

Prof.dr. Frank L.J. Visseren (1965) is op 1 juni 2009 benoemd tot hoogleraar Vasculaire Geneeskunde aan het UMC Utrecht. Hij studeerde Geneeskunde aan de Universiteit Utrecht, en behaalde het artsexamen in 1993. In 1990 was hij research fellow op de afdeling cardiologie van de University of California San Francisco.

Van 1993 tot 1999 volgde hij de opleiding tot internist in het St Elisabeth Ziekenhuis (thans Meander Medisch Centrum) in Amersfoort en in het Academisch Ziekenhuis Utrecht (thans UMC Utrecht), gevolgd door de opleiding in het aandachtsgebied Vasculaire Geneeskunde in het UMC Utrecht van 2000 tot 2001. In januari 1998 promoveerde hij op het proefschrift 'viral involvement in atherogenesis and arterial trombosis'.

Vanaf 2001 is hij als internist-vasculair geneeskundige werkzaam als staflid op de afdeling inwendige geneeskunde van het UMC Utrecht en sinds 2005 is hij opleider in het aandachtsgebied Vasculaire Geneeskunde. Van 2005 tot 2007 heeft hij de Master opleiding Clinical Epidemiology gevolgd aan de Universiteit Utrecht. Zijn voornaamste onderzoeksinteresses liggen op het terrein van insulineresistentie en het ontstaan van vaatziekten met speciale aandacht voor de rol van vetweefsel hierbij. Het betreft zowel onderzoek naar de mechanismen van het ontstaan van vaatziekten als interventie onderzoek gericht op het voorkómen van vaatziekten.



Communicerende vaten

Oratie Frank L.J. Visseren



Universiteit Utrecht



Universitair Medisch Centrum
Utrecht



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Communicerende vaten

Inaugurele rede uitgesproken bij de aanvaarding van de leerstoel Vasculaire Geneeskunde aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Utrecht op vrijdag 8 oktober 2010 door Prof. dr. Frank L.J. Visseren.

Inhoudsopgave

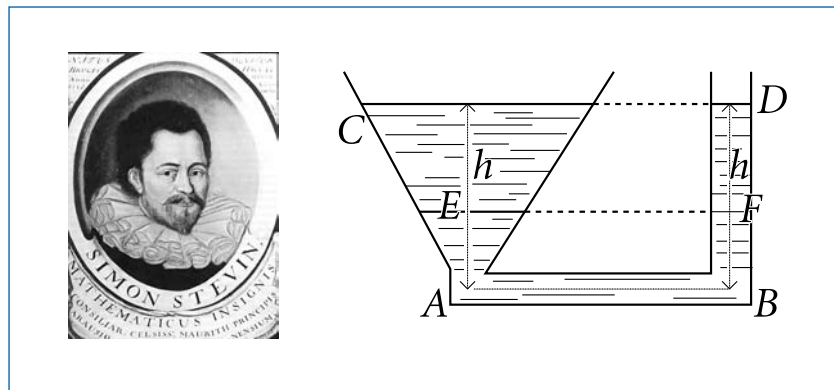
1. Inleiding.....	4
2. Vaatziekte zit overal: communicerende vaten.....	6
3. Communiceren met patiënten	10
4. Communicatie tussen disciplines	16
5. Communicatie en samenwerking in wetenschappelijk onderzoek	19
6. Communicatie tussen risicofactoren en bloedvaten.....	20
7. Tenslotte.....	30
8. Dankwoord.....	30
9. Referenties.....	35

1. Inleiding

Mijnheer de rector magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht,
Leden van de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht,
Collega's, vrienden, familie,
Geachte toehoorders,

Een discussie tussen 2 wetenschappers ongeveer 450 jaar geleden verliep mogelijk als volgt: “Wat opmerkelijk! Als 2 emmers gevuld met water onderaan met een slangetje aan elkaar worden verbonden dan wordt het waterpeil in beide emmers gelijk. Ook als de ene emmer veel meer water bevat dan de andere of als de ene emmer veel groter is dan de andere.” “Interessante observatie collega, maar wat nog interessanter is, is als je een rietje in de zee steekt, dan vult het zich met water. Als je vervolgens op het rietje blaast dan daalt het waterpeil in het rietje. Daarmee moet dan wel het waterpeil in de zee stijgen. Weliswaar maar een heel klein beetje, maar het stijgt. Je bent dus in staat door te blazen op een rietje het waterpeil in de hele zee te laten stijgen. Ongelooflijk.”

Dames en heren, in deze discussie zit de essentie van wetenschap. Verwondering, observatie en een diepe drang om iets te willen begrijpen en te willen weten, gedreven door nieuwsgierigheid en in het vertrouwen nieuwe kennis en inzichten te verwerven. De dialoog zou overigens ook een hedendaags gesprek geweest kunnen zijn tussen een meisje van 11 jaar en een jongen van 13 jaar oud.

