

## De onzichtbare patiënt ontdekt

Mijnheer de Rector, dames en heren,

De titel van deze rede is ontleend aan de titel van een autobiografisch boek: 'De onzichtbare patiënt'. In dit boekje geeft een jonge vrouw een indrukwekkende beschrijving van haar confrontatie met een ernstige levensbedreigende aandoening: *pulmonale arteriële hypertensie*. Haar klachten zijn algemeen en bestaan uit verminderd inspanningsvermogen en vermoeidheid. Aan de buitenkant is niets afwijkends aan haar te zien. De patiënt is onzichtbaar voor zichzelf, haar omgeving maar ook heel lange tijd voor de dokters.

Haar aandoening is pulmonale arteriële hypertensie, een ziektebeeld dat tot honderd jaar geleden volkomen onbekend was. Waarom heeft het zo heel lang geduurd voordat het bestaan van deze levensbedreigende ziekte onderkend werd? Wel in de eerste plaats omdat het bestaan en het belang van de pulmonale circulatie niet bekend was.

### De ontdekking van de pulmonale circulatie

Lange tijd domineerde in de westerse geneeskunde de klassieke beschrijving van de bloedbeweging van het galenisme, de door Galenus (130-200 na Chr.) uitgebouwde leer van Hippocrates betreffende de invloed van humores (vochten) op het temperament en op het ontstaan van ziekten. In deze voorstelling wordt het bloed in de lever aangemaakt uit de chylus (darmlymfe) die door de poortader uit de darmen wordt aangevoerd. Vanuit de lever beweegt het bloed als voedsel door de aderen naar alle organen, en via de rechter hartkamer naar de longslagader. Een minimale hoeveelheid bloed sijpelt door onzichtbare verbindingen in de longen naar de longaderen. Via openingen in het kamertussenschot dringt een grotere hoeveelheid bloed de linker kamer binnen. Deze zuigt door de longaderen ook lucht aan uit de longen. Door vermenging met bloed wordt het pneuma omgezet tot de spiritus vitalis, de levenbrengende geest. Deze verplaatst zich vervolgens door de slagaders naar de organen. In de galenische wereldvisie bestaan er geen parallelle grote en kleine bloedcirculaties. Dit is ook niet verwonderlijk omdat de capillairen of haarvaten op dat moment onbekend waren.

De theorie van Galenus heeft eeuwenlang de geneeskunde gedomineerd. De eerste die een betere beschrijving van de pulmonale circulatie gaf was de arabier Ibn Al-Navis. Terwijl de westerse wereld in de donkere middeleeuwen leefden, maakte de Arabische wereld gouden eeuwen door. Er werden belangrijke ontdekkingen gedaan op het gebied van wiskunde, sterrenkunde en geneeskunde. Ibn Al-Navis werd in 1213 in Damascus geboren. Tijdens zijn leven ontwikkelde hij zich tot een groot wetenschapper. Hij was de persoonlijke dokter van de sultan, wiskundige, theoloog en geschiedkundige. Na zijn dood liet hij een zeer omvangrijk oeuvre na, waaronder een anatomisch boek met daarin een sterk verbeterde beschrijving van de pulmonale circulatie. U ziet hier de originele tekening van Ib Al-Navis. De

verbetering is dat Ibn Al-Navis in zag dat het bloed van de rechter ventrikel naar de pulmonale circulatie stroomde. Het concept van circulatie was hem echter onbekend omdat ook hij het bestaan van capillairen niet kende. Zijn werk werd 300 jaar later, in 1550, in het Latijn vertaald. Drie jaar later verscheen het boek 'Restitutio Christianismi' van Michael Servet, een Spaanse arts, theoloog, astroloog en wiskundige. In zijn boek beschrijft Servet de pulmonale circulatie overeenkomend met de beschrijving van Ibn Al-Navis. Of Servet het vertaalde boek van Ibn Al-Navis wel of niet heeft gelezen, zal wel altijd onduidelijk blijven. Overigens is de Restitutio vooral een theologisch boek, waarin de pulmonale circulatie wordt gebruikt om zijn bezwaren tegen de drieëenheid van God te onderstrepen. Vermenging van theologie en wetenschap is een hachelijke zaak, zeker in die tijd. Servet wordt in Genève verbrand, met instemming van Johannes Calvijn.

Hoe belangrijk was Michael Servet voor de ontdekking van de pulmonale circulatie? In ieder geval was hij een onafhankelijk denker en de eerste Europeaan die openlijk brak met de leer van Galenus, maar hij miste net als Ibn Al-Navis de notie van een circulatie. Daarom is voor mij William Harvey de ontdekker van de pulmonale circulatie.

William Harvey was een Brits bioloog en medicus, levend van 1578 tot 1648 en lijfarts van koning Karel I die voor het eerst de pulmonale en lichaamscirculatie geheel juist beschreven heeft. Zijn bewijsvoering is op dat moment heel modern: namelijk het experiment. Via een aantal eenvoudige experimenten levert hij onomstotelijk bewijs dat er een systemische circulatie en een parallelle pulmonale circulatie bestaat. Dit is bijzonder omdat niemand op dat moment nog capillairen door de microscoop gezien had. In zijn 'exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus', verschenen in 1628, beschrijft hij nauwgezet zijn waarnemingen, experimenten en de daaruit volgende conclusies. Zijn conclusies zijn juist, maar het duurde nog meer dan 100 jaar voordat deze geaccepteerd werden in medische kringen. Dat de pulmonale circulatie ook een bron van ziekte kan zijn, duurde nog veel langer. Want hoewel rechter ventrikel hypertrofie al in de negentiende eeuw als pathologische conditie werd beschreven, o.a. door de Duitse patholoog Virchow, werd dit niet als uiting gezien van een aandoening in de pulmonale circulatie maar meer als een uiting van een primair cardiale aandoening.

### **De ontdekking van pulmonale hypertensie**

Om de diagnose pulmonale hypertensie te kunnen stellen is het noodzakelijk om te weten wat de fysische eigenschappen van de longcirculatie, zoals druk en weerstand, onder normale omstandigheden zijn. Dit bleef lange tijd onbekend. Want hoewel iedereen hier in de zaal vertrouwd is met het gebruik van de bloeddrukband om de bloeddruk te meten, is dit bij de drukmeting in de longslagader veel ingewikkelder. Dit vereist een bloedige meting. De eerste die op het idee kwam om een catheter via de bloedvaten richting de longslagader te brengen was Forssmann. In 1929 was hij assistent chirurgie in Eberswald, waar hij

gemotiveerd door dierexperimenteel werk op het idee kwam een catheter naar de rechter ventrikel te brengen. Nadat een verpleegkundige bedankte om als proefpersoon te dienen, bracht hij de catheter bij zichzelf in. Via de armader, schoof hij catheter van links door de holle ader, rechter ventrikel in het rechter hartoor. Het resultaat legde hij vast op een röntgenfoto, die hij vervolgens publiceerde. Dr. André Cournand zag deze publicatie en kwam op het idee om via de catheter een drukmeting te verrichten. Hiervoor ontwierp hij de zogenaamde cournandcatheter, waardoor een drukmeting in de longslagader mogelijk was. Samen met Cournand en Richards ontving Forssmann in 1956 de Nobelprijs, waarbij de bijdrage van Forssmann beperkt was gebleven tot slechts één publicatie.

Het werk van Cournand, Richards en Forssmann was de sleutel voor de diagnostiek van pulmonale hypertensie en de tot dan toe voor dokters onzichtbare patiënt met pulmonale hypertensie werd ontdekt. Drukmetingen in de longslagader toonden aan dat de druk in de arteria pulmonalis bij gezonde mensen laag is. Gemiddeld bedraagt deze minder dan 20 mmHg. In tegenstelling tot de linker ventrikel is de rechter ventrikel dan ook dunwandig en heeft onder normale condities alleen een belangrijke conduit-functie: het passief doorgeven van bloed. Onderzoek in de '50-er jaren toonde aan dat een hond in leven blijft nadat de rechter ventrikel werd vervangen door passief materiaal. Dit onderzoek in later ten onrechte wel eens de suggestie gewekt dat de rechter ventrikel niet zo belangrijk is. Hier wil ik later op terugkomen.

Een andere belangrijke ontdekking vond plaats in 1946. Euler en Liljestrand toonden toen aan dat de druk in de longslagader van een kat stijgt als deze wordt blootgesteld aan een hypoxisch gasmengsel: de zogenaamde hypoxische pulmonale vasoconstrictie. Deze vinding leidde in de jaren nadien tot enorm veel onderzoek, wat voortduurt tot de dag van vandaag. Het mechanisme achter deze hypoxische vasoconstrictie is in de afgelopen jaren grotendeels opgelost, hoewel er nog steeds veel vragen overblijven. Het belang van de hypoxische pulmonale vasoconstrictie voor handhaving van de normale gaswisseling en ter voorkoming van shunt bij allerlei longaandoeningen werd al snel onderkend. Deze hypoxische vasoconstrictie heeft niet alleen voordelen. Mijnwerkers in Peru die leefden op grote hoogten en dus langdurige blootgesteld waren aan een lage zuurstofspanning, bleken pulmonale hypertensie te ontwikkelen. Het verband tussen het ontstaan van pulmonale hypertensie op grote hoogte en pulmonale hypertensie bij patiënten met COPD en andere longaandoeningen was snel gelegd. Een belangrijke vraag die overgebleven is, is waarom de gevoeligheid voor hypoxie van persoon tot persoon varieert. Een gegeven dat zich in de klinische praktijk vertaalt als waarom de ene patiënt onder hypoxische condities wel pulmonale hypertensie ontwikkelt, en de andere niet.

Hypoxie bleek niet de enige oorzaak van pulmonale hypertensie. Op dit moment kennen we meer dan veertig oorzaken van pulmonale hypertensie. Pulmonale hypertensie wordt hierbij gedefinieerd als een druk van gemiddeld meer dan 25 mmHg.

## **De ontdekking van pulmonale arteriële hypertensie**

Al deze oorzaken van pulmonale hypertensie worden op dit moment onderverdeeld in vijf hoofdgroepen. Pathologische verschillen spelen een belangrijke rol bij de huidige classificatie. In dit verband mag de naam van de Cees Wagenvoort, hoogleraar pathologie in Amsterdam en Rotterdam niet ontbreken. Als een echte pionier beschreef hij, minutieus de afwijkingen in het pulmonale vaatbed die hij door zijn microscoop zag. Longbipten werden vanuit de hele wereld naar hem toegestuurd zodat hij in staat was een enorme collectie bij elkaar te krijgen. Zijn boek is nog steeds een standaardwerk in pulmonale hypertensie-land. Zijn grootste bijdrage is ongetwijfeld dat hij aan de hand van nauwkeurige observaties aangetoond heeft dat idiopathische pulmonale arteriële hypertensie een aparte ziekte-entiteit is, en niet veroorzaakt wordt door longembolieën. Ik acht het een voorrecht om met pathologen als Prof Mooij en Dr. Grunberg te mogen samenwerken in de traditie van Cees Wagenvoort.

In het vervolg van mijn rede wil ik mij richten op de eerste groep: pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Dit is de groep van aandoeningen waarmee alles 12 jaar geleden in het VUmc begonnen is, en de kern vormt van mijn klinische en wetenschappelijke activiteiten.

PAH is zeldzaam. De incidentie van deze aandoening wordt op basis van betrouwbare databases geschat op ongeveer 10 gevallen per miljoen per jaar. Dit betekent 150 nieuwe gevallen in Nederland per jaar. De aandoening kan idiopathisch zijn of als complicatie optreden van een onderliggende aandoening. Wanneer de diagnose PAH is vastgesteld, bepaalt de PAH de prognose, onafhankelijk van de oorzaak ervan. De aandoening is ongeneselijk en heeft onbehandeld een prognose van minder dan 3 jaar.

Gaan we terug naar de pathologie van PAH, dan blijkt die gekenmerkt te worden door een typische laesie: de zogenaamde plexiforme laesie. Hoewel er in de afgelopen jaren veel discussie geweest is of ze wel verantwoordelijk gesteld kan worden voor de drukstijging in de arteria pulmonalis, en of ze wel bij elke vorm van PAH voorkomt, heeft deze laesie ons veel inzicht verschaft in het ontstaan van de ziekte. Op dit moment worden er drie hoofdgroepen van medicijnen gebruikt bij de behandeling van PAH, te weten endotheline receptor antagonisten, prostacycline en medicijnen die aangrijpen op het NO-metabolisme. Deze medicijnen zijn vooral vaatverwijders, hoewel het aannemelijk is dat ze ook positieve effecten hebben op de vaatwand.

Volgens de nieuwste inzichten zijn de eigenschappen van de cel veranderd, waardoor er sprake kan zijn van abnormale proliferatie en resistentie tegen apoptose. Bij dit abnormale vaatgroeiproces zijn verschillende abnormale functionerende moleculaire routes geïdentificeerd. Deze moleculaire routes kunnen geblokkeerd worden door extra- en/of intracellulaire targets. Van deze targets zijn er meer dan vijftien bekend. Elk target kan op verschillende wijze geblokkeerd worden door een groot arsenaal van recent ontwikkelde

medicijnen, deels voortkomend uit oncologisch onderzoek. Er rijst echter een aantal problemen, wat het moeilijk maakt om het juiste medicijn te vinden:

1. De inzichten in de biologie zijn onvolledig. Hierdoor weten we onder andere niet welke target de meeste kans van slagen maakt. Gegeven het feit dat er meer dan honderd potentiële geneesmiddelen zijn en een studie voor het testen van een geneesmiddel minstens tweehonderd patiënten als proefpersoon nodig maakt, maakt al snel duidelijk dat lang niet alle geneesmiddelen getest kunnen worden.
2. Studies zijn zeer kostbaar. Of een geneesmiddel zal worden getest, is vooral afhankelijk van de mate waarin een farmaceutisch bedrijf bereid is het risico te nemen om erin te investeren. Dit betekent dus niet automatisch dat het meest veelbelovende geneesmiddel getest zal worden.
3. Medicijnen hebben niet alleen een werking maar ook bijwerkingen. Vooral de geneesmiddelen die meerdere targets tegelijk blokkeren grijpen zo centraal aan in de vaatbiologie, dat gebruik gepaard kan gaan met forse bijwerkingen.
4. De gebruikte diermodellen voor PAH zijn verre van perfect. Effectiviteit van een medicijn bewezen in een diermodel is onvoldoende om ervan uit te gaan dat het middel in mensen effectief zal zijn.
5. De onvolledige werking van een medicijn kan adaptatiemechanismen averechts beïnvloeden. Vanwege de toegenomen belasting van de kamer is hypertrofie van de wand van de rechter ventrikel noodzakelijk bij pulmonale hypertensie. Het risico van de nieuwe generatie medicijnen is dat ze wel deze noodzakelijke adaptatie van de hartkamer verminderen maar de pulmonale hypertensie niet effectief elimineren waardoor het effect averechts is.

Er is dus meer inzicht nodig in de vaatbiologie van pulmonale arteriële hypertensie om goede en rationele keuzes te maken. Tevens zullen medicijnen niet alleen getest moeten worden op hun effectiviteit in het pulmonale vaatbed, maar ook op hun mogelijke effecten op de rechter ventrikel. In de komende jaren hopen we in het VUmc veel onderzoek hiernaar te gaan verrichten. Duidelijk is dat het beste medicijn, het medicijn is dat aangrijpt op de zieke cellen, en de rest van het lichaam ongemoeid laat. Dit medicijn kan alleen ontwikkeld worden als we de ziekte echt begrijpen. Twee belangrijke ontwikkelingen hebben ons in de afgelopen jaren enorm geholpen meer zicht op de pathobiologie van de ziekte te krijgen.

In de eerste plaats de ontdekking dat PAH familiair kan voorkomen. Zo hebben we in Nederland op dit moment twintig families geïdentificeerd waarbij de ziekte bij meerdere familieleden is opgetreden. De onderkenning van de erfelijke component heeft geleid tot de ontdekking van de genetische oorzaak van de ziekte: een mutatie in het zogenaamde BMP2-gen. Het kennen van de genetische oorzaak van een ziekte, is een belangrijke stap om de herkomst van de ziekte te bestuderen. Er blijven echter nog belangrijke vragen over. Samen met de afdeling klinische genetica in de persoon van Dr Leter proberen we een bijdrage te leveren aan twee belangrijke vragen.

1. Bij minder dan 50% van de patiënten met idiopathische PAH kan het gen aangetoond worden. De vraag is dus of er ook andere, tot op heden niet geïdentificeerde, genen betrokken zijn bij het ontstaan van de ziekte. Op dit moment wordt het DNA van patiënten met idiopathische PAH zonder bekende genetische afwijking uit vijf verschillende grote PAH-centra, waaronder het VUmc, uit vijf landen geanalyseerd, op zoek naar andere kandidaatgenen voor deze aandoening.
2. Het hebben van het afwijkende gen is gelukkig geen garantie voor het krijgen van de ziekte. De vraag is vervolgens: wat beschermt gezonde dragers? Dit is belangrijk, want als je de beschermende factor kent, kun je de transitie van drager naar patiënt mogelijk voorkomen. De rol van de zogenaamde interleukines lijkt hierbij belangrijk. We proberen antwoord op deze vraag te krijgen door dragers van dit gen langdurig te volgen volgens een vaststaand protocol. Dit onderzoek vindt plaats in nauwe samenwerking met Parijs en Cambridge.

De tweede belangrijke ontwikkeling is de celkweek. Zoals eerder gemeld zijn diersmodellen verre van perfect. Als het mogelijk is om de afwijkende vaatcellen te kweken, is dit een veel beter model van de ziekte en kan de ziekte direct op celniveau worden bestudeerd. Recent hebben we in het VUmc een grote stap voorwaarts gemaakt doordat het Dr G van Nieuw Amerongen en J Aman gelukt is om endotheelcellen en gladde spiercellen te isoleren uit transplantatielong van een van mijn patiënten tijdens de transplantatieprocedure. Dit onderzoek hopen we in de komende jaren verder uit te breiden in nauwe samenwerking met Parish Sud University, waar veel ervaring is met dit soort van celkweken. PAH-onderzoek is per definitie internationaal. Met de verkregen Descartes Huygens-subsidie van de KNAW werd het dit jaar mogelijk om een structurele samenwerking met Prof M Humbert, wetenschappelijk directeur van het Franse nationale PAH-centrum in Parijs op te zetten.

### **De ontdekking van de rechter ventrikel**

Het gevolg van de veranderingen in het pulmonale vaatbed is dat de weerstand van het pulmonale vaatbed stijgt, de druk hoger wordt en de rechter ventrikel meer arbeid moet verrichten. De rechter ventrikel is onder gezonde omstandigheden dunwandig en niet berekend op deze drukken. Het vermogen van de rechter ventrikel om zich aan te passen is dus essentieel bij pulmonale hypertensie en bepaalt de prognose van de patiënt. Een aangepaste rechter ventrikel is een ventrikel waarbij de functie van de rechter ventrikel berekend is op de belasting. Bij de bestudering van de rechter ventrikel zijn dus twee factoren van belang: de functie en de belasting.

De functie van de rechter hartkamer kan op verschillende manieren worden bepaald. Hoe de belasting van de hartkamer te bepalen in de aanwezigheid van pulmonale hypertensie was onbekend. De afgelopen jaren hebben we hier veel onderzoek naar verricht. Dit bleek uiteindelijk verrassend simpel door een unieke eigenschap van het pulmonale vaatbed, aan het licht gebracht door het werk van Dr ir Jan-Willem Lankhaar en op zijn klinische betekenis

onderzocht door Nabil Saouti. Op vereenvoudigde wijze wil ik illustreren wat deze heren gevonden hebben, en tevens hoe mooi onderzoek kan zijn.

Dit doe ik aan de hand van een voorbeeld, namelijk de windketel in de zuigerpomp die vroeger door de brandweermannen werd gebruikt bij het blussen. Nadeel van een zuigerpomp is dat de waterstraal niet constant is. Door tussen pomp en spuit een windketel te plaatsen die het water onder druk houdt als de pomp even geen output geeft, ontstaat een constante straal aan het uiteinde van de spuit. Zo werkt het ook in ons lichaam. Ons hart stoot zestig keer per minuut bloed uit, maar dankzij de continue bloedstroom hebben we niet zestig keer per minuut een black out.

Prof N. Westerhof, emeritus hoogleraar fysiologie aan de VU heeft baanbrekend onderzoek op dit terrein gedaan, en de fysische eigenschappen van met name de lichaamscirculatie nauwkeurig beschreven aan de hand van dit model. De pomp is het hart. De bloedvaten hebben niet alleen een weerstand maar ook een rekbaarheid, de windketeleigenschap, waardoor er ook een bloedstroom gegarandeerd wordt op momenten dat het hart geen bloed uitstoot. De arbeid van het hart bestaat uit het overwinnen van de weerstand en de rekbaarheid van de vaten. Door naar drukcurven in de arteria pulmonalis of aorta te kijken kun je veel leren van de eigenschappen van het vaatbed.

Als de rekbaarheid of compliantie van het vat afneemt (de vaatwand wordt stijver), heeft dit tot gevolg dat het drukverschil tussen de minimale en maximale druk, de polsdruk toeneemt. Neemt de weerstand toe, dan blijft de polsdruk gelijk maar de gemiddelde druk neemt toe. Laten we daarom eens naar de drukcurven kijken van een patiënt met pulmonale hypertensie en die vergelijken met een curve van een patiënt met hoge bloeddruk.

Als we de pulmonale hypertensie vergelijken met systemische hypertensie vallen een paar belangrijke verschillen op. In de eerste plaats is de dit de toename van de gemiddelde druk. Bij pulmonale hypertensie is dit een factor 5 ten opzichte van normaal, bij hoge bloeddruk is dit maximaal een factor 1,5 ten opzichte van normaal. Tevens valt op dat bij systemische hypertensie vooral de systolische druk toeneemt. Het gevolg is een stijging van de polsdruk. Bij pulmonale hypertensie nemen zowel de systolische als diastolische druk toe.

We gaan weer terug naar het windketelmodel. Gemiddelde drukstijging zegt iets over weerstand toename in het vaatbed. De weerstandstoename in het pulmonale vaatbed neemt dus bij pulmonale hypertensie een factor 5 toe en dit is veel meer dan bij hoge bloeddruk in de lichaamscirculatie. Ter vereenvoudiging veronderstel ik hierbij overigens dat de flow gelijk blijft. Kijken we naar de polsdruk dan blijkt dat zowel bij hoge bloeddruk als bij pulmonale hypertensie de polsdruk aanzienlijk toeneemt, hetgeen wijst op een afname van compliantie. De conclusie is dus dat in geval van pulmonale hypertensie zowel weerstand toename als compliantie afname verantwoordelijk zijn voor de toegenomen rechter ventrikelarbeid.

Dit is nog niet het gehele verhaal. Bij pulmonale hypertensie, onafhankelijk van de oorzaak, blijken gemiddelde druk, systolische druk en diastolische druk als polsdruk proportioneel aan elkaar gerelateerd. Als polsdruk de compliantie weergeeft en gemiddelde druk de weerstand, dan betekent dit dat een proportionele afname van de compliantie gepaard gaat met een proportionele toename van weerstand. Dit is precies wat Dr Lankhaar vond: Het product van weerstand en compliantie is constant in de pulmonale circulatie. Voor de iets meer fysiologisch ingewijden onder u: indien het product weerstand en compliantie, ook wel tijdsconstante genoemd, constant is, dan moet dit ook blijken uit het verval van de drukcurve als het hart niet meer ejecteert, dus na sluiting van de pulmonalisklep. Dit werd onderzocht aan de hand van een groot aantal drukcurven verkregen van pulmonale hypertensie patiënten. De resultaten van dit onderzoek bevestigden ons vermoeden: het product van weerstand en compliantie zijn constant in de pulmonale circulatie.

Vervolgens rees de vraag waar de compliantie en weerstand in het vaatbed gelokaliseerd zijn. Dr Saouti deed hier onderzoek naar, en vond tot zijn verrassing dat in tegenstelling tot de lichaamscirculatie de compliantie in de pulmonale circulatie vooral perifeer gelegen is. Tevens vond hij dat dit verband klopt bij verschillende vormen van pulmonale hypertensie. Daar de oorzaken van de verschillende vormen van pulmonale hypertensie op verschillende plekken in het pulmonale vaatbed gelokaliseerd zijn, kan deze bevinding alleen begrepen worden als weerstand en compliantie gelijk verdeeld zijn over het pulmonale vaatbed. De structurele basis en de doelmatigheid van deze unieke bouw van het vaatbed zijn onderwerpen van huidig onderzoek.

Wat betekent dit nu voor de arbeid van de rechter hartkamer? Wel, als weerstand en compliantie proportioneel zijn, moet dit ook gelden voor de arbeid, die is nu heel eenvoudig te berekenen is. De totale arbeid die de rechter ventrikel moet leveren bleek 1,3 maal de druk in de arteria pulmonalis maal de cardiac output.

### **De paradox van de rechter ventrikel**

Het principe van de behandeling van pulmonale arterieële hypertensie lijkt hiermee simpel. Verminder de arbeid van de rechter ventrikel door een afname van vaatweerstand: het principe van de huidige behandeling. Toch lijkt dit niet voldoende. In bijgeleverde overlevingscurve van het VUmc ziet u de uitkomsten van behandeling sinds 2008. Hoewel we het ten opzichte van de gepubliceerde overlevingscurven van andere landen goed doen, blijkt tevens dat een belangrijk deel van de patiënten overlijdt of een longtransplantatie nodig heeft. Nauwkeurige bestudering van de MRI- en hartcatheterisatiegegevens van de afgelopen 12 jaar gegevens leiden vervolgens tot een aantal onverwachte conclusies.

1. Therapie leidt in het algemeen tot een daling of stabilisatie in PVR.
2. Pulmonale vaatweerstand is van prognostische betekenis, maar de verandering van de vaatweerstand over de tijd niet.



3. De verandering in rechter ventrikelfunctie bepaalt de prognose, en niet de verandering in vaatweerstand. Dit komt door:
4. Een daling van de pulmonale vaatweerstand wordt niet automatisch gevolgd door een verbetering in rechter ventrikelfunctie.

Dit is wat ik de paradox van de rechter ventrikel noem: rechter ventrikelfalen wordt veroorzaakt door afwijkingen in de longvaten, maar verlaging van de pulmonale vaatweerstand leidt niet automatisch tot verbetering van de functie van de rechter ventrikel en is geen garantie voor een goede prognose.

Hoe kunnen we deze paradox verklaren? Bij de behandeling van pulmonale hypertensie verbetert het slagvolume. Een observatie van het MRI-onderzoek is dat deze verbetering van slagvolume vooral voortkomt uit een toename van einddiastolisch volume en niet van een afname van eindsystolisch volume. Tevens weten we dat bij de meeste patiënten de druk in de longslagader nauwelijks afneemt bij een daling van de vaatweerstand door deze compensatoire stijging van de cardiac output. De directe consequentie hiervan is dat de wandspanning van de rechter ventrikel gelijkblijft of zelfs toeneemt. Is de wandspanning te hoog dan heeft dat allerlei ongewenste effecten op het myocardium zoals, toename van stress op de myocyt, een toename van zuurstofverbruik, verminderd zuurstofaanbod door verminderde perfusie en verlenging van contractieduur van de myocyt. Het gevolg kan zijn dat de rechter ventrikel in een vicieuze negatieve cirkel terechtkomt, ondanks het feit dat de therapie effectief is voor het vaatbed. Wil de overleving van PAH-patiënten verbeteren, dan zullen we dus de rechter ventrikel uit deze vicieuze cirkel moeten halen. Dit kan door

1. De druk in de longslagader naar beneden te brengen. Hiervoor zijn twee mogelijkheden:
  - a. Vroege diagnosestelling. Alleen wanneer de ziekte vroeg gediagnosticeerd wordt, zal een daling van de vaatweerstand leiden tot een drukafname in de longslagader. Een vroege diagnose in PAH is moeilijk, omdat de eerste symptomen van de ziekte specifiek zijn en de ziekte zeldzaam is. Kennisverspreiding onder longartsen en cardiologen en mogelijk ook screening van hoog risicogroepen is dus essentieel om deze aandoening tijdig en op de juiste wijze te diagnosticeren. Nascholing en bijscholing zijn essentieel, en iets waar al jaren prioriteit aan wordt gegeven.
  - b. Vroege combinatiebehandeling. Gegeven het feit dat de ziekte bijna altijd in een vergevorderd stadium gediagnosticeerd wordt, kan alleen een forse daling van de vaatweerstand een drukdaling in de longslagader bewerkstelligen. Dit blijkt zelden mogelijk met *single agent* therapie en vraagt initiatie van combinatietherapie vroeg in de behandeling. Dus niet zoals vroeger wachten tot de patiënt verslechtert. En hoewel aan het wetenschappelijk bewijs nog gewerkt wordt, is het voor mij inmiddels geen vraag meer hoe een patiënt het best behandeld moet worden wil de lange termijn er gunstig uit zien. Daarbij is de klinische ervaring dat orale therapie toevoegen aan prostacyclines zinvol is.
2. De rechter ventrikel mee te behandelen. Om te komen tot een behandeling van de rechter ventrikel moet het mechanisme van de overgang van adaptatie naar falen van de rechter ventrikel bekend zijn. Mogelijk speelt hypoxie hierbij een belangrijke rol.

Toegenomen arbeid, tachycardie, afname van zuurstofefficiëntie onder andere veroorzaakt door mitochondriale dysfunctie en een afgenomen aanbod door afwezige systolische perfusie ten gevolge van de verhoogde wandspanning, zijn factoren die kunnen leiden tot een zuurstoftekort in de celkern van de myocyt. Deze zogenaamde hypoxiehypothese wordt verder uitgewerkt door Dr Willem van de Laarse, fysioloog en wetenschapper in hart en nieren. Uitgaande van deze hypothese zouden er twee oplossingen mogelijk kunnen zijn. Ten eerste, toename van zuurstofaanbod door toename van het aantal bloedvaten rondom de cardiomyocyt en ten tweede verlaging van de zuurstofbehoefte van de rechter hartkamer. Beide mogelijkheden hebben ondertussen een klinische vertaling gekregen.

- a. Inspanningstraining. Een bekende methode om bloedvaten en dus zuurstofaanbod te vergroten in het myocardium is inspanningstraining. Hartrevalidatie heeft zijn waarde aangetoond bij patiënten met cardiale problematiek. Inspanningstraining was echter een contra-indicatie bij pulmonale hypertensie, omdat de inspannings geïndiceerde drukstijging in de arteria pulmonalis als onwenselijk en mogelijk levensgevaarlijk geacht werd. Hoewel deze redenering logisch is, is het de vraag of dit ook geldt voor patiënten die geheel stabiel zijn onder therapie. Om dit te testen hebben we gekeken wat het effect van training is op stabiele en instabiele PH in een proefdiersetting. De uitkomst was verrassend. Bij stabiele PH bleek de overleving verbeterd in de revalidatiegroep. De positieve effecten waren deels terug te voeren op de rechter ventrikel, waar een verbeterde capilarisatiegraad te zien was, na training. Voor de instabiele of progressieve PAH bleek training echter nadelig te zijn. Inmiddels is in de internationale PH gemeenschap voorzichtige revalidatie bij stabiele PAH patiënten een geaccepteerde en bewezen effectieve behandeling.
- b. Bètablokkertherapie. Een andere factor die in toenemende mate in de belangstelling komt te staan is de verhoogde sympathicusactiviteit, mogelijk uitgelokt door de verhoogde druk in het rechter atrium, mogelijk secundair aan de *forward failure*. De nadelige effecten van overstimulatie van de *beta adrenerge signalling* zijn inmiddels goed bekend vanuit de cardiologie. Toename van rechter ventrikelfalen leidt tot toename van sympathicusactiviteit en het is daarom waarschijnlijk dat de sympathicus een negatieve vicieuze cirkel veroorzaakt. Remming van de adrenerge receptor zou vanuit dit oogpunt wenselijk zijn. Een bijkomend voordeel is dat remming van deze receptor de zuurstofbehoefte van de rechter ventrikel reduceert door verlaging van de hartfrequentie. Twee van mijn inmiddels gepromoveerde promovendi Frances de Man en Louis Handoko hebben dit concept getest in een populatie ratten met pulmonale hypertensie veroorzaakt door monocrotaline. Uit dit onderzoek bleek dat de ratten behandeld met een betablokker een langer leven en een betere hartfunctie hebben in vergelijking met ratten die een placebo kregen. Dankzij een grote subsidie van ZON MW hopen we in de komende jaren de translatie naar de patiënt met PAH te kunnen maken. Want een therapie kan nog zo

veelbelovend zijn, het bewijs ligt uiteindelijk bij de patiënt. En dat brengt mij bij mijn laatste en meest belangrijke punt: de ontdekking van de patiënt.

## **De ontdekking van de patiënt**

In 1995 liep ik co-schappen op de afdeling longziekten, waar een jonge vrouw was opgenomen. Zij had een zeldzame aandoening: idiopathische pulmonale arteriële hypertensie, toen primaire pulmonale hypertensie genoemd. Volgens de longartsen was de kans groot dat ik dit ziektebeeld nooit meer van mijn leven zou zien. De leerboeken die ik er op nasloeg waren zeer summier over het ziektebeeld. Het was dodelijk, kwam vooral voor bij jonge vrouwen, en er was geen bewezen effectieve behandeling voor. Calcium blokkers konden soms effectief zijn. Die werden dan ook bij haar geprobeerd. Zonder enig resultaat; ze overleed een week later. Mijn interesse voor dit ziektebeeld en de pulmonale circulatie was gewekt. Ik kwam in de gelegenheid om promotieonderzoek te doen onder de begeleiding van Dr Peter de Vries en Dr ir Theo Faes naar de pulmonale circulatie, waarvoor mijn dank. Tijdens dit onderzoek raakte ik vooral geïnteresseerd in de pathofysiologie van de pulmonale circulatie en de rechter ventrikel bij patiënten met COPD. Dr Marcus van de afdeling medische fysica was bereid om MRI's te maken van de harten van deze patiënten, en zo ontstond een zeer goede samenwerking tussen ons beiden. Wat ik miste tijdens mijn promotieonderzoek was de biologie en fysiologie. Dit laatste leidde ertoe dat ik na beëindiging van mijn promotieonderzoek een jaar in Amerika onder leiding van Prof Marshall basaal pathobiologisch onderzoek naar de pulmonale circulatie kon doen. Ik ben Prof Postmus, hoofd van onze afdeling zeer erkentelijk dat hij vanaf het begin gekozen heeft om aandoeningen van de pulmonale circulatie tot een speerpunt van de afdeling te maken. Dit leidde ertoe dat na het vertrek van Dr De Vries uit het VUmc een longarts werd aangetrokken met onmiskenbare belangstelling voor de patiënt met PAH: Dr A. Boonstra. Hij wordt met recht als de vader van de pulmonale hypertensie in Nederland gezien. Hij introduceerde de flolan therapie in het VUmc. De eerste patiënt werd succesvol behandeld, weliswaar met de verkeerde dosering door een fout in de berekening. Dit succes leidde tot meer verwijzingen en zo ontstond het begin van een gestage en continue stroom van PAH-patiënten vanuit het hele land naar het VUmc. Inmiddels zijn dat er meer dan 1500 uit alle delen van het land. Diagnostiek en behandelbeslissingen zijn complex en luisteren nauw. Anco, het is een zeer groot voorrecht om met een collega als jij hierin samen te werken. In soms pittige discussies hebben we elkaar de afgelopen jaren steeds goed wakker gehouden, iets wat volgens mij de zorg van de patiënt erg ten goede komt. Uitgesproken, recht door zee, eerlijk, soms ruw van buiten maar met een groot warm hart voor de patient, waarvoor jij 7 maal 24 uur klaar staat. En ook al ben je clinicus pur sang, jouw heldere manier van redeneren en grote kennis van zaken heeft mij vaak geholpen een volgende stap in het onderzoek te kunnen nemen. Jouw adagium: *You can always do better* heeft ons samen gemotiveerd om heel hard te werken voor optimale patiëntenzorg voor deze

patiëntencategorie. Jouw visie was en is dat PAH-patiënten in Nederland recht hebben op optimale zorg en optimaal onderzoek van deze zeldzame aandoeningen hebben we vorig jaar grotendeels kunnen verwezenlijken met de oprichting van het kenniscentrum pulmonale hypertensie in het VUmc. Onderzoek draag jij een warm hart toe, en je gaf mij steeds de ruimte hier tijd aan te besteden. Je hebt grote bewondering voor Gerard van Swieten, een dokter die leefde tussen 1700 en 1772, leerling van Boerhaave. Een groot clinicus, die wetenschappelijk weinig nieuws gebracht heeft, maar uitblonk in klinische observaties, gepaard gaande met een grote mate van daadkracht en rechtlijnigheid. Gerard van Swieten wordt aangeduid als 'een dokter van statuur'. Een betere omschrijving van jou kan ik niet geven.

Optimale zorg voor patiënten bereik je alleen als je in een team werkt. Ik ben zeer trots op ons PH-team in het VUmc. De verpleegkundigen en physician assistants Frank Oosterveer, Martha Wagenaar en Iris van der Mark zijn van onschatbare waarde gebleken. De cardiologen van het VUmc, en in het bijzonder Dr Konings en Dr Marques dank ik voor hun enorme inzet en kennis van zaken. De afdeling radiologie, en dan met name Dr Golding, Van den Berg, Lely en Van den Oever bedank ik voor hun enorme inzet en deskundigheid. De afdeling pathologie bestaande uit de personen van Dr Grunberg en Prof Mooy heb ik al eerder genoemd, maar wil ik nogmaals bedanken. De afdeling klinische genetica in de persoon van Dr Leter is de afgelopen jaren enorm belangrijk geworden voor de familiale PAH en het genetisch onderzoek. De chirurgen Dr Paul, Hartemink en Oosterhuis en in een eerder stadium Welvaart hebben werkelijk dag en nacht klaar gestaan voor onze patiënten. Hun inzet is formidabel en ik ben hun hier, mede namens de patiënten zeer dankbaar voor. Tot slot, ons chronisch thromboembolisch team dat ziekenhuisoverschrijdend werkt met in het bijzonder de personen van cardiothoracaal chirurg Dr Kloek en longartsen Dr Bresser en Dr Reesink wil ik hartelijk danken voor de chirurgische zorg voor de patiënten met chronisch thromboembolische pulmonale hypertensie. Zoals u ziet is pulmonale hypertensie zorg bij uitstek een multidisciplinair vak en de kwaliteit staat of valt met de samenwerking. Ik denk dat wij een geweldig team hebben opgebouwd en prijs mij gelukkig hier onderdeel van te zijn. De beste stimulans voor optimale zorg en onderzoek is echter de patiënt. De betrokkenheid van patiënten bij de voortgang van onderzoek heeft mij de afgelopen jaren verwonderd en vormt nog steeds een geweldige stimulans. Door de jaren heen zijn door patiënten allerlei geweldige initiatieven ontwikkeld om geld te verzamelen voor VUmc-gebonden PAH-onderzoek en ik hoop dat we met dat geld belangrijke stappen kunnen doen in het onderzoek. In de afgelopen 12 jaar werden meer dan 1500 patiënten met pulmonale hypertensie naar ons toe gestuurd vanuit het hele land met als werkdiagnose PAH of chronische tromboembolische pulmonale hypertensie. Deze overlevingscurve van de PAH-patiënten laat zien dat de levensverwachting van een PAH-patiënt verbeterd is ten opzichte van het verleden, maar nog steeds zeer beperkt. Ik dank de nabestaanden van patiënten die hier aanwezig zijn voor hun komst en wens ze veel sterkte toe. Van harte hoop ik dat de lessen uit patiëntenzorg en onderzoek van de afgelopen 12 jaar hun vruchten gaan afwerpen in een verbeterd levensperspectief voor de PAH-patiënt van nu en in de toekomst. Tevens

hoop ik dat de lessen die wij leren bij de PAH-patiënt ook toepassing vinden bij de andere vormen van pulmonale hypertensie. Het doet mij goed te weten dat de afdeling cardiologie pulmonale hypertensie secundair aan hartfalen als aandachtspunt heeft.

Mijnheer de rector, dames en heren,

De onzichtbare patiënt is ontdekt en ook het VUmc heeft pulmonale arteriële hypertensie ontdekt. Met mijn benoeming is voldaan aan een lang gekoesterde wens van de patiëntenvereniging: een hoogleraar met als aandachtsgebied 'ziekten van het pulmonale vaatbed'. Ik dank het 'College van bestuur', niet alleen voor deze leerstoel, maar ook voor de ruimte die zij mij en Dr Boonstra gegeven hebben om een PAH kliniek op te bouwen. Een directeur die een dag meeloopt in de kliniek om zich op de hoogte te stellen van de Pulmonale Hypertensie zorg, en de hele dag niet de hoge kosten noemt die gepaard gaan met deze zorg is een unicum. Een decaan die mij persoonlijk komt feliciteren na het verkrijgen van mijn VIDI laureaat, is motiverend. Daarnaast het hoofd van onze afdeling Prof. Postmus. Piet, aan jou heb ik heel veel te danken. Je gaf me ruimte en vertrouwen om mijn eigen weg te gaan. En ook al is longoncologie jouw aandachtsgebied, je hebt pulmonale hypertensie zorg altijd een warm hart toegedragen. Jouw vorm van leiderschap is voor mij een voorbeeld. In het onderzoek heb ik vele vaders. Tijdens mijn verblijf in de Verenigde Staten leerde ik daar mijn oudoom Prof Noordegraaf kennen. Waarbij weer aangetoond is dat niet alleen ziekten erfelijk kunnen voorkomen, maar ook de belangstelling voor ziekten. De cirkel sloot zich na terugkeer, toen ik ging samen werken met een oud-promovendus van Prof Noordegraaf: Prof. Westerhof. Beste Nico, je bent ontzettend belangrijk geweest voor het pulmonale hypertensieonderzoek en voor mij. Ik hoop van harte nog vele jaren met jou te kunnen samenwerken. Ik dank je niet alleen voor het wetenschappelijk plezier wat we samen hebben, maar ook voor je vele wijze adviezen en vriendschap.

Voor onderzoek heb je jonge briljante mensen nodig. Ik ben zeer gelukkig geweest om steeds de goede mensen om mij heen te krijgen, en heb het voorrecht om de samenwerking met enkelen ook na hun promotie te kunnen voortzetten. Prof. van Hinsberg, hoogleraar fysiologie en directeur van de ICar-VU dank ik voor zijn jarenlange inzet voor het pulmonale hypertensieonderzoek en deze leerstoel. De grote afwezigheid in dit verhaal tot dusver is dr. Bogaard. Hij was ook letterlijk afwezig, want hij verbleef jarenlang in de VS, waar hij basaal onderzoek verrichtte naar de pulmonale circulatie en de rechter ventrikel. Met zijn recente komst terug hebben we niet alleen het klinische team versterkt met een goede dokter, maar wordt ook het onderzoeksteam belangrijk versterkt. Harm Jan, welkom terug.

Veel dank ben ik verschuldigd aan mijn collega longartsen van de afdeling longziekten, het verpleegkundig team van de afdeling longziekten, personeel van de longfunctieafdeling en de behandelkamer en het secretariaat van kliniek en polikliniek. Mijn familie en vrienden, en in het bijzonder mijn vader, wil ik bedanken voor hun vriendschap.. Ook wil ik wijlen mijn

moeder niet ongenoemd laten. Zij was de belangrijkste persoon in de eerste 20 jaar van mijn leven. Aan haar denk ik met grote hoogachting en liefde terug. En dan kom ik bij de allerbelangrijkste persoon in mijn leven: Bea. Dank en liefde die ik voor jou voel laten zich moeilijk vertalen naar woorden. Daarom Bea maar heel kort: bedankt voor alles en nog veel meer. Tot slot mijn prinsessen en prinsen van de Amstel, Arinda, Marije, Cees en Marnix. Marije heeft mij een heel duidelijke instructie gegeven wat ik hier moet zeggen, en ik zeg het uit volle overtuiging haar na: jullie zijn de allerliefste kinderen.

Ik heb gezegd.

Anton Vonk Noordegraaf