Er zijn zeker een twintigtal stofwisselingsziekten waar het principe van de behandeling berust op een simuleren van de situatie voor de geboorte. Een betere kennis van de placentaire bescherming zal vermoedelijk wegen aangeven voor behandeling van nog een aantal stofwisselingsziekten.

Er rijst een probleem voor de simulatie wanneer de giftige stof gevormd wordt uit eenvoudige produkten zoals bijvoorbeeld glucose en ammoniak, of uit niet-essentiële aminozuren. Wijzigingen in de voeding helpen dan niet of weinig. Soms helpt het dan door niet de voedingssamenstelling maar het voedingspatroon te veranderen. Bij ziekten die tot glucogeenstapeling in de lever leiden ziet men succes met een behandeling van frequente voedingen, 's nachts doorgaand met behulp van een druppelsysteem in de maag, waarbij men toch ongehinderd kan slapen. Ook dit kan men als een simulatie van de toestand van voor de geboorte beschouwen waarbij het kind via de placenta continue voeding krijgt.

Als ander voorbeeld van een moeilijke simulatie wil ik nog de ziekte van Wilson noemen, waarbij het kopertransport in de lever gestoord is. Voor de geboorte kan de moederlijke placenta het kopergehalte in het foetale bloed nauwkeurig equilibreren. Na de geboorte dreigt een steeds toenemende koperstapeling in de lever. Pogingen om koperarm voedsel toe te dienen werden sterk bemoeilijkt door het feit dat de mens slechts minuscule hoeveelheden koper nodig heeft terwijl het voedsel een relatieve overvloed bevat. Het bleek praktisch niet mogelijk tot een voldoende koperreductie in de voeding te komen. De kinderen moesten bijvoorbeeld apart bereid kopervrij water gaan drinken. Door toediening van farmaceutica die het koper in het bloed bonden en vervolgens met de urine uitscheidden kwam deze ziekte veel beter onder controle. En recent is uit een Rotterdams onderzoek gebleken dat een goede controle van de koperopname kan worden verkregen wanneer aan het voedsel een extra hoeveelheid zink wordt toegevoegd. Koper en zink blijken namelijk met elkaar in competitie te zijn voor opname in de darm.

Bij de lysosomale stapelingsziekten, schiet het mechanisme van de placentaire bescherming tekort. Ook hier lijken de kinderen bij de geboorte gezond, maar dit is niet het gevolg van een placentaire bescherming. De stapeling ten gevolge van het gebrekkig functioneren van het lysosomale enzym gaat langzaam en ook na de geboorte kunnen de kinderen nog geruime tijd, soms tot de kleuterleeftijd, ogenschijnlijk gezond blijven. Evenmin bestaat er een goede moederlijke bescherming bij de ziekte van Menkes waarbij reeds vroeg intrauteriëne stapeling van koper in de nier en darm

plaats vindt. Tot nu toe zijn bij deze ziekten nog weinig vooruitzichten voor een succesvolle behandeling.

Men heeft getracht enkele van deze laatst genoemde ziekten te behandelen door toediening van het ontbrekende enzym. De problemen waar men op stuit bij deze benadering zijn echter groot. Het gaat immers om het toedienen van enzymen die normaal in bepaalde cellen beter nog celcompartimenten, worden gesynthetiseerd en actief zijn. Normaal komen er slechts uiterst geringe concentraties van deze enzymen buiten het betreffende celcompartiment voor. Een beduidend hogere concentratie, zelfs van eigen enzym, buiten de cel, zal gemakkelijk tot antistofvorming aanleiding geven. Temeer zal dit gelden wanneer men geen eigen enzym maar dierlijk gezuiverd enzym gaat toedienen.

Ook bij hormoonsubstitutie gaat het om substitutie van eiwitten maar hier bestaat de gunstige situatie uit het oogpunt van behandeling dat ze minder soort specifiek zijn en dat de verschillende weefsels receptoren bezitten die het hormoon naar het juiste celcompartiment transporteren. Daardoor bezit een in voldoende zui-vere vorm van buiten af toegediend hormoon een werkzaamheid die te vergelijken is met het door het lichaam zelf geproduceerde hormoon. Daarom kan suikerziekte behandeld worden met insuline.

