

## University of Groningen

### Verbroken contacten

Jonkman, Marcel F.

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

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2003

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

*Citation for published version (APA):*

Jonkman, M. F. (2003). *Verbroken contacten*. s.n.

#### **Copyright**

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

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

#### **Take-down policy**

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

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

## Verbroken contacten\*

*... the gift of fantasy has meant more to me than my talent for absorbing positive knowledge.*

Albert Einstein (1879-1955)

Mijnheer de Rector Magnificus,

Zeer gewaardeerde toehoorders,



Stel u voor, u bent een huidcel. Dan beschikt u over goede contactuele eigenschappen. U onderhoudt relaties met buurcellen en met het onderliggende bindweefsel via vele contactpunten. Zeg maar gerust dat u zich stevig vasthoudt aan uw burens. Samen vormt u een stevige muur van cellen, de laatste voor de boze buitenwereld begint. Indien de contacten verbroken raken ontwricht

de constructie en ontstaat er huidloslating. Dit wordt zichtbaar als een blaar. De situatie wordt levensbedreigend als de gehele huid door blaren open ligt. De meest essentiële functies van de huid zoals het binnenhouden van vocht en het weren van micro-organismen werken dan niet meer. Een mens zonder huid zou opdrogen als een appel zonder schil. Het acute verlies van grote delen van de huid door een blaarziekte vormt de belangrijkste spoedindicatie voor de dermatoloog. Maar gelukkig zijn blaarziekten zeldzaam. Je wordt als dermatoloog niet voortdurend onderbroken voor spoedeisende hulp. Daarom koos ik ook dit vak. Het laat zich daarom uitstekend combineren met wetenschappelijk onderzoek, mede ook omdat huid het best toegankelijke orgaan is van ons lichaam.

De Groninger blaarkop (figuur 1) kreeg zijn naam door de witte kop met donkere uitsparingen rond de ogen die lijken op blaren. Gezonde huidcellen zijn net als deze blaarkoppen, kuddedieren. Als een huidcel het contact verloren heeft met zijn naasten gaat die onherroepelijk dood via het proces van geprogrammeerde celdood. Hoewel wij mensen wel eens kuddedieren worden genoemd, sterven we nog niet als wij van al het intermenselijk contact verstoken blijven. We worden misschien wel gek door communicatieve deprivatie, zoals tijdens eenzame opsluiting, maar we kunnen het overleven. Er is in dit opzicht nog een verschil tussen huidcellen en mensen. Losse huidcellen, zogenaamde acanthocyten, kunnen geen nieuwe contacten meer aangaan. Mensen wel. De vraag die mensen zich wel, maar huidcellen zich niet kunnen stellen is: houd ik vast of laat ik los? Dat maakt het leven tot een uitdaging. Als we de metafoor door-

trekken dan is er één huidcel die lijkt op Casanova. Dat is de Langerhans-cel die met zijn dendritische celuitlopers met vele huidcellen vluchtige contacten onderhoudt en over zijn ervaringen opmerkingen maakt in de lymfeklier. Mijn leeropdracht in de dermato-venerologie betreft echter niet de geslachtsziekten, zodat ik hier niet verder op doorga.

Normaal gesproken laten cellen pas los aan het huidoppervlak als dode huidschilfers. Levende huidcellen laten niet los, tenzij er sprake is van een pathologisch proces dat de cellen kapot maakt. Een bij ieder bekende vorm van huidloslating is die door wrijving, zoals in de handpalm na geestdriftig al te enthousiast werken met een tuinschepje (figuur 2). Het is niet zo dat frictieblaren ontstaan door de warmte van de wrijving, maar door de mechanische vervorming van het celskelet. Dit werd bijna 40 jaar geleden door Sulzberger experimenteel aangetoond met een wrijfmachine bij Amerikaanse rekruten. Je kunt je afvragen of die contacten vrijwillig liepen. Als je de huidcel maar lang genoeg heen en weer wiebelt, breken de tonofilamenten, inwendige scheerlijnen van het celskelet en verliest de cel zijn ste-



Figuur 1. De Groninger blaarkop in roodbonte en zwartbonte versie.

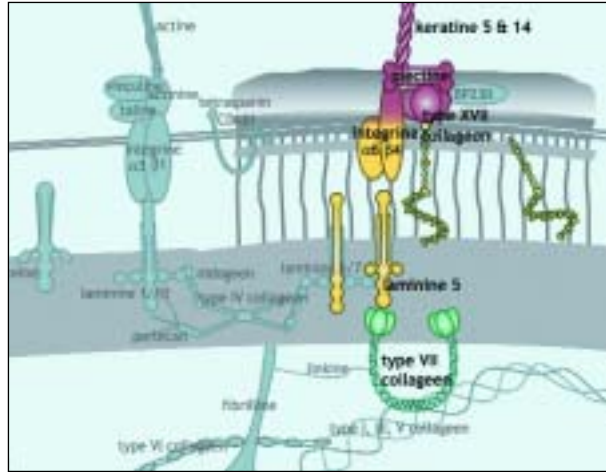


Figuur 2. Ongewilde frictieblaar in de handpalm (ongelukje).