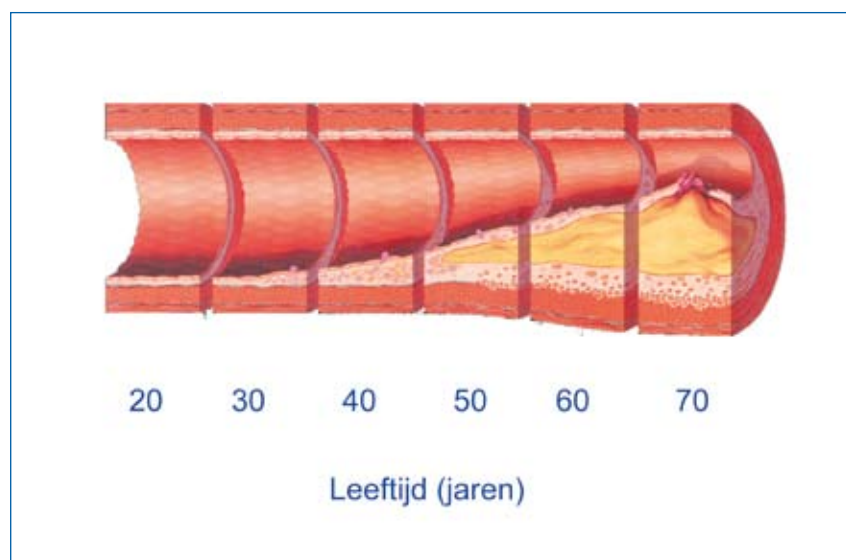


Figuur 1. Simon Stevin

De zojuist beschreven observatie heeft geleid tot een natuurkundige wetmatigheid, later bekend als de ‘Wet van de communicerende vaten’. Tegen het einde van de 16^e eeuw, toonde de Vlaams-Nederlandse natuurkundige Simon Stevin aan dat het waterpeil gelijk is in aan elkaar verbonden buizen, ongeacht vorm en grootte, als gevolg van het samenspel van zwaartekracht en gelijke luchtdruk boven iedere buis.¹ De Franse Wiskundige Blaise Pascal verfijnde dit concept in de 17^e eeuw door het in wiskundige termen te formuleren. Hierdoor is vooral de naam van Pascal verbonden aan de elementaire natuurkundige wetten van vloeistofmechanica. De ‘Wet van de communicerende vaten’ heeft praktische toepassingen gevonden in bijvoorbeeld watertorens, maar ook in hydraulische persen. Het rechter deel van het plaatje komt overigens uit het natuurkundeboek van mijn vader. In mijn betoog zal ik proberen te schetsen dat de ‘Wet van de communicerende vaten’ in letterlijke zin ook betrokken kan worden op verschillende aspecten van mijn vakgebied, namelijk dat van de Vasculaire Geneeskunde. De vaten in mijn vakgebied zijn uiteraard bloedvaten.

2. Vaatziekte zit overal: communicerende vaten

Atherosclerose is het ziektebeeld dat leidt tot verminderde doorstroming van slagaderen. Dit proces wordt ook wel ongelukkig aangeduid als 'aderverkalking'. Hiermee wordt de indruk gewekt dat neerslag van kalk het primaire probleem is, terwijl infiltratie van witte bloedcellen en ophoping van cholesterol in de vaatwand de werkelijke problemen zijn.



Figuur 2. Proces van atherosclerose

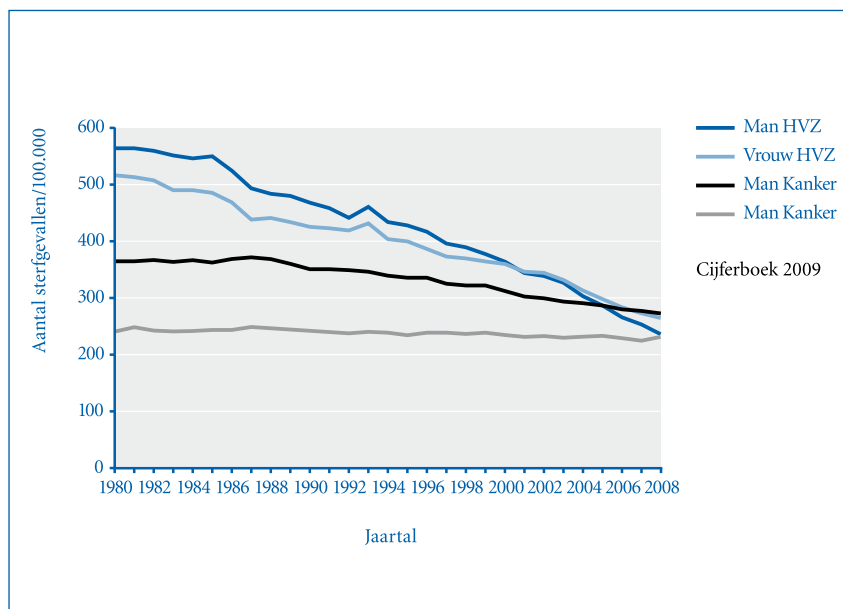
Dit gebeurt bij iedereen en begint op betrekkelijk jonge leeftijd. Ik wil uw dag niet bederven, maar u moet er toch vanuit gaan dat dit proces ook bij u, geachte toehoorders, ook op dit moment, gaande is. In alle bloedvaten. Bloedvaten om het hart, bloedvaten naar het hoofd en bloedvaten naar de benen. Bij de één wat sneller dan bij de ander,

omdat het proces van atherosclerose versneld kan worden door de aan- of afwezigheid van risicofactoren en dit verschilt per individu. Velen van deze risicofactoren zijn bekend, zoals leeftijd, hoge cholesterolconcentratie in het bloed, hoge bloeddruk, roken, geslacht (helaas voor de mannen), diabetes mellitus en overgewicht. Toch ontstaan vaatziekten ook vaak bij mensen bij wie deze risicofactoren helemaal niet, of nauwelijks, aanwezig zijn. De zoektocht naar onbekende factoren is daarom dan ook nog steeds gaande.

De binnenbekleding van alle bloedvaten bestaat uit endotheelcellen. 1 cellaag dik vormen deze cellen een glad oppervlak aan de binnenkant van een bloedvat waarlangs het bloed kan stromen zonder te stollen. Onder invloed van genoemde risicofactoren wordt de functie van deze cellaag anders waardoor witte bloedcellen gaan hechten aan de vaatwand en daarna de vaatwand kunnen infiltreren. Deze witte bloedcellen zijn in staat om cholesterol op te nemen waardoor een atherosclerotische plaque ontstaat. Zo'n plaque kan kapot scheuren, wat u helemaal rechts op het plaatje ziet gebeuren. Op een gescheurde plaque kan in enkele seconden een stolsel ontstaan waardoor het bloedvat wordt afgesloten.

Wanneer dit in de kransslagaders van het hart gebeurt, ontstaat een hartinfarct met alle gevolgen van dien. Ongeveer 2/3 van alle hartinfarcten ontstaan door een gescheurde atherosclerotische plaque.² Dit is een beknopte beschrijving van de ziekte waar veel mensen in Nederland mee te maken krijgen en aan overlijden. In 2008 werden 345.830 ziekenhuisopnames geregistreerd ten gevolge van hart- en vaatziekten en dit aantal neemt ieder jaar toe. In 2008 overleden 40.868 mensen aan hart- en vaatziekten, dat is ongeveer 30% van de totale

sterfte in Nederland.³ In de komende jaren zullen hart- en vaatziekten wereldwijd explosief toenemen in zich ontwikkelende landen.