Voor een erfelijk aangeboren stofwisselingsziekte met een intracellulaire enzymdeficiëntie is van een dergelijke aanpak echter veel minder te verwachten. Indien men al de beschikking zou hebben over het gezuiverde enzym blijft het probleem dit te transporteren naar bepaalde weefsels en daarin weer naar bepaalde cellen en daarin weer naar bepaalde celcompartimenten. Toch zijn er pogingen gedaan om bij lysosomale stapelingsziekten enzymen toe te dienen. Heel ingenieus werden ze immunologisch onherkenbaar gemaakt door ze te omgeven met een vetlaagje (het idee van een toverbal). Tot bevredigende resultaten heeft dit nog niet geleid.

Misschien dat op langere termijn het recombinant DNA-onderzoek vooral in relatie met goedaardige virussen die voor het transport zorg zouden kunnen dragen bijdragen tot behandeling. Op kortere termijn kan voor behandeling van enkele van deze lysosomale stapelingsziekten iets verwacht worden van beenmerg- of levertransplan-

tatie.

Substitutie van enzymen is dus een pad vol voetangels en klemmen. Simulatie van de placentaire bescherming geldt slechts wanneer er inderdaad sprake is van een effectieve bescherming tijdens de foetale periode. Overblijft te overwegen of het mogelijk is de genetische expressie te beïnvloeden door iets extra te doen tijdens de zwangerschap. Met andere woorden, zijn er mogelijkheden wanneer bij natuurlijk verloop van de gebeurtenissen de genetische expressie zwart is dat zo te veranderen door bepaald ingrijpen dat de genetische expressie wit of grijs wordt. Om de volgende redenen lijkt het mij aantrekkelijk om hier aandacht aan te geven.

De mens heeft in de omstandigheden waarin hij thans leeft een overweldigende overvloed aan enzym. Deze gevolgtrekking is te maken uit de resultaten van het enzymatisch onderzoek bij erfelijke stofwisselingsziekten. Het blijkt namelijk dat ziekteverschijnselen veelal pas optreden als de enzymactiviteit tot enkele procenten van normaal gereduceerd is, soms zelfs tienden van procenten. Een enzymcapaciteit van 5% van normaal is vaak al meer dan voldoende om het organisme voor ziekteverschijnselen te vrijwaren. De vader en moeder van een kind met een recessief overervende stofwisselingsstoornis zijn beiden drager van de erfelijke eigenschap en hebben als uitvloeisel van de wetten van Mendel slechts 50% van de normale activiteit van het desbetreffende enzym beschikbaar. Zelfs in uiterst ongunstige omstandigheden treedt bij hen geen metabool deraillement op. Dit is precies de reden waarom een kind met een recessief erfelijke stofwisselingsziekte het gezin als een donderslag bij heldere hemel komt binnen vallen.

Deze indrukwekkende reserve aan enzymactiviteit, waarmee de natuur ons heeft uitgerust is vermoedelijk de reden dat in de hedendaagse geneeskunde zonder al te grote gevaren geneesmiddelen kunnen worden gedoseerd als ware iedereen gelijk. Meer fysiologisch gezien is dit vermoedelijk de reden dat de mens in goede lichamelijke toestand blijft verkeren onder de meest verschillende uitwendige omstandigheden en een grote variatie in soort van voeding en hoeveelheid voeding kan verdragen. De modegedachten van een eubiotische voeding wat dat dan ook moge zijn het leven zou veraangenamen

of tenminste zou verlengen lijkt me in zijn algemeenheid daarom niet juist. Maar er zijn natuurlijk grenzen.

Gezien in het licht van de evolutie is deze overcapaciteit van enzymen eveneens van groot nut. Nu kunnen tal van mutaties plaatsvinden met een invloed op de enzymactiviteit zonder dat dit direct tot een verstoring van vitale functies leidt.