\* Rede uitgesproken bij aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de Dermatologie, in het bijzonder Blaarziekten aan de Rijksuniversiteit te Groningen op dinsdag 11 maart 2003 door dr. Marcel F. Jonkman



Figuur 3. Gewilde frictieblaren in de handpalm (*bulleuze dermatitis artefacta*).



Figuur 4. Diagram van de moleculen in het hemidesmosoom.

vigheid. De grootste vervorming moeten de huidcellen doorstaan op de grens met de stugge hoornlaag net onder het stratum granulosum. Dat is ook het karakteristieke slijtingsniveau van de frictieblaar.

Van deze diagnostische aanwijzing maken wij dankbaar gebruik bij patiënten die willens en wetens blaren wrijven, maar dat bijna altijd zullen ontkennen. Meestal verbreekt de patiënt het contact met de arts als deze hem of haar er botweg mee zou confronteren. Patiënten met deze geestelijke aandoening, bulleuze dermatitis artefacta genaamd (figuur 3), worden op onze afdeling behandeld met de 'narrow escape'-strategie, bedacht door onze medisch maatschappelijk werkster Loes Molier. De behandeling berust op een duobenedering van de dermatoloog met een psychologisch hulpverlener, waarbij vanuit een veilige arts-patiënt-relatie gedoseerde psychische druk wordt opgebouwd zonder de patiënt te willen ontmaskeren. De benadering is multidisciplinair: het contact tussen de hulpverleners is voorwaarde voor succes. Een patiënt die het wrijven enigszins toegaf demonstreerde mij hoe hij binnen 30 seconden met de rand van de duimnagel een blaasje kon wrijven op de rug van mijn vinger. Curieus hoe gevoelig ons pantser kan zijn, net zoals wij dat zijn voor frictie met anderen.

### Epidermolysis bullosa

Van buiten naar binnen is de huid opgebouwd uit de opperhuid met een onderste laag basale huidcellen, de basale membraan en de lederhuid met de bindweefselvezels. De huidlagen zijn goed aan elkaar verankerd. De huidcellen worden door een soort nietjes, hemidesmosomen, aan de onderliggende basale membraan vastgezet. In detail is een hemidesmosoom een soort hangbrug waar filamenten vanuit de cel op uitkomen en in het bindweefsel uitstralen. De verbindingen worden verzorgd door een keten van moleculen (figuur 4). Als één daarvan door een genetische oorzaak niet goed is aangelegd ontstaat er in meer of mindere mate fragiliteit van huid en slijmvliezen. Deze erfelijke huidziekte wordt epidermolysis bullosa, kortweg EB, genoemd. Tot nu toe zijn er 10 genen ontdekt die EB veroorzaken en kunnen er 27 klinische varianten worden onderscheiden.



Figuur 5. Patiënt met mutilerende dystrofische epidermolysis bullosa van Hallopeau-Siemens.

Patiënten met EB leren ons waarom huid moet vastzitten. Voor ons is dat een alledaagse vanzelfsprekendheid. Maar zo is het dus niet. Door een simpele fout in een van de letters van de EB-genen verbreken de celcontacten en kan de persoon in de vicieuze cirkels raken met desastreuze gevolgen.

De lichtste EB-categorie is epidermolysis bullosa simplex type Weber-Cockayne. De aandoening ontstaat door een enkelvoudige aminozuurverandering van keratine 5 of 14, waardoor de tonofilamenten in de basale huidcel makkelijk

breken. Bij de meeste patiënten ontstaan alleen blaren aan de voeten. Omdat keratines gevoelig zijn voor temperatuur bestaan de klachten met name in de zomer. Deze patiënten behoeven nauwelijks of geen medische zorg.