Figuur 3. Sterfte aan hart- en vaatziekten in Nederland

In Nederland is de jaarlijkse sterfte aan hart- en vaatziekten in de afgelopen decennia gelukkig wel aanzienlijk gedaald. In het figuur wordt met de blauwe lijnen de jaarlijkse sterfte aan hart- en vaatziekten weergegeven voor mannen en vrouwen apart in de afgelopen 30 jaar. Ter vergelijking, in zwarte lijnen de jaarlijkse sterfte aan kanker voor mannen en vrouwen. Een directe vergelijking is natuurlijk niet goed te maken, het is tenslotte geen wedstrijd, maar toch kan worden geconstateerd dat de sterfte aan hart- en vaatziekten in de afgelopen jaren wél aanzienlijk is gedaald.

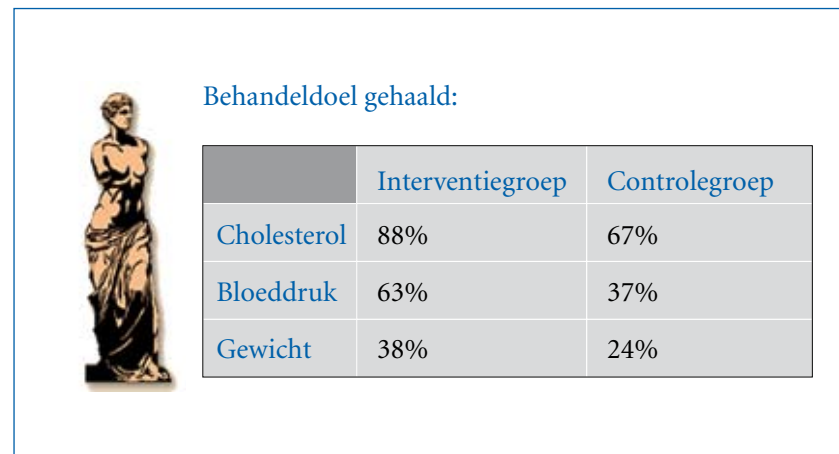
Beleidsmakers, subsidieverstrekkers en raden van besturen vinden in dit betrekkelijke succes mogelijk een argument om de geldstromen voor wetenschappelijk onderzoek op het terrein van hart- en vaatziekten te verminderen en de subsidiestromen te verleggen naar andere aandoeningen. Gezien de omvang van het aantal patiënten zou ik juist willen argumenteren dat in het verleden behaalde resultaten in wetenschappelijk onderzoek de beste garantie vormen voor succes in de toekomst. De tot dusver succesvolle strijd tegen hart- en vaatziekten is nog lang niet gestreden. Er moet juist geïnvesteerd worden in onderzoek naar oorzaken, diagnostiek en behandeling. De historie laat zien hoe succesvol het effect daarvan zal zijn.

Vaatziekte is een proces dat zich in vrijwel alle bloedvaten in het lichaam van een individu min of meer gelijktijdig en in vrijwel hetzelfde tempo ontwikkelt. Als het atherosclerotische ‘waterpeil’ in 1 vaatgebied hoog is, dan mag, of zelfs moet, je er van uitgaan dat ook in andere vaatgebieden atherosclerotische veranderingen aanwezig zijn, ook al heeft dat nog niet geleid tot symptomen. Zie hier: de ‘Wet van de communicerende vaten’. De eerder genoemde risicofactoren hebben een vergelijkbaar effect op alle bloedvaten in het hele lichaam. Uit ons eigen Utrechtse SMART onderzoek blijkt dat 17% van de patiënten met perifere arterieel vaatlijden, dat is vaatziekte ten gevolge van vernauwing of verstopping van de aanvoerende bloedvaten van de benen, ook een ernstige vernauwing heeft van een halsslagerader, zonder dat zij dat weten of daar op dit moment last van hebben.⁴ Dit samengaan van vaatziekte op zeer uiteenlopende plaatsen in het lichaam komt dus frequent voor en is ook relevant voor de prognose. Het risico dat deze patiënten lopen om een nieuwe vaatziekte te krijgen is

50% hoger en de kans op sterfte is zelfs 80% hoger dan patiënten met dezelfde vaatziekte aan de benen maar zonder een vernauwing in de halsslagader.

3. *Communiceren met patiënten*

Atherosclerotische vaatziekte is een complexe aandoening met een potentieel grillig verloop. Een eerste uiting van vaatziekte kunnen klachten zijn van het hart of kortdurende uitval van hersenfunctie of klachten aan de benen, alle tengevolge van verminderde bloeddoorstroming naar een orgaan of deel van het lichaam. De klinische presentatie kan betrekkelijk mild zijn, maar kan ook een ernstig hartinfarct of herseninfarct betreffen. Dit gaat direct gepaard met irreversibele schade of zelfs met overlijden en kan zonder enig voortekenen plaatsvinden. De eerste klinische uiting van vaatziekte kan meteen de allerlaatste zijn. De beste behandeling van een vaatziekte bestaat daarom dan ook uit het voorkómen ervan. Preventie dus. Preventieve maatregelen bestaan uit behandeling van risicofactoren zoals stoppen met roken, verlaging van het cholesterol, verlaging van de bloeddruk, gezonde leefstijl en eventueel remmen van de bloedstolling. Van patiënten vraagt dit actieve betrokkenheid en een levenslange inspanning. Door een patiënt zelf mede verantwoordelijkheid te laten nemen en te laten dragen kan het succes van therapie toenemen terwijl de zorgvraag afneemt. Om dit voor elkaar te krijgen moet de patiënt een goede zelfmanager zijn.



Figuur 4. Resultaten van de Vascular prEvention by Nurses Study (VENUS)

Afgelopen jaren hebben wij in de VENUS studie onderzocht wat het effect is van het stimuleren van zelfmanagement bij patiënten met een vaatziekte. Gespecialiseerde verpleegkundigen zijn in staat om patiënten te leren om zelfmanagers te worden om daarmee hun zelfredzaamheid te vergroten. Patiënten bleken na 1 jaar een lager cholesterolgehalte te hebben, lagere bloeddruk, lager lichaamsgewicht en beter hun medicijnen in te nemen in vergelijking met de controle groep die op de standaard manier werd behandeld.⁵ Op dit moment loopt de IRIS studie, in samenwerking met dr. Karin Kaasjager, internist in het Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem, waarbij zelfmanagement wordt gestimuleerd en onderhouden via een internetpolikliniek. Door niet over het hoofd van een patiënt heen te communiceren, maar mét patiënten te communiceren en hen actief te betrekken bij de behandeling, is het mogelijk om betere en efficiëntere zorg te leveren. Goed voor de patiënt, goed voor de dokter en goed voor de portemonnee van de zorgverzekeraar.