Om nog even terug te keren tot de drager van de recessieve erfelijke stofwisselingsziekte, eenvoudiger gezegd; u en ik. Soms is het mogelijk deze nog op andere wijze biochemisch te herkennen, dan door het enzym te meten. Men moet dan vaak wel zijn toevlucht nemen tot onnatuurlijke belastingen. Zo kan men in een aantal gevallen de drager van de niet-ketotische hyperglycinemie, een ernstige stofwisselingsziekte, die nog niet behandeld kan worden, herkennen door hem of haar met het aminozuur glycine te belasten. Men dient dan evenwel een hoeveelheid glycine toe te dienen die overeenkomt met de hoeveelheid glycine in 700 g. eiwit. Dit is een biefstuk van 3,5 kg. die in één keer verorbert moet worden. In dat geval stijgt de glycine concentratie uit boven die van een normaal persoon. Overigens is verbazingwekkend dat de drager van de erfelijke eigenschap zich zelfs bij een dergelijke belasting volkomen fit blijft voelen.

Zou het ons dus lukken om bij een patiënt de enzymcapaciteit te verhogen tot 5 à 10% van normaal, dan is de kans groot dat hij vrijwel zonder ziekteverschijnselen kan leven. Gelukkig is bij een niet eens zo'n klein aantal stofwisselingsziekten toepassing van dit idee mogelijk gebleken. Men kent zo bijvoorbeeld de groep van de vitamineafhankelijke stofwisselingsziekten. Hierbij is het mogelijk om de ziekteverschijnselen volledig te doen verdwijnen door aan de voeding een veelvoud van de normale behoefte aan een bepaalde vitamine toe te voegen. Soms is het duizendvoud noodzakelijk. Het betreffende vitamine functioneert in deze gevallen als co-enzym of cofactor in de gestoorde enzymatische reactie. Verhoging van de concentratie van het co-enzym brengt de activiteit van de enzymatische reactie in deze gevallen voldoende omhoog om de patiënt klachtenvrij te laten leven. Het is als met een dwerg in het gezelschap van reuzen die met een bijgeleverd laddertje

de boomgaard wordt ingestuurd om appels te plukken. Zelfs met het bijgeleverde laddertje lukt het de dwerg niet de onderste takken te bereiken en de appels te plukken. Geeft men hem een grotere ladder dan bereikt hij deze takken wel en hoewel hij even klein blijft als tevoren is de dwerg nu wel instaat zijn mand met appels van de onderste takken te plukken.

Bij de methylmalonzuur-acidemie is een gebrekkig functioneren van het enzym Methylmalonzuur-CoA-isomerase. Als co-enzym functioneert vitamine B12. De dagelijkse behoefte van een normale volwassene is 1-2 μg . Een aantal patiënten met deze ziekte zijn klachtenvrij wanneer ze vitamine B12 gebruiken in een hoeveelheid van 1 mg. per dag.

Kinderen met een zogenaamde pyridoxine afhankelijkheid vallen vrijwel direkt na de geboorte op door het voorkomen van epileptische aanvallen die in het geheel niet reageren op de gebruikelijke medicijnen. Het enzymatisch defect is bij deze ziekte nog niet opgespoord. Door toeval is echter gebleken dat men de kinderen kan genezen wanneer men vitamine B6 aan de voeding toevoegt in een hoeveelheid van 40-100 mg. per dag. De normale zuigeling heeft een behoefte van ongeveer 0,3 mg. per dag. Bij deze ziekte heeft men reeds voor de geboorte epileptische aanvallen van de foetus kunnen waarnemen, die eveneens verdwenen wanneer men aan de moeder een overmaat aan vitamine B6 toediende.

Uit deze voorbeelden blijkt dat bij een aantal erfelijke stofwisselingsziekten de expressie van de genetische abnormaliteit in gunstige zin te beïnvloeden is.

Behalve verhoging van de enzymactiviteit door toediening van co-enzymen bestaat in een aantal gevallen misschien ook de mogelijkheid van enzyminductie. Greengard toonde aan dat bepaalde enzymen alleen dan in de foetale periode tot expressie kwamen wanneer een hormoonstimulatie had plaatsgevonden. Dit diende dan ook nog binnen een bepaalde periode van de ontwikkeling te geschieden. Bij het tyrosine aminotransferase waren zelfs prikkels van 2 elkaar verschillende hormonen, glucagon en cortisol, nodig om het enzym tot expressie te laten komen.

Is het te bout gesteld dat men bij enzymatische stoornissen zou kunnen proberen de inductieprikkel te versterken? Er zijn mij geen typische voorbeelden bekend waarbij het gelukt is stofwisselingsziekten een gunstiger expressie te geven door inductie van een enzym. Een principiële tegenwerping die men bovendien kan maken is dat het onzinnig is om een enzym te willen induceren waarvoor de mal in het erfelijk materiaal ontbreekt. Je kunt je tuin net zo hard besproeien en bemesten als je wilt als er geen zonnebloempit in de grond zit zal er nooit een zonnebloem gaan bloeien. De vraag is of er inderdaad erfelijk materiaal ontbreekt waarin de mal voor het enzym ligt opgeslagen of dat de mal samengebald ligt in het DNA zonder tot expressie te zijn gekomen omdat het niet op het juiste moment gedecodeerd is. Om naar analogie van de astronomie te spreken, een "zwart gat" in het erfelijke materiaal.

Men kan sommige rijpingsprocessen versnellen door de moeder extra cortison te geven tijdens de zwangerschap. Bij een dreigende vroeggeboorte kan men zo proberen een tekort aan oppervlaktespanningverlagende substantie in de long te voorkomen door gedurende enige dagen de moeder met hoge doses cortison te behandelen. Dit stimuleert de synthese van de oppervlaktespanningverlagende stof. Het betreft hier echter geen typische inductie maar een vervroegde rijping door versterking van de inducerende prikkel.

Een beter voorbeeld is de ziekte van Crigler-Najjar. Door een aangeboren gebrek aan het bilirubine glucuronerende enzym gaan deze patiënten na de geboorte geel zien. In een aantal gevallen is het mogelijk door toediening van Luminal de activiteit van het enzym te verhogen met het gevolg dat de graad van geelzucht afneemt en neerslag van bilirubine in het zenuwstelsel voorkomen wordt. Interessant is dat deze behandeling soms na enige tijd gestaakt kan worden zonder dat de geelzucht weer toeneemt. Kennelijk is hier sprake van enzyminductie door Luminal.

Voorts noem ik in dit verband de wonderlijke levensloop van het foetale hemoglobine, dat slechts gedurende een korte periode van het menselijk leven gesynthetiseerd wordt. Na de geboorte wordt het vervangen door een ander type hemoglobine, het adulte type. Door factoren afhankelijk van de leeftijd wordt de mal in het erfelijke materiaal geblokkeerd. Iets dergelijks geldt voor het melksuiker

splitsende enzym lactase bij Afrikaanse volken. Na de zuigelingenleeftijd begint dit enzym geleidelijk in de darm te verdwijnen en daarmee ontstaat voor deze volken op oudere leeftijd een intolerantie voor koemelk.

Voor de synthese van het foetale hemoglobine en het lactase bestaat op oudere leeftijd een "zwart gat". De mal in het erfelijke materiaal is aanwezig, maar het komt niet meer tot expressie.

Welk soort van onderzoeken zouden geschikt zijn om deze gedachten-gang te toetsen? Is meer inzicht in de mogelijkheid van inductie te krijgen uit het onderzoek van bindweefselcellen; fibroblasten? Bij het onderzoek naar eventuele vitamine afhankelijkheid is de gekweekte fibroblast van grote waarde gebleken. De methylmalonzuur-acidemie heeft een expressie in de gekweekte fibroblast. De enzymactiviteit wordt van 0 tot enkele procenten van normaal gemeten. Toevoeging aan de kweek van een overmaat aan vitamine B12 geeft soms een hogere enzymactiviteit in de kweek. Dit voorspelt dat de patiënt baat zal vinden bij behandeling met vitamine B12.

Zou op deze manier ook inductiegevoeligheid onderzocht kunnen worden? In eerste instantie lijkt het antwoord neen. Want het enzymgebrek is reeds in de fibroblast tot uiting gekomen. Het afwijkende wordt reeds gemanifesteerd. De poort is dicht net als bij de synthese van het foetaal hemoglobine na de geboorte. Het is nauwelijks te verwachten dat op dat moment veranderingen in het milieu tot een andere volgorde van gebeurtenissen in de expressie van het erfelijke materiaal zal leiden. Hoe primitief een fibroblast zich in vele opzichten ook gedraagt, per definitie is het reeds een vergedifferentieerde cel, met een eigen enzymatische expressie. Toch is het misschien te vroeg om het hoofd te buigen voor het model van het fibroblastenonderzoek. Temeer omdat in Rotterdam het fibroblastenonderzoek een grote kwaliteit heeft. Meer belovend dan het zoeken naar enzyminducerende stoffen bij fibroblasten met een enzymtekort is misschien het zoeken naar enzymblokkerende stoffen bij normale fibroblasten. Dus niet het zwart-wit maar het wit-zwart model.

Het ei dat uiteindelijk tot een koninginnebij zal uitgroeien is genetisch niet anders dan het ei dat tot een gewone werkbij uit-

groeit. Toch heeft de koninginnebij wezenlijk andere eigenschappen dan de werkbij. Dit is uitsluitend te danken aan het milieu waarin dit ei gedeit.

Mij rest nu nog in te gaan op een mogelijk derde relatie tussen moeder en kind in het kader van de driehoek erfelijkheid, stofwisselingsabnormaliteiten en moederlijke bescherming. Kan een variatie in de stofwisseling van de moeder een zodanige invloed hebben op de ontwikkeling van haar kind dat deze na de geboorte daar blijvend schade van ondervindt. Aanwijzingen hiervoor zijn schaars. Ze hebben praktisch allen betrekking op kinderen die geboren worden bij een moeder met phenylketonurie. Inderdaad leidt deze stofwisselingsabnormaliteit van de moeder tot aangeboren afwijkingen bij haar kind tenzij zij intensief behandeld wordt.

Kortgeleden werd in Manchester bij 160.000 zwangere vrouwen nagegaan of er abnormale concentraties van aminozuren voorkwamen in het bloed. Dit was bij een gering aantal het geval. Bij geen van de kinderen, geboren uit deze zwangerschappen bleek dit echter geleid te hebben tot aangeboren afwijkingen of abnormale ontwikkeling en groei, uitgezonderd een kind wier moeder een hyperphenylalaninemie had.

Ook in Nederland wordt de moeder meer en meer bij het onderzoek betrokken, wanneer het gaat om een onbegrepen achterstand in de ontwikkeling of een aangeboren afwijking, vooral wanneer meerdere kinderen in een gezin een afwijkende ontwikkeling of groei vertonen. De balans op dit moment is niet anders dan in Manchester. Er zijn geen of weinig aanwijzingen dat een trage ontwikkeling anders dan bij hoge uitzondering in relatie gebracht kan worden met een variëteit in de stofwisseling van de moeder.

Bij nadere beschouwing is een dergelijke relatie echter allerminst uit te sluiten. Het probleem is dat de moeder met een erfelijke stofwisselingsvariëteit, bijvoorbeeld een draagster van een recessieve stofwisselingsziekte, in normale doen, in geen enkel opzicht van de niet-draagster te herkennen is. Ik herinner u aan de overvloed aan enzym die de mens, zelfs al is hij drager van een erfelijke stofwisselingsziekte, bezit. Zelfs indien de moeder voor één of meerdere enzymen een aanzienlijke reductie zou hebben is

er dus vanwege de enorme reserve aan enzym weinig reden om te verwachten dat dit tot uiting komt in bijvoorbeeld een abnormaal aminozuurpatroon.

Niet onmogelijk is echter dat bij sterk compromitterende omstandigheden wel afwijkingen in het dagelijkse stofwisselingspatroon optreden. Veronderstel dat de moeder draagster is van het phenylketonurie-gen. Normaal heeft dit geen enkele consequentie voor haar stofwisseling. Haar ongeboren kind merkt dit niet eens. Anders wordt dit misschien wanneer zij een infectieziekte krijgt met hoge koorts. Het lichaam raakt in een toestand waarbij het eiwit wordt afgebroken, haar voedselopname zal gering zijn, misschien wordt de lever- en nierfunctie tijdelijk door de infectie onder druk gezet. In een dergelijke situatie is de resterende enzymcapaciteit van de drager van een recessief erfelijke ziekte misschien onvoldoende om een metabole homoiostase te handhaven. Deze ontregeling zal voor de vrouw, vanwege de korte duur niet of nauwelijks van betekenis zijn, maar mogelijk wel voor het zich snel ontwikkelde kind in de baarmoeder.

Het model dat ik u schets is eigenlijk nog meer gecompliceerd omdat het, kind wanneer de moeder draagster is, een 50% kans heeft ook drager te zijn met een gereduceerde enzymcapaciteit. Heeft dit na de geboorte geen invloed, door de normaal bestaande overvloed, in de foetale periode is deze reductie mogelijk toch cruciaal, vooral onder de compromitterende omstandigheid van een ziekte van de moeder.

Een infectieziekte is één vorm van gecompromitteerd zijn. Ook medicijnen, alcohol en andere genotmiddelen of een sterk abnormaal voedingspatroon eventueel in combinatie met een infectieziekte of met elkaar kunnen de aanvankelijke overvloed van enzym in het bijzonder bij de draagster van een erfelijke eigenschap mogelijk tot een kritische waarde terugbrengen. Daarbij komt nog dat ook de vrucht opzich te lijden kan hebben van deze situatie. Zo moeder, zo dochter; zo moeder, zo zoon.

Misschien zijn een aantal aangeboren ziekten die aangemerkt worden als multifactorieel bepaald of als een erfelijkheid met wisselende penetrantie wel het gevolg van een dergelijke pathogenese.

Wanneer zich bij een volgende zwangerschap van dezelfde moeder niet weer opnieuw een dergelijke compromitterende situatie voordoet zal de vruchtontwikkeling ongestoord kunnen verlopen.

Ik heb in mijn overweging willen benadrukken dat de expressie van de erfelijke metabole ziekte zowel in gunstige als ongunstige zin beïnvloed kan zijn door het moederlijke organisme. In zoverre is de benaming aangeboren stofwisselingsziekte te verkiezen boven de benaming erfelijke stofwisselingsziekte. Ik heb willen nagaan of medische interventie gedurende de zwangerschap misschien in de toekomst tot een mildere expressie aanleiding zou kunnen geven. Ik heb bovendien de clinici willen bemoedigen die bij het onderzoek van de onbegrepen achterstand in ontwikkeling of aangeboren afwijking het moederlijke organisme bij het onderzoek willen betrekken. U zult bovendien begrepen hebben dat het biologisch gezien waarlijk beter is het kind de achternaam van de moeder te geven.

Op 18, 23, 25 en 30 juni 1908 hield Archibald Garrod voor het Royal College of Physicians of London een aantal voordrachten, die de maand daarna in elkaar opvolgende nummers van de Lancet gepubliceerd werden als "the Croonian Lectures on inborn errors of metabolism". Daarmee was niet alleen de naam geïntroduceerd maar was tegelijkertijd een standaard geschapen voor kwaliteit en methode voor de bestudering van aangeboren stofwisselingsziekten.

De voordrachten van Garrod betroffen een viertal stofwisselingsziekten, de Alcaptonurie, het Albinisme, de Cystinurie en de Pentosurie. Thans zijn er enkele honderden stofwisselingsziekten bekend. De frequentie van voorkomen wisselt van 1:5000 voor de pancreasfibrose tot sporadisch voor bijvoorbeeld de niet-ketotische hyperglycinemie. Wanneer we aannemen dat de gemiddelde frequentie 1:50.000 is dan worden er in Nederland 1 à 2 kinderen per dag met een aangeboren stofwisselingsziekte geboren.

Vanaf de dertiger jaren hebben Nederlandse onderzoekers bijgedragen aan de kennisverrijking op dit gebied. Een der eerste was van Creveld met zijn studies over de glycogeenstapelingsziekten.

De laatste 10 jaar is er geleidelijk aan binnen de kindergeneeskunde een eigen discipline ontstaan. Een typisch aspect in deze ont-

wikkeling van het subspecialisme hier, in tegenstelling tot de Angelsaksische landen, is, dat het zich ontwikkelde als een multidisciplinair subspecialisme. Er is sprake van koppelvorming tussen arts en chemicus, waarbij ook de chemicus vaak direkt bij het onderzoek van de patiënt betrokken wordt. Bij geen enkel klinisch subspecialisme is deze groei naar een basisvak toe zo uitgesproken geweest. Sprekend voor deze ontwikkeling is het feit, dat thans niet een clinicus, maar een chemicus als nestor van dit subspecialisme kan worden beschouwd: de hooggeleerde Wadman te Utrecht.

Thans functioneren dergelijke multidisciplinaire stofwisselingswerkgroepen in vrijwel alle universiteiten. Voorts bestaat er één buitenuniversitaire werkgroep in het Emmakinderziekenhuis. De laatste jaren is er een toenemende integratie van kinderneurologen en neuropediaters in deze werkgroepen. Verwacht kan worden dat ook internisten spoedig deel zullen gaan uitmaken van de werkgroepen, omdat de patiënt met de erfelijke stofwisselingsziekte door de betere behandeling thans volwassen wordt.

Een samenwerking op landelijk gebied is geformaliseerd in de Fungo-werkgroep erfelijke stofwisselingsziekten, en informeel in een werkgroep "onderzoek van somatische oorzaken van zwakzinnigheid".

Voor een goede organisatie en evaluatie van de phenylketonurie-screening is er voorts een landelijke werkgroep PKU.

Mijn leermeester Jonxis benadrukte in zijn afscheidsrede de nauwheid van het begrip maatschappelijke relevantie. Veel van wat aanvankelijk als maatschappelijk irrelevant onderzoek werd beschouwd bleek later aan solide peilers van de maatschappij te hebben bijgedragen.

De erfelijke stofwisselingsziekte met zijn geringe frequentie voor elke ziekte apart dreigt gemakkelijk overstemd te worden door de ruis van alledag. Vergeten wordt dan dat er een aantal zijn die goed behandeld kunnen worden wanneer ze vroeg gediagnosticeerd worden, en dat ze zonder vroegbehandeling vaak tot diepe zwakzinnigheid leiden. Daarnaast kan door middel van antenatale diagnostiek aan de ouders de mogelijkheid geboden worden wanneer nog geen behandeling mogelijk is om door vroege abortus te voorkomen dat hun

kind met een ernstige stofwisselingsziekte geboren wordt. Het is een persoonlijke prestatie van Galjaard geweest dat hij deze visie in brede kring heeft weten over te brengen. Vanuit dit besef dat de erfelijke ziekte in zijn ernstige verschijningsvormen voorkomen kan worden is een structuur ontwikkeld van klinisch-genetische centra, die aan deze aspecten aandacht geven.

Dat de Erasmusuniversiteit een buitengewoon ordinariaat heeft willen instellen in de kindergeneeskunde in het bijzonder voor onder-richt in de erfelijke stofwisselingsziekten stemt daarom tot grote vreugde. Ik hoop dat het mij lukt hieraan een goede inhoud te geven.

Aan het einde van mijn rede gekomen dank ik hare majesteit voor mijn benoeming.

Hooggeleerde Visser, de dynamiek van het Sophiakinderziekenhuis is een weerspiegeling van jouw ideeën over wat een universitaire kinderafdeling behoort te zijn. Je hebt een intense belangstelling voor de kwaliteit van het onderwijs. Dit geldt zowel voor het eerste jaars hoorcollege als het post- universitaire onderwijs. Ik ben je dankbaar voor de mogelijkheden , die je me de afgelopen jaren hebt geboden om te kunnen blijven werken in dat interessante gebied van de intermediaire stofwisseling. Ook dank ik je voor de goede samenwerking vooral wat betreft opleiding en onderwijs die tot stand kwam tussen het Sophiakinderziekenhuis en de kinderafdeling van het Zuiderziekenhuis.

Hooggeleerde Galjaard, ik noemde reeds de betekenis van jouw visie voor de aandacht die de erfelijke ziekten thans in Nederland krijgen. Het geeft de verantwoordelijkheid om de mogelijkheden die er geschapen zijn uitputtend te benutten. Met jou samenwerken is overigens meer dan het zoeken naar mogelijkheden van behandeling en betere methoden van onderzoek. Het is ook een avontuur.

Dames en heren collegae in het Sophiakinderziekenhuis. U heeft een grote verantwoordelijkheid voor de patiëntenzorg, die vaak het uiterste van uw krachten vraagt. Het spijt mij dat ik slechts in geringe mate uw taak in deze kan verlichten, ik hoop het enigszins goed te maken met onderwijs en onderzoek.

Geachte leden van de stofwisselingswerkgroep. Wij bouwen voort op een vruchtbare traditie, in dit verband noem ik de naam Fernandes, Hülsmann, Blom en Koster. De groep is nu uitgebreid, ik denk dat je de stand van zaken op dit moment het beste kunt omschrijven als "het zaad is gezaaid, het gewas komt op". Ik ben jullie dankbaar dat jullie mij als deeltijdarbeider in jullie werkgemeenschap hebt opgenomen.

Geachte Blom, beste Wim, jij bent één van de weinigen, die een patiënt kan herkennen aan zijn metabolieten. Het is voortdurend inspirerend met je samen te werken.

Geachte Przyrembel, beste Hildegard, jouw komst naar Rotterdam heeft veel verschil gemaakt. Ik hoop dat wij niet alleen van je grote kennis op het gebied van de erfelijke stofwisselingsziekten mogen profiteren, maar dat het leven in Rotterdam je ook een boeiend bestaan zal bieden.

Geachte bestuurders van de stad, de gemeenteziekenhuizen hebben van oudsher een bijzondere functie gehad in de gezondheidszorg. In verschillende opzichten zijn ze bovendien de wortels van de medische faculteit. Weest er van overtuigd dat het behoud ervan een goede zaak is.

Collegae in het Zuiderziekenhuis. Om met u te werken in de geest van onder andere Bruins Slot, Jonxis, wijlen Kooreman en wijlen Engelhardt is meer dan een eer, het is een inspiratie om die bijzondere relatie van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek in een niet-universitair ziekenhuis te handhaven.

Collegae op de kinderafdeling, dames en heren verpleegkundigen en andere medewerkers van de kinderafdeling. Het is mede door uw enthousiasme en toewijding, dat de dagelijkse rit door de tunnel naar de Zuiderlijke Maasoever voor mij een intens genoeg is. Ik ben u dankbaar dat u mij ook op deze oever de mogelijkheid tot ontpooring gunt.

Professor Jonxis, voor mij is uw aanwezigheid hier vanmiddag een van de feestelijkste dingen. De onbevangenheid waarmee u de problemen in de kindergeneeskunde altijd onder ogen zag is voor mij

altijd zeer inspirerend geweest. Ik heb uw opleiding als heel bijzonder ervaren.

Hooggeleerde Hommes, beste Frits, velen in Nederland hebben je vertrek naar de Verenigde Staten betreurd. Op verschillende manieren blijkt gelukkig dat je de band met Europa niet verloren laat gaan. Van je aanpak van de problemen, vooral van de wijze waarop je toezag dat de methode nooit meer was dan een middel tot het doel, heb ik veel geleerd. Dat je kans zag deze dag bij te wonen is een grote verrassing voor me.

Dames en heren studenten, u hebt het door het twee fasenplan niet gemakkelijk. Het onderwijs wordt u zeer gecompriëerd gegeven. Laat u het Arabisch gezegd, dat ik nooit geweten had, indien ik niet uit het aardige boek van Samson Wright physiologie gestudeerd had, tot troost zijn: "More than the calf wishes to suckle, the cow wished to be suckled". De aangeboren stofwisselingsziekten zullen u mogelijk afschrikken als iets te gespecialiseerd. Op dit moment is dit wellicht zo. Ik raad u echter aan om u gedurende uw studie wel in een bepaald facet van de geneeskunde te verdiepen. En citeer uit "Inleiding tot de verwondering" van Cornelis Verhoeven "Wie echter diep doordrongen is in een bepaalde materie, heeft voor andere dingen oneindig veel meer oog dan wie zich beperkt heeft tot een algemene ontwikkeling, zelfs als die dingen volkomen buiten zijn specialisatie liggen".

Dierbare familie. Het is voor mij een vreugde jullie in deze zaal te weten. Mijn vrouw is zeker zo betrokken bij het gehandicapte kind als ik ben. Daarnaast neemt ze het leeuwendeel van de huiselijke beslommeringen op zich. Ik dank je. Het zal mijn moeder zeker voldoening geven, dat haar opvoeding, die ze vrijwel alleen heeft moeten volbrengen, omdat mijn vader vroeg overleden is, een wetenschappelijke carrière, mogelijk heeft gemaakt. Ik ben haar voor het vertrouwen dat ze in me stelde, op enkele beslissende momenten zeer dankbaar.
Ik heb gezegd.