Anders is het met EB-patiënten van de zwaarste categorie. Op de figuur ziet u een man van 29 jaar met dystrofische epidermolysis bullosa van Hallopeau-Siemens (figuur 5). Hij heeft geen type VII-collageen en dus geen ankerfibrillen in de basale membraan van huid en slijmvliezen. Bij de minste of geringste wrijving ontstaan er blaren. Op jonge leeftijd wordt de huid helemaal hard en dun door de vele littekens. Er ontstaan vergroeiingen tussen de vingers met geleidelijk coconvorming van de handen. De littekens veroorzaken heftige jeuk. Deze patiënten hebben tijdens elke verbandwisseling pijn. En de pijn went niet, ze worden er bang voor, zelfs voor een prikje bij de dokter. De pijn wordt ondragelijk als er ook blaren ontstaan op het hoornvlies van de ogen. De mondopening is te klein door verlittekening van de lippen. De tong vergroeit aan de mondbodem, waardoor het spreken beperkt blijft tot zacht mompelen. De slijmvliezen van de mond en slokdarm laten gemakkelijk los bij kauwen en slikken. De patiënten eten daarom uiterst traag en vaak alleen zoet, vloeibaar voedsel. Tandpoetsen lukt niet meer. De tanden rotten weg door cariës. De patiënten eten onvoldoende vezelrijke voeding en er ontstaat obstipatie en pijn bij de ontlasting. Ten gevolge van de slechte voeding en het bloedverlies uit de blaren ontstaat al vroeg groeiachterstand en bloedarmoede. Op volwassen leeftijd komt daar nog huidkanker in de littekens bij. Dit is een agressieve vorm van huidkanker die snel uitzaait en de levensverwachting van deze patiënten is beperkt tot gemiddeld 35 jaar. Door de vicieuze cirkels van pijn, slechte voeding en sociaal isolement raakt de patiënt verzwakt en depressief. Er bestaan vele erge en ernstige aangeboren ziekten, maar EB is direct zichtbaar en kan elke dag van het leven gepaard gaan met pijn.

De verzorging van kinderen met EB is zeer tijdrovend en intensief. Kinderrevalidatiecentra zouden een volledige opname van een kind met ernstige EB nauwelijks aankunnen. De ouders zijn veroordeeld tot deze taak. Zij horen van hun kind te houden, maar diep weg bestaat er woede over de ziekte die hun leven op de kop heeft gezet. Er ontstaan schuldgevoelens, die weer gecompenseerd worden met overbescherming. Veel echtparen met een EB-kind maken een diepe crisis door waartegen hun huwelijk niet altijd bestand blijkt.

## EB-team

Toen ik als arts in 1989 voor het eerst met deze verschrikkelijke ziekte werd geconfronteerd, wist ik dat ik niet alleen wetenschapper kon zijn. Ik moest iets doen voor deze mensen. En tegelijk besepte ik dat dermatologische zorg alleen niet genoeg was, omdat EB veel meer is dan een huidziekte. Samen met vier andere disciplines ben ik in 1991 een multidisciplinair EB-spreekuur begonnen. Inmiddels nemen er 20 disciplines aan het EB-team deel, het meest multi-disciplinaire van het Academisch Ziekenhuis Groningen. Om elkaar niet voor de voeten te lopen en om het voor de patiënt efficiënt te houden, werken we tijdens het multidisciplinaire spreekuur in carrousel. De patiënt krijgt een vaste onderzoekskamer en de specialisten lopen er in groep-

jes langs. De patiënt hoeft zich maar eenmaal uit te kleden, hetgeen veel tijd, pijn en moeite bespaart. Het spreekuur trekt patiënten uit heel Nederland en Vlaanderen. Tot mijn genoegen beginnen de artsen in Leuven nu naar het Groninger model ook een multidisciplinair EB-spreekuur.

Een voorbeeld van een succesvolle behandeling is de gastrostomie-sondevoeding. Die passen we toe bij EB-kinderen die onvoldoende groeien. De operatie wordt niet met een endoscoop via de slokdarm uitgevoerd, omdat dit afschrijven van slijmvlies en verklevingen kan veroorzaken. In plaats daarvan wordt de maag onder doorlichting direct door de buik aangeprikt. Deze percutane radiologische gastrostomie (PRG) werd in Groningen ontwikkeld. De resultaten van gastrostomie-sondevoeding zijn uitstekend: de patiënten groeien na behandeling weer met de curve mee. Eenmaal op sondevoeding hoeven de kinderen ook niet meer uren aan tafel te zitten om te eten en de ouders krijgen eens tijd voor wat anders. Het is niet ongebruikelijk dat zij al om zes uur 's morgens opstaan voor een verbandwisseling van hun kind, die gemiddeld 2 tot 3 uur duurt.

Een belangrijke bron van inspiratie voor het EB-team is het enthousiasme waarmee de EB-patiënten de ontwikkelingen in Groningen toejuichen. De EB-patiënt was in Nederland tot eind jaren tachtig verloren en alleen. Met de oprichting van de patiëntenvereniging DEBRA Nederland ontstonden voor het eerst lotgenotencontacten tussen deze door hun ziekte sociaal geïsoleerde patiënten. Het naakte isolement lijkt hen meer te deren dan de verloren huid.

## Gen- en stamceltherapie

De belangrijkste wetenschappelijke uitdaging bij EB is het bereiken van genezing door genterapie. De elegantste methode van genterapie zou zijn het repareren van de fout in de DNA-keten: zogenaamd 'DNA-editing'. Een veelbelovende methode die chimeraplasty wordt genoemd werd in 1996 in Science gepubliceerd door een Amerikaanse groep. De postdoc Gerrit van der Steege heeft zich in ons laboratorium hierop toegelegd voor EB, maar toonde overtuigend aan dat de methode niet werkte. In december jongstleden in een kritisch commentaar over chimeroplasty in Science werd onze publicatie aangehaald. Uit een telefonisch rondje van de redacteur bleek dat er vele groepen in de wereld aan deze methode hebben gewerkt, die alle zonder contact hierover met de buitenwereld het onderzoek in stilte moesten afgeblazen.

De klassieke methode van genterapie, waarbij het gen in zijn geheel wordt vervangen is minder elegant maar wel doeltreffend. Het is nu in het laboratorium mogelijk om het defecte gen in huidcellen permanent te vervangen. De eerste klinische trial bij EB startte vorig jaar in Italië. De resultaten van dit onderzoek zijn echter nog niet bekend.

Een andere potentiële vorm van behandeling van een erfelijke huidziekte is celtherapie. Hierbij denk ik niet aan de toepassing van embryonale stamcellen of beenmergcellen die nog tot alle cellen kunnen uitgroeien, maar aan stamcellen uit de huid van de patiënt zelf. Die zijn eenvoudig te oogsten. Huidstamcellen groeien in het laboratorium als ze worden gekweekt op een voedingsbodem van niet-delende muizenfibroblasten. De gekweekte huid kan men terugtransplanteren naar de patiënt. Dit moeten wel lichaamsei-





Figuur 6. Normale plekken met sterke huid op armen van patiënt met junctionele epidermolysis bullosa. Immuunfluorescentie kleuring voor BP180 toont cellulair mozaïcisme in de sterke huid, terwijl de zwakke huid geheel negatief is.

gen cellen zijn omdat ze anders na transplantatie worden afgestoten.

Maar wat heb je hieraan als de patiënt door een erfelijke ziekte alleen afwijkende huidcellen bezit? Dat is in de regel waar, maar er zijn patiënten met een erfelijke huidziekte die nog plekken gezonde huid hebben met daarin huidcellen waarin de erfelijke fout niet voorkomt. Deze zogenaamde revertante cellen zijn afkomstig van een embryonale cel die ontstam aan de erfelijke fout door een spontane terugmutatie. De eerste patiënt met een dergelijk revertant mozaïcisme van de huid heb ik in 1997 gepubliceerd. Zij had epidermolysis bullosa over haar hele lichaam, maar ze vertelde me dat enkele plekken huid op de arm nooit blaren vormden, ook niet na hard wrijven (figuur 6). Een biopsie toonde een mozaïek van mutante en revertante huidcellen. Mijn analiste, Miranda Nijenhuis, kweekte de huidcellen die ik meenam naar het laboratorium van professor Uitto van Jefferson University in Philadelphia, waar ik met moleculair-biologisch onderzoek de terugmutatie kon aantonen. Deze samenwerking met een topgroep in Amerika leverde me een publicatie in *Cell* op.

De stamceltherapie die ik voor ogen heb, betreft uitbreiding van lichaamseigen revertante huidcellen in het laboratorium, verwijdering van de zieke huid en terugtransplantatie van de gekweekte huid. De eerste EB-patiënt met een revertant mozaïek neemt binnenkort deel aan het Groningse huidstamceltransplantatie-onderzoek. De kweek van cellen voor therapie kan niet zomaar aan een laboratoriumtafel. Hiervoor is een speciale klinische kweekfaciliteit nodig die in Groningen nog niet bestaat. Daarom werk ik samen met prof. Barrandon in Lausanne, een autoriteit op het gebied van huidstamcelonderzoek. Ik hoop de eerste autologe huidstamceltransplantatie dit jaar in Groningen uit te voeren als alle medisch-ethische, financiële, organisatorische en juridische horden genomen zijn.

Het mengsel van een goed idee, uniek materiaal en contact met een toponderzoeksgroep in de wereld levert vaak het mooiste resultaat op. Naast klinisch gebonden onderzoek is het belangrijk om ook aan fundamenteel onderzoek te doen anders blijft de vernieuwing uit.

## Auto-immuun blaarziekten

Naast erfelijke blaarziekten bestaan er ook verworven blaarziekten. Ik heb al genoemd de blaren die door wrijving ont-

staan. De levensbedreigende ziekte van Lyell ontstaat door een abnormale reactie op medicijnen. Ook kan de blaarvorming door een auto-immuunziekte ontstaan. Dit zijn ziekten waarbij lichaamseigen moleculen worden aangevallen door het afweersysteem. De adhesiemoleculen die bij EB door een erfelijke oorzaak niet of verkeerd zijn aangelegd, worden bij pemfigoïd door antilichamen aangevallen. Pemfigoïd is een auto-immuun blaarziekte tegen hemidesmosomen die vooral voorkomt bij oudere mensen. Er zijn meerdere soorten pemfigoïd met antilichamsvorming tegen verschillende autoantigenen in het hemidesmosoom. Dat vraagt om specifieke laboratoriumdiagnostiek.

De afdeling dermatologie in Groningen beschikt over een internationaal topreferent laboratorium voor de diagnostiek van blaarziekten. De stafleden dr. Hendrik Pas en dr. Marcus de Jong hebben aan de basis ervan gestaan. Het pionierswerk in ons laboratorium mondt nu uit in een stroom van publicaties. In het proefschrift van Robert Vodegel dat dit jaar het licht zal zien, staan fraaie staaltjes van de immunofluorescentie-diagnostiek van de huid. Een voorbeeld hiervan is het onderzoek dat aantoonde dat huidbiopsieën voor immunofluorescentie onderzoek beter kunnen worden vervoerd in fysiologisch zout bij kamertemperatuur dan bevroren in vloeibare stikstof. U ziet zelf dat het microscopisch beeld beter wordt van deze bewaarmethode. Dit onderzoek heeft direct gevolgen voor de dermatologische praktijkvoering. Huidbiopten voor IF-onderzoek hoeven niet meer vervoerd te worden in een stikstofvaatje, ze kunnen eenvoudig in een buisje met fysiologisch zout per expresse post worden verstuurd. Dat scheelt de inzet van een bode of taxi naar het laboratorium.

Terug naar de cellen. De contactplaatsen tussen epitheelcellen worden 'adherens junctions' genoemd. De bekendste daarvan is het desmosoom. Elke contactplaats bevat meerdere soorten adhesiemoleculen die aan de binnenkant van de cel verankerd worden door plaque eiwitten (plakines) die weer verbinding hebben met de filamenten in de cel. U kunt zich die structuur het best voorstellen als houtje-touwtje-verbinding. Het belangrijkste touwtje is desmogleïne 3 dat aan een desmogleïne 3 van een andere huidcel kan binden en zo de beide cellen bij elkaar houdt.

Bij pemphigus vulgaris wordt desmogleïne 3 aangevallen door autoantilichamen. De term pemphigus stamt van het Griekse woord pemphix dat blaar betekent. Het beschrijft een groep chronische blaarziekten waarbij antilichamen bestaan tegen het oppervlak van huidcellen dat resulteert in verlies aan cohesie tussen de cellen door een proces dat acantholyse wordt genoemd (figuur 7). Tot de komst van corticosteroiden in 1950 had pemphigus vrijwel altijd een dodelijk verloop. Drie van de vier patiënten overleden binnen één jaar aan bloedvergiftiging en uitdroging. Het gebruik van corticosteroiden heeft de sterfte tot ongeveer 5% teruggebracht. Het grootste probleem wordt gevormd door de bijwerkingen van de medicijnen met name van prednison. Om de prednisonbehoefte te beperken worden extra weerstandsonderdrukkende medicijnen bijgegeven.

Nieuw zijn de veelbelovende resultaten van pulstherapie met hoge doses intraveneuze corticosteroiden. Daarmee zou de ziekte zelfs te genezen zijn. Om de werkzaamheid wetenschappelijk aan te tonen loopt er vanuit Groningen de PEMPULS-trial: een placebo-gecontroleerd multicentree geneesmiddelonderzoek in meerdere Europese centra. Hierbij wordt gekeken of drie pulsen per maand met 300

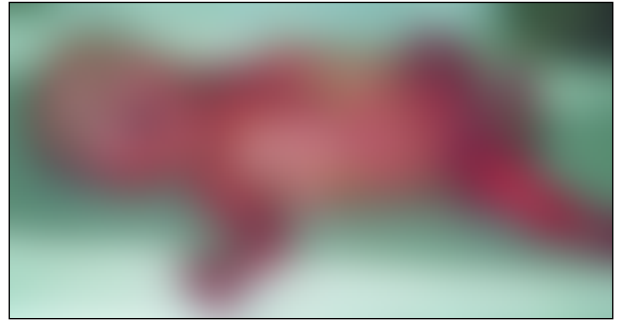


Figuur 7. Erosies met blaren op de rand bij patiënte met pemphigus vulgaris.

mg dexamethason per os beter is dan een neppmiddel, naast standaardbehandeling met prednison en azathioprine. Speciaal hiervoor werd met onze ziekenhuisapotheek een dexamethasontablet ontwikkeld dat equivalent was aan pulstherapie met klassiek intraveneus 1000 mg methylprednison. Dat gaf ons de mogelijkheid om de neppulsen ook als tablet te geven in plaats van per infuus, hetgeen medisch-ethisch acceptabeler is. De studie is typisch academisch gedreven: er was geen industrie geïnteresseerd om het te bekostigen, omdat dexamethason geen patentbescherming meer geniet. We noemen zo'n medicijn voor een zeldzame ziekte een 'weesgeneesmiddel'. Zonder farmaceutische ouders staat het alleen op de wereld en is het wetenschappelijk succes ervan afhankelijk van het enthousiasme van artsen. In de PEM P U L S-trial krijgen wij die medewerking onder andere van collega's uit Oost-Europa. Als dexamethason pulstherapie met tabletten echt blijkt te werken dan kan het ook bij andere meer voorkomende auto-immuunziekten worden toegepast zoals bij multiple sclerose. De patiënten hoeven dan geen infuusbehandelingen thuis of in het ziekenhuis meer te ondergaan.

### Desmosomen

Sinds enkele jaren kennen we ook erfelijke ziekten die desmosomen verbreken: desmosomale genodermatosen. Ik wil u dat illustreren met een voorbeeld. Recentelijk zagen wij een pasgeborene met een nooit eerder beschreven ziektebeeld met ernstige huidloslating (figuur 8). De huidloslating was bij binnenkomst 70% van het lichaamsoppervlak en nam snel toe tot 90%. De huid stroopte van de handen en voeten af. De splitsing tussen de cellen of acantholyse vond plaats



Figuur 8. Erosies over 70% van het lichaamsoppervlak bij pasgeborene met letale congenitale huidfragiliteit (met dank aan mw. dr. S.G.M.A. Pasmans, UMCU).

boven de basale cellaag van de opperhuid. Bij elektronenmicroscopisch onderzoek bleken de cellen af te scheuren aan de binnenkant van de desmosomen. Een infectie of auto-immuunziekte zoals pemphigus kon worden uitgesloten. Het kind overleed na enkele dagen als gevolg van ernstig vochtverlies dat niet met infusen kon worden aangevuld. Wij noemen dit nieuwe ziektebeeld letale congenitale huidfragiliteit. Onze hypothese is dat één van de moleculen in het desmosoom niet of nauwelijks is aangelegd. Om de oorzaak te vinden onderzochten wij de huid van de patiënt met een batterij aan monoclonale antilichamen. Helaas hebben we het ontbrekende molecuul tot op heden niet gevonden. Wij hopen dat publicatie van deze ziektegeschiedenis de gouden tip oplevert van een onderzoeksgroep in de wereld met wie we de casus kunnen oplossen.

### De Groninger dermatologische kliniek

De foto (figuur 9) suggereert dat dermatologie over het gehele gebouw beschikt, dat is niet zo. Dermatologie is een van de meest intensieve poliklinieken van het AZG. Er worden 35 consulten per vierkante meter per jaar afgewerkt: een kwestie van een grote omzet in een kleine ruimte. Gelukkig ontstaan er nu plannen om de grootste nood te lenigen.

De Groninger dermatologie heeft naast blaarziekten nog een speerpunt: de arbeidsdermatologie. Mijn opleider prof. Johan Nater is daar mee begonnen in de jaren tachtig. Nu staat het onderzoek onder leiding van prof. Pieter-Jan Coenraads die, samen met het Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, door het ministerie werd aangewezen om het Nederlands Kenniscentrum Arbeidsdermatosen (NECOD) op te zetten. Coenraads was degene die enkele jaren geleden begon met verpleegkundig consulenten in te zetten als verlengde arm bij eczeembehandeling. Verpleegkundigen worden nu geschoold tot nurse practitioner. Een nieuwe tendens is dat ook zij geleidelijk weer een deel van hun werkzaamheden delegeren aan medisch registratieassistenten. De verlengde arm wordt langer. En dat is wat we nodig hebben bij een tekort aan artsen in een vergrijzende populatie.

Er wordt wel eens beweerd dat dermatologie een eiland is in de organisatie. Huidziekten vormen voor vele artsen een terra incognita. Ook in de toekomstige vraaggestuurde organisatie zal de dermatologie haar 'splendid isolation' niet echt kwijtraken. Je hebt nu eenmaal patiënten met alleen een huidprobleem. In die zin is de dermatologie in engere zin eerder een bloedcel dan een huidcel: het leeft apart samen.

Toch heeft dermatologie vele raakvlakken met andere disciplines: u herinnert zich bijvoorbeeld het EB-team nog wel.

Een primaire taak van een academisch ziekenhuis is de complexe zorg. Dat is niet alleen topreferentiezorg en topklinische zorg voor het hele land, maar ook verwijzingen van dermatologen uit het noorden van ons land. Hierbij zijn onze klanten de patiënt en de verwijzend medisch specialist. Tertiaire verwijzingen en second opinions krijgen dus prioriteit.

De wachttijden tot onze polikliniek worden al maar langer. Er is een grote vraag door huisartsen uit de stad naar dermatologische zorg. De oorzaak hiervan is terug te voeren op een tekort aan perifere dermatologen in Groningen. De wachttijden kunnen korter worden als de huisarts specifieke veelvoorkomende problemen zoals chronisch eczeem direct kan doorverwijzen naar onze nurse practitioner. Een onderzoeksvoorstel hiertoe werd ingediend door Coenraads en Schuttelaar. Ook de huisarts kan bijdragen door na te scholen in een bekwaamheid die in het Groninger Curriculum G2010 'Probleem oplossen' wordt genoemd. Ik denk hierbij aan deelname aan workshops over dermatologische zorg gericht op: hoe pak ik het aan?

## Wetenschapsbeleid

Het wetenschappelijk onderzoek naar huid en huidziekten wordt in Nederland niet door een rijk collectebusfonds ondersteund. Het Nationaal Huidfonds heeft onvoldoende middelen om zelfs maar een AIO te financieren. Dat is de reden dat huidonderzoek het moet hebben van kwaliteit en niet van kwantiteit. Met de uiterst beperkte middelen kunnen we slechts het topje van het beoogde wetenschappelijke programma uitvoeren en beperken we ons tot de meest aansprekende onderwerpen.

De wetenschapper wordt op zijn prestatie afgerekend. Hiervoor is een peiling nodig. Die werd van oudsher uitgevoerd op grond van het aantal publicaties. Later werd dit het aantal citaties. Nu wordt het aantal promoties als prestatie-indicator gebruikt. Stimulering van promotieonderzoek is op zich goed want universitair onderzoek dient gekanaliseerd te worden naar jonge mensen. Maar het aantal promoties is typisch een inputparameter en wordt bepaald door de geldstroom. Domweg productie van promovendi kan resulteren in niet-noemenswaardige proefschriften. Want waar gaat het nu om: om meer promovendi of om meer kennis? Ik geef u daarom in overweging om een outputparameter te kiezen: bijvoorbeeld het aantal citaties per proefschrift per jaar en u ziet het onderzoek wat er toe doet.

## Opleiding dermatologie

*Dames en heren,*

Gaarne wil ik nog enige woorden zeggen over patiëntenzorg en opleiding. De Raad van Bestuur van het AZG heeft mij gevraagd om de taak van afdelingshoofd dermatologie op me te nemen. Professor Coenraads zal dan ook de taak van opleider aan mij overdragen. In mijn visie moet de afdeling Dermatologie in Groningen een brede en goede dermatologische zorg en opleiding bieden. Hierbij staat kwaliteit voorop.



Figuur 9. De Groninger dermatologische kliniek.

Centraal staan de klanten en dat zijn enerzijds de patiënten, met name de chronische patiënten zoals met een lastig eczeem of een open been en niet alleen de goedbetalende klanten met een cosmetische vraag en anderzijds de artsen en verpleegkundigen die ervan moeten leren: de medisch specialist in opleiding, de huisarts in opleiding, de medische student en de nurse practitioner.

De arts van straks is geen assistent-geneeskundige meer. In het medisch leercontinuüm zal zij, want het meerderheid is vrouw, een opleiding tot medisch specialist genieten die als een portfolio modulair is opgebouwd met algemene en specifieke eindtermen en met een continue beoordeling van bekwaamheden. Ik ben enthousiast over dit voorstel van de projectgroep 'Toekomstverkenning van het medisch opleidingscontinuüm: de arts van straks'. Het karakter van de specialistenopleiding zal verschuiven van productie naar opleiding en daarmee zijn er ook nieuwe ideeën nodig voor de financiering ervan.

Co-assistenten vinden dermatologie vaak leuker dan ze verwacht hadden. De charme van het vak is dat huidziekten zonder hulpmiddelen met het blote oog zichtbaar zijn en vaak met relatief eenvoudige methoden kunnen worden verholpen. Dat appelleert aan zelfstandig klinisch redeneren, een bekwaamheid die in Groningen 'probleem oplossen' wordt genoemd. Bij de eerste schreden in de dermatologische co-assistent voelt de co-assistent zich al arts. En dat werkt stimulerend.

*Dames en heren,*

Alvorens aan het slot van mijn rede enige woorden van dank uit te spreken, neem ik u nog even mee naar De Schepping van Adam van Michelangelo (figuur 10). God die op het punt staat Adam tot leven te wekken. Slechts de vonk tussen de twee vingers ontbreekt nog. Met het fresco gaf Michelangelo uiting aan zijn renaissance-idealen: de bevrijde mens met een vrije wil en vol van daadkracht. Ik haal dit meesterwerk aan omdat ik erin geloof. De toename van onze



Figuur 10. De Schepping van Adam (1508-1512), Michelangelo Buonarroti (1475-1564), Sixtijnse kapel, Rome.





Figuur 11. Detail figuur 10.

kennis over erfelijke aanleg en de werking van onze hersenen dringen ons een deterministisch denken op. Als reactie hierop verwacht ik dat het renaissance-ideaal van de vrije wil weer populair gaat worden.

Het fresco toont eigenlijk geen verbroken contact, maar het moment dat er direct aan vooraf gaat. Maar er is meer. Een goede kijker ziet dat er een barst door het pleisterwerk loopt over de wijsvinger van Adam (figuur 11). Dit verbroken contact in de huid van de Sixtijnse kapel is bijna 500 jaar na dato ter gelegenheid van het jubeljaar gerepareerd. Gelukkig hebben we daar specialisten voor.

*Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Het contact met u maakt deze gelegenheid voor mij onvergetelijk.

*Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit Groningen, alsmede de Decaan van de Faculteit der Medische Wetenschappen, en de leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Groningen,*

Graag wil ik u bedanken voor mijn benoeming op de persoonlijke leerstoel dermatologie, in het bijzonder blaarziekten. Ik ben u zeer erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen.

*Hooggeleerde Molenaar, beste Aak,*

De eerste stappen in de wetenschap heb ik in 1985 op jouw afdeling Medische Elektronenmicroscopie gezet als dienstplichtig luitenant-arts belast met het onderzoek naar kunst-huid voor brand- en schotverwondingen. Jij hebt me het kronkelpaadje naar de top van de wetenschap gewezen en me behoed om de autobaan voor medisch specialisten te nemen. Het uitzicht aan de top is inderdaad prachtig. Ik zal er je altijd dankbaar voor blijven.

*Hooggeleerde Coenraads, beste Pieter-Jan,*

Onze samenwerking was te karakteriseren als collegiaal en respectvol. In de afgelopen periode waarin jij afdelingshoofd was kwam daar stimulerend bij. Ik verwacht dat daar in de komende jaren geen verandering in komt.

*Heren stafleden van het laboratorium Dermatologie, dr. H.H. Pas, beste Hendri en dr. M.C.J.M. de Jong, beste Marcelus,* Zonder jullie had het Centrum voor Blaarziekten niet bestaan. Ik kijk altijd weer uit naar onze zeer plezierig verlopende besprekingen. Het contact met jou, Hendri, is een oase van reflectie.

*Collegae stafleden van de afdeling Dermatologie, Frank Jungbauer, Sylvia Kardaun, Jaap Leeman, Marie-Louise Schuttelaar, Peter Smit en dr. Pieter van Voorst Vader,* Met veel inzet bewaken jullie de kwaliteit van de dermatologie in Groningen. Ik koester jullie bijdragen.

*Dames en heren medisch specialisten in opleiding tot dermatoloog-venereoloog en promovendi,*

Vergeef me dat ik jullie klant heb genoemd, dat klinkt zo afstandelijk. Bedankt voor de wijze, waarop jullie het leeuwendeel van de zorgproductie op onze afdeling voor jullie rekening nemen.

*Dames en heren van de verpleegkundige staf, de administratie, het stafsecretariaat, het laboratorium, en andere medewerkers,*

Bedankt voor jullie niet -flatende inzet bij het oneindig aantal werkzaamheden die verricht worden.

*Verpleegkundig consulent blaarziekten, drs. J.C. Duipmans, beste José,*

Ik zou je tekort doen om je een verlengde arm te noemen, je bent veel meer. De wijze waarop je de blaarpatiënten en de leden van het EB-team ondersteunt is buitengewoon.

*Leden van de EB-team,*

Bedankt voor het enthousiasme en inzet voor de patiënten die zo'n appèl doen op jullie deskundigheid.

*Geachte collegae specialisten en overige leden van de wetenschappelijke staf van het Academisch Ziekenhuis Groningen en de Faculteit Medische Wetenschappen,*

Bedankt voor de vele vormen van samenwerking waarin ik me met u heb begeven. Ik hoop dit in de toekomst te kunnen voortzetten.

*Geachte collegae huisartsen en dermatologen in de algemene ziekenhuizen,*

Tegen de eersten zou ik willen zeggen, dermatologie is zo eenvoudig als u het ziet, tegen de laatsten, blijf ook de moeilijke dermatologie zien.

*Dames en heren studenten,*

Ik laat u weten dat de dermatologie een charmant en leuk vak is.

*Dames en heren van het bestuur van de stichting DEBRA Nederland,*

Verenigt u ter wille van de emancipatie van de EB-patiënten.

*Geachte patiënten,*

Huidziekten heb ik van u geleerd.

*Beste pa,*

We missen mama nu het meest; zij had er nu graag bij willen zijn.

*Lieve Gerrie, lieve Lotte, Rutger en Floris,*

Je bent de allerliefste vrouw, en jullie mijn allerliefste kinderen. Zonder jullie had ik hier niet gestaan.

Ik heb gezegd.