Van 'cohort to bedside'

Een van de grootste uitdagingen voor een dokter in deze tijd is het vertalen van de resultaten van grote klinische studies naar diagnostiek en behandeling van individuele patiënten.



Figuur 5. Van 'cohort to bedside'

'From cohort to bedside' is de vertaalslag die nodig is voor optimale behandeling van individuele patiënten. Een voorbeeld: uit een grote gerandomiseerde klinische studie blijkt dat verlaging van het cholesterol leidt tot 40% minder hartinfarcten, herseninfarcten of dood door een vasculaire oorzaak.⁶ Dit is een onderzoek waaraan meer dan 17.000 patiënten hebben deelgenomen. Die 40% risico reductie is het gemiddelde effect van de behandeling bij al die patiënten. Niet bij iedere patiënt is dit effect hetzelfde. Het zal variëren van vrijwel geen effect (dus 0% effect) tot wel 60 of 70% effect. Voordat je met therapie start zou je dit graag willen weten. Liefst zou je ook de kans op bijwerkingen van te voren willen weten om zo, samen met een patiënt, een gefundeerde afweging te maken om wel of niet te behandelen. Een therapie wil je vooral geven aan patiënten die een groot verwacht

gunstig effect hebben en een kleine kans op bijwerkingen. Dat doen we nu niet want we geven alle patiënten die in aanmerking komen voor bijvoorbeeld cholesterol- of bloeddrukverlagende, dezelfde standaard therapie, in de verwachting dat we het gemiddelde effect (die 40% risicoreductie) zullen bereiken wanneer we een groot aantal patiënten behandelen. Een opmerkelijke strategie, zeker omdat het alleen in Nederland al om meer dan 1,5 miljoen patiënten gaat die voor dergelijke therapieën in aanmerking komen en om vele honderden miljoenen euro's aan kosten voor geneesmiddelen en zorg.

Zo zou je de huidige manier van werken kunnen vergelijken met het verstrekken van een standaard leesbril met een sterkte van +1 aan iedereen die moeite heeft met lezen. Voor veel mensen is +1 ongeveer goed, voor een aanzienlijk deel is +1 te sterk en voor een aanzienlijk deel is +1 te weinig. Daarom wordt het effect van de therapie, in dit geval de sterkte van de brillenglazen, geëvalueerd voordat langdurige therapie, in dit geval dragen van leesbril, wordt gestart. Deze werkwijze wordt vreemd genoeg in onze klinische praktijk eigenlijk niet gehanteerd als het gaat om bijvoorbeeld behandeling van bloeddruk of cholesterol.

Ik wil dat graag gaan veranderen. In een samenwerkingsverband met de groep van Professor Paul Ridker en dr. Nancy Cook, van de Division of Preventive Medicine van Harvard Medical School in Boston, zijn wij nu bezig om een nieuwe manier te ontwikkelen om de resultaten van klinische studies te analyseren en te rapporteren, zodat het mogelijk is om het verwachte effect van therapie bij individuele patiënten te schatten vóór de start van behandeling. Hiervoor gebruiken we betrekkelijk eenvoudige patiëntengegevens die in de

dagelijkse klinische praktijk al beschikbaar zijn bij iedere patiënt. Een van onze arts-onderzoekers is net terug uit Boston, waar hij de afgelopen periode heeft gewerkt aan dit project, onder begeleiding van dr. Annemarie Wassink, internist van onze afdeling en Professor Yolanda van der Graaf van het Julius Centrum. De resultaten van dit project zien er zeer hoopvol en zelfs spectaculair uit. Waarschijnlijk is deze nieuwe methodologie ook te gebruiken binnen andere vakgebieden van de geneeskunde. Zo wordt het mogelijk om therapeutisch maatwerk te leveren door gericht therapeutisch te schieten in plaats van te hopen iets te raken met een schot hagel. Je voorkomt hiermee dat patiënten therapie krijgen die daar geen baat bij hebben en je bereikt hiermee dat patiënten die daar het meeste baat bij hebben de therapie wel krijgen. Goed voor de patiënt, goed voor de dokter en goed voor de zorgverzekeraar die het moet betalen.

Preventie begint op jonge leeftijd

Communiceren over bloedvaten is in mijn ogen ongelooflijk belangrijk. Niet alleen in een arts-patiënt relatie maar ook naar een breder publiek. De beste behandeling van vaatziekte bestaat uit het voorkómen ervan. Dit betreft voorkómen van een nieuwe vaatziekte bij patiënten die al een vaatziekte hebben en natuurlijk vooral bij mensen die nog geen vaatproblemen hebben, die geen patiënt zijn, en dat zo willen houden. Preventie begint op jonge leeftijd.

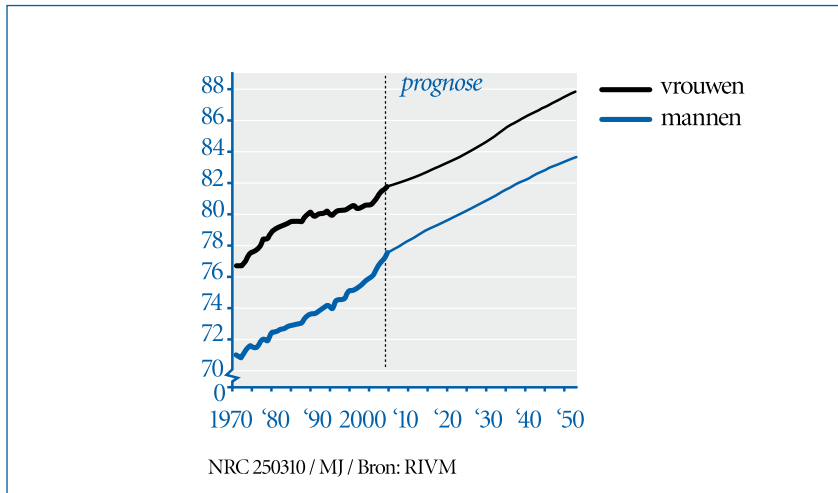
Vanochtend hebben we hier in het Academiegebouw de afsluitende bijeenkomst gehad van het onderwijs- en onderzoeksproject 'jong geleerd, gezond gedaan' met 120 kinderen van 3 basisscholen. In de afgelopen weken hebben kinderen veel kennis opgedaan over gezond leven en een gezond lichaam en ze hebben zelf wetenschappelijk



Figuur 6. Jong geleerd, gezond gedaan project

onderzoek gedaan. De kiem voor vaatziekte op latere leeftijd wordt al op jonge leeftijd gelegd en de aanpak van vaatziekten zou dan ook al op jonge leeftijd moeten starten.

Gezonde mensen en kinderen zijn groepen die een medisch specialist, zoals ik, in het professionele leven niet of nauwelijks ziet. Toch ligt er, vind ik, een verantwoordelijkheid binnen het ziekenhuis om er voor te zorgen dat mensen buiten het ziekenhuis geen vaatziekten krijgen en ze daarmee dus ook buiten het ziekenhuis te houden. In plaats van vooral reactief op te treden wanneer een vaatziekte is ontstaan, is meer proactieve aandacht nodig om vaatziekten te voorkómen. Binnen het ziekenhuis is namelijk enorm veel kennis aanwezig en die kan ten dienste worden gesteld voor preventie van vaatziekten buiten het ziekenhuis. De behandelprincipes bij het voorkómen van een eerste of van een volgende vaatziekte zijn hetzelfde. Verder is preventie ingewikkeld en slimme strategieën moeten worden ontwikkeld en geëvalueerd. Typisch een taak voor de Academie. Door adequate preventie is het mogelijk om de ziektevrije levensverwachting in Nederland verder te laten stijgen.



Figuur 7. Levensverwachting in Nederland

De levensverwachting voor mannen en vrouwen is in Nederland in de laatste paar jaar met ongeveer 2 jaar toegenomen. Dit wordt met name toegeschreven aan succesvolle preventie van hart- en vaatziekten. Het zou onterecht zijn om dit succes volledig aan mijn beroepsgroep toe te schrijven, maar we hebben in de afgelopen decennia natuurlijk niet stil gezeten.

4. Communicatie tussen disciplines

Het is een voorrecht voor mij om aan de Utrechtse Universiteit benoemd te worden en in het UMC Utrecht werkzaam te zijn. In het UMC Utrecht bestaat namelijk al jaren een traditie van samenwerking tussen de verschillende specialismen.



Figuur 8. Vaatcentrum van het UMC Utrecht

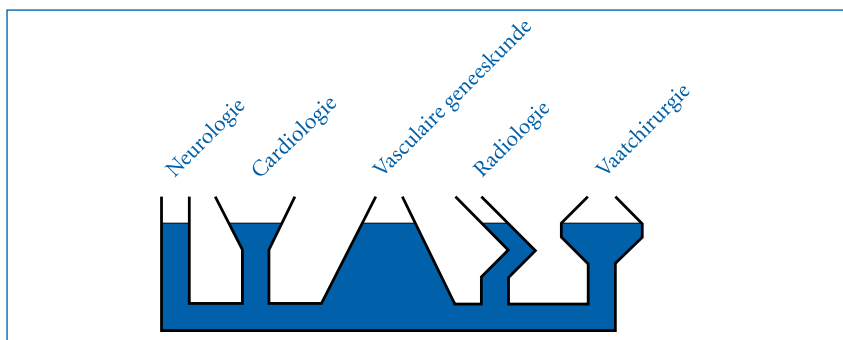
Het eerste echte 'vaatcentrum' is in Nederland in de jaren negentig in het UMC Utrecht opgericht, waarbij vaatchirurg Professor Bert Eikelboom een prominente rol heeft gespeeld. Dit vaatcentrum bestaat nog steeds en heeft als voorbeeld gediend voor andere vaatcentra in Nederland. Een multidisciplinair team van specialisten, bestaande uit vaatchirurgen, neurologen, cardiologen, radiologen en vasculaire internisten en ook verpleegkundig specialisten spelen allemaal een rol bij de behandeling van vaatpatiënten. Niet het domein van de dokter maar de patiënt met zijn of haar probleem staat centraal. De juiste dokter of verpleegkundige wordt op het juiste moment bij de juiste patiënt betrokken. Dit zou je met recht 'communicerende vaten' kunnen noemen.

Vaatziekten en ernstige risicofactoren voor het krijgen van vaatziekten zijn ingewikkelde aandoeningen, waarbij het slechts zelden mogelijk is dat 1 patiënt bij 1 dokter of 1 specialisme de beste zorg kan krijgen. Behandeling van vaatziekte bestaat uit behandeling van het acute vaatprobleem door het herstellen van de bloeddorstrooming door een Dotterbehandeling of een operatie. Dit zijn nuttige ingrepen in een

klein stukje van een bloedvat, maar het onderliggende ziekteproces, namelijk atherosclerose, wordt er niet door beïnvloed. Deze ingrepen kan je vergelijken met een 'paracetamolletje voor de hoofdpijn'.

De symptomen worden adequaat bestreden, maar het onderliggende ziekteproces gaat gewoon verder. Hier ligt een belangrijke rol voor de Vasculaire Geneeskunde om de oorzaak van vaatziekte bij een patiënt op te sporen en adequate behandeling te starten gericht op atherosclerose in de vaatwand. Natuurlijk is er ook een rol voor andere medisch specialisten, voor huisartsen, zorgverzekeraars en voor de politiek. Samenwerking tussen medische disciplines is noodzakelijk om kwalitatief hoogstaande zorg te bieden aan individuele patiënten en dat kan heel goed in een multidisciplinair vaatcentrum.

Aan de overheid de taak om perverse financiële prikkels, die samenwerking tegenaan, te elimineren, evenals voor wetgeving te zorgen waardoor zorgprofessionals, zoals gespecialiseerde verpleegkundigen, een volwaardige rol kunnen spelen binnen een multidisciplinair team. Bij raden van bestuur van ziekenhuizen is bestuurlijke lef nodig om een dergelijke nieuwe organisatiestructuur te implementeren. De patiënt is uiteindelijk de grote winnaar omdat hij/zij dan kan rekenen op de beste zorg.



Figuur 9. Communicerende klinische disciplines

5. Communicatie en samenwerking in wetenschappelijk onderzoek

Het principe van 'communicerende vaten' is naar mijn mening ook zeer van toepassing op vasculair wetenschappelijk onderzoek. De tijd dat 1 onderzoeker in een hoekje van een instituut succesvol aan 1 onderzoek werkt, zonder zich veel aan te trekken van de wereld om zich heen, ligt ver achter ons. Wetenschappelijk onderzoek in de geneeskunde, zeker op het terrein van de Vasculaire Geneeskunde, is te complex en te competitief voor een solistische benadering. Samenwerking is noodzakelijk voor werkelijke innovatie, kwaliteit en snelheid.

Dat maakt onderzoek een stuk leuker en uitdagender, maar vergt wel uitstekende communicatie tussen vasculaire onderzoeksgroepen. Samenwerking is niet altijd makkelijk. Het berust op vertrouwen, respect voor elkaars expertise en berust op het elkaar gunnen van successen. De samenwerking in het Utrechtse SMART project is uniek. Uniek in Utrecht, uniek in Nederland en uniek in de wereld. In 1996 gestart en inmiddels doen al bijna 10.000 patiënten mee aan deze cohort studie. SMART vormt in toenemende mate de basis voor wetenschappelijke projecten binnen het UMC Utrecht en vormt de basis voor samenwerking buiten Utrecht in binnen- en buitenland. De basis voor SMART is gelegd door Professor Yolanda van der Graaf, Professor Ale Algra en dr. Jan Dirk Banga.

Om de taal van de epidemiologie te begrijpen en de technieken van epidemiologische data-analyse te leren heb ik enkele jaren geleden de Master opleiding 'Clinical Epidemiology' gevolgd. Veel van onze arts-onderzoekers volgen deze Master opleiding ook, zodat zij in staat zijn

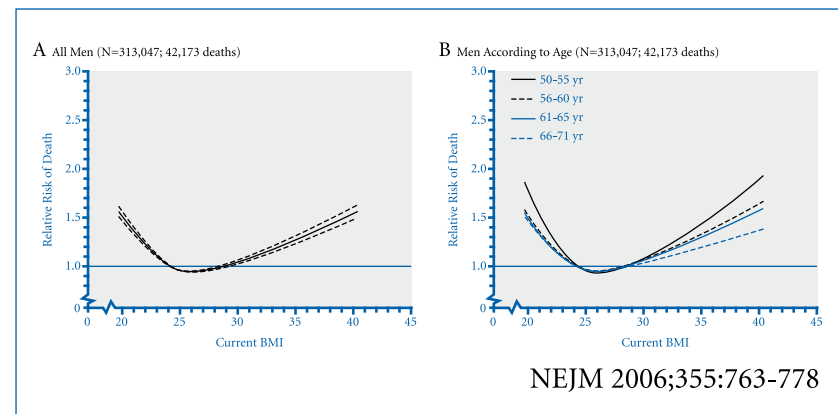
kwalitatief goed wetenschappelijk onderzoek te verrichten en zodat zij later in staat zijn om wetenschappelijke resultaten in te zetten voor de zorg van hun patiënten.

6. Communicatie tussen risicofactoren en bloedvaten

De afgelopen jaren heb ik mij onder andere toegelegd op onderzoek naar de relatie tussen vetweefsel en het ontstaan van vaatziekten. De rest van mijn betoog zal voornamelijk hier over gaan. Ik zal u een overzicht geven van de stand van zaken op dit terrein en ik zal u schetsen hoe ik invulling wil geven aan mijn leeropdracht in de Vasculaire Geneeskunde.

Relatie tussen overgewicht en vaatziekten

Er bestaat een relatie tussen overgewicht en het ontstaan van vaatziekten, overlijden en het ontstaan van type 2 diabetes mellitus (ook wel onheus aangeduid als ouderdoms suikerziekte). Zelfs bestaan er aanwijzingen dat overgewicht samengaat met het ontstaan van kwaadaardige aandoeningen. De relatie tussen overgewicht en sterfte heeft een U-vormig verband.⁷ Er lijkt een optimum te liggen bij een BMI van 25-26. Daaronder neemt het risico toe en daarboven ook. Het komt dus vrij nauw. De relatie tussen vaatziekte en overgewicht is complex en niet eenduidig. Voor sommige patiënten met een vaatziekte geldt hoe meer overgewicht hoe groter het risico en voor andere patiënten met vaatziekte geldt het omgekeerde, hoe meer gewicht hoe lager het risico op vaatziekte. Dit laatste is in de literatuur ook wel bekend als de 'obesity paradox'.⁸

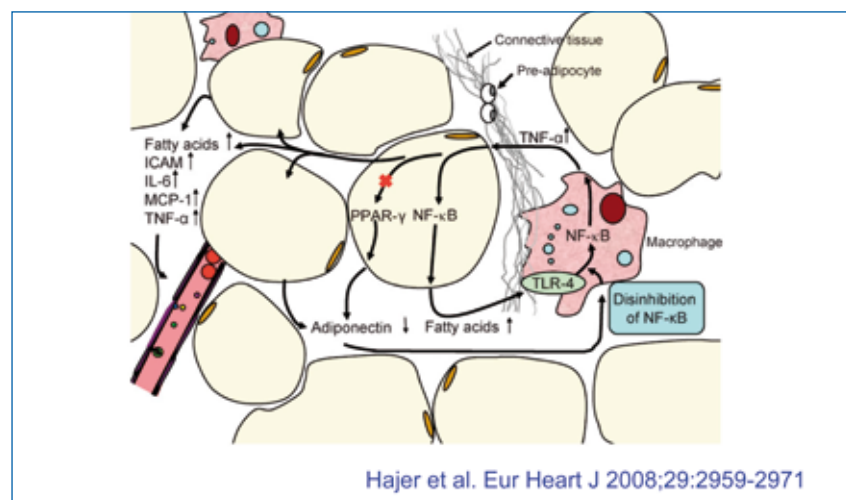


Figuur 10. Relatie tussen overgewicht en sterfte

Vetweefsel zit bij mannen grotendeels in de buik en bij vrouwen in de reproductieve leeftijd onder de huid met name rond de heupen. Vroeger is eigenlijk altijd gedacht dat vetweefsel alleen diende voor opslag van energie in de vorm van vet. Na een maaltijd neemt vetweefsel vrije vetzuren op en geeft dit tijdens vasten (dat begint al ongeveer 1,5 a 2 uur na een maaltijd) weer af, waardoor een constant aanbod van energie in het lichaam wordt gegarandeerd. Vet, of beter gezegd vrije vetzuren, heeft de hoogste energiedichtheid in het lichaam en is de meest efficiënte manier om energie op te slaan en vervolgens weer te transporteren door het lichaam mens en dier. Maar vetcellen blijken meer te kunnen dan alleen vrije vetzuren opslaan. Vetweefsel is namelijk een echt orgaan. Daarover later meer.

Als de functie van vetweefsel ontregeld raakt...

Wanneer een mens meer calorieën inneemt met voedsel dan calorieën worden verbruikt voor basale stofwisseling en lichaamsbeweging, dan wordt het overschot aan calorieën opgeslagen in het vetweefsel in de vorm van vrije vetzuren. Vetweefsel bestaat voornamelijk uit vetcellen, ook wel adipocyten genoemd, en verder uit bindweefsel, kleine bloedvatjes en cellen van het afweersysteem. Door een overschot aan calorie-inname worden vetcellen groter en daarmee neemt het volume en het gewicht van vetweefsel toe.



Figuur 11. Vetweefsel

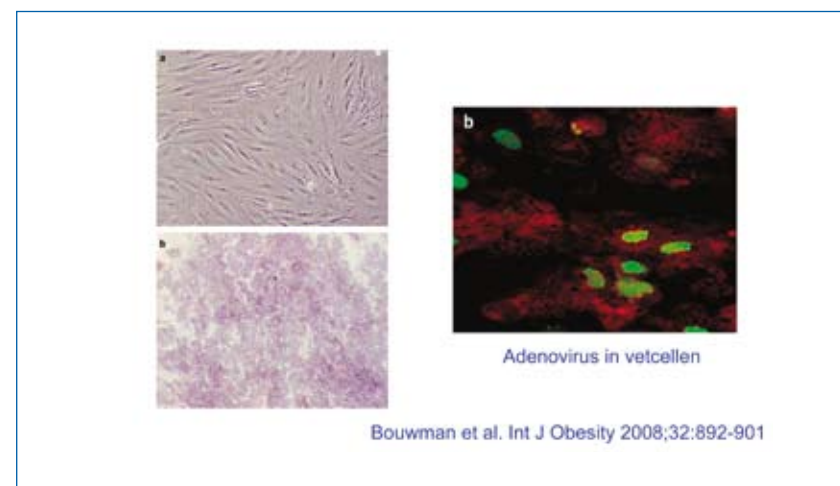
Vetcellen die groter worden gaan stoffen afscheiden, waardoor witte bloedcellen, ook wel macrofagen genoemd (die zijn paars gekleurd in de figuur) worden aangetrokken vanuit de bloedbaan naar het vetweefsel.⁹ Vetcellen en witte bloedcellen zitten dicht tegen elkaar aan en beïnvloeden elkaars functie, waardoor nog meer ontstekingsstoffen geproduceerd

worden en nog meer witte bloedcellen worden aangetrokken.

De normale functie van vetweefsel raakt hiermee verstoord, zodanig dat gesproken kan worden van vetweefseldysfunctie met alle gevolgen van dien voor de stofwisseling.

Oorzaken van vetweefseldysfunctie

Toename van de grootte van vetcellen stimuleert het proces van vetweefsel dysfunctie, maar mogelijk spelen ook andere factoren een rol. In een al lang bestaand samenwerkingsverband met de afdeling microbiologie van het Diaconessenhuis Utrecht, onder leiding van dr. Rob Diepersloot, hebben we afgelopen jaren onderzocht of chronische infecties een rol kunnen spelen bij het ontstaan van verstoord vetweefsel functie. We hebben aangetoond dat adipocyten gemakkelijk geïnfecteerd kunnen worden met verschillende virussen, zoals influenzavirus, u wel bekend, en adenovirus, en dat dit leidt tot de productie van ontstekingsseiwitten door vetcellen.¹⁰



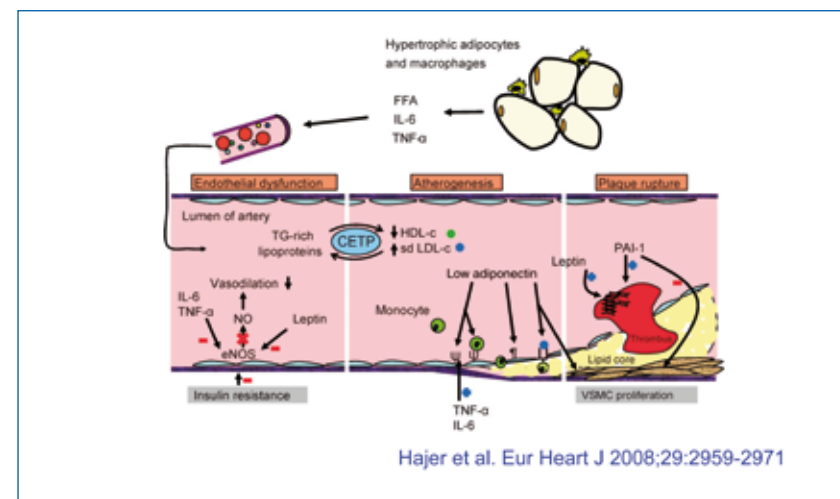
Figuur 12. Infectie van vetcellen

Overgewicht is, naar mijn stellige overtuiging, de belangrijkste oorzaak van vetweefseldysfunctie, maar niet de enige. Er zijn patiënten met overgewicht die daar geen gevolgen van ondervinden in hun stofwisseling. Ook zijn er patiënten die met een normaal gewicht toch vetweefseldysfunctie hebben. Kennelijk leveren ook andere omstandigheden een bijdrage. Genen spelen ongetwijfeld een rol, maar welke genen dat zijn is op dit moment onbekend. Samen met de afdeling Medische Genetica van het UMC Utrecht wil ik daar komende jaren aan gaan werken. Ook bijzonder intrigerend is dat het geboortegewicht voor een belangrijk deel de kans bepaalt om op latere leeftijd vaatziekten of suikerziekte te krijgen. 'Vertel mij uw geboortegewicht en ik voorspel uw kans op het ontstaan van vaatziekte en suikerziekte'. Hoe lager het geboortegewicht namelijk, hoe hoger de kans op het ontstaan van deze aandoeningen op latere leeftijd. De exacte mechanismen achter deze relatie zijn onbekend, maar het zal u niet verbazen dat ik denk dat de functie van vetweefsel in het latere leven al voor een deel in de baarmoeder wordt bepaald.

Uit ons eigen SMART onderzoek en uit een onderzoek naar de effecten van een meerdaagse wandeltocht in Noord-Spanje, blijkt dat de hoeveelheid lichaamsbeweging de functie van vetweefsel kan beïnvloeden. Veel lichaamsbeweging compenseert voor een aanzienlijk deel de gevolgen van overgewicht op vet functie. Onderliggende mechanismen zijn onbekend en zullen onderwerp van onderzoek zijn.

Vetweefsel en vaatziekten

Vetcellen produceren verschillende eiwitten, hormonen en ontstekingsstoffen. Dag en nacht. Dit zijn stoffen die op afstand in het lichaam ziekteprocessen kunnen initiëren en versnellen doordat ze



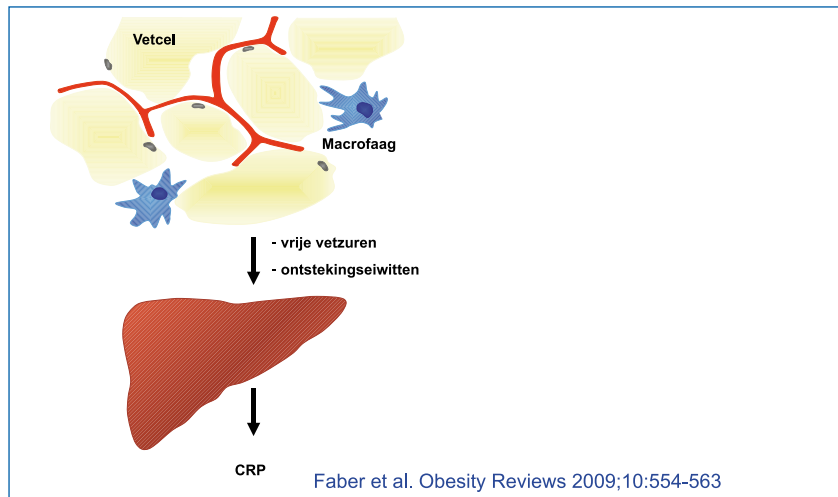
Figuur 13. De rol van vetweefsel bij het ontstaan van vaatziekten

worden opgenomen in de bloedbaan en op die manier in contact komen met de binnenbekleding van slagaders. Deze laag van endotheelcellen raakt daardoor ontregeld waardoor witte bloedcellen kunnen hechten en het proces van atherosclerose wordt gestimuleerd. Dit is dus een direct effect van vetweefsel op bloedvaten. Vetweefsel levert ook indirect een bijdrage via bekende risicofactoren zoals hoge bloeddruk en verstoring in de cholesterolstofwisseling.

Via verschillende mechanismen leidt overgewicht tot een verhoogde bloeddruk. Zo wordt meer zout vastgehouden door de nieren waardoor het circulerende bloedvolume toeneemt, en als gevolg daarvan de bloeddruk stijgt. Dit is misschien wel het meest letterlijke voorbeeld van 'communicerende vaten' in mijn hele betoog, maar dit terzijde. Ook produceert dysfunctioneel vetweefsel hormonen die de bloeddruk doen stijgen en wordt het onbewuste zenuwstelsel, het sympathische

zenuwstelsel, geactiveerd. Een geactiveerd sympathisch zenuwstelsel leidt tot samenspannen van kleine bloedvaten waardoor de vaatweerstand toeneemt en, als gevolg daarvan, de bloeddruk. Onderzoek naar de relatie tussen overgewicht en hoge bloeddruk wordt binnen onze afdeling geleid door dr. Wilko Spiering. Het is onze ambitie om in de komende periode te achterhalen wat de beste manier is om obesitas-gerelateerde hypertensie te behandelen.

Overgewicht gaat ook gepaard met verstoringen in de cholesterolstofwisseling. Wanneer het buikvet toeneemt, is het op een gegeven moment niet goed meer in staat om vrije vetzuren vast te houden.



Figuur 14. Relatie tussen vetweefsel en de lever

Er ontstaat dan een toegenomen aanbod van vrije vetzuren aan de lever en daardoor een stijging van de triglyceridenconcentratie in het bloed. Mede als gevolg hiervan daalt de concentratie in het bloed van

het goede HDL-cholesterol. HDL-cholesterol heeft een beschermende werking op slagaders door cholesterol uit de vaatwand op te nemen en terug te transporteren naar de lever. Wij hebben in de afgelopen jaren aangetoond dat het HDL-cholesterol na een maaltijd daalt. Dit lijkt een zeer relevante bevinding want de moderne mens is het grootste deel van de dag in een postprandiale toestand, omdat de frequentie van voedsel inname hoog is. Alleen enkele uren aan het einde van de nacht in de hele vroege ochtend is een mens nog echt nuchter. Dit geldt natuurlijk niet voor de dames en heren studenten. Door veel, maar vooral ook vaak, voedsel in te nemen wordt het HDL-cholesterol verlaagd waardoor het vaatrisico toeneemt. Op dit moment onderzoeken we in een internationale multicenter klinische studie, welke strategie van medicamenteuze cholesterolverlaging de beste beschermende werking heeft op slagaders bij patiënten met overgewicht.

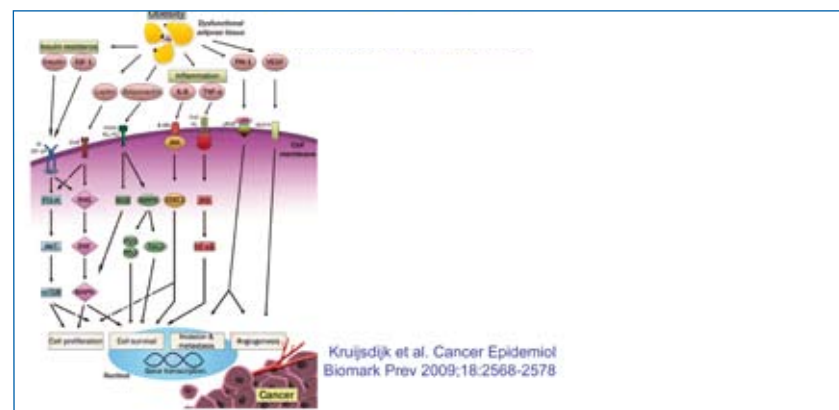
In de komende periode wil ik de interactie tussen het vetweefsel in de buik en de lever verder onderzoeken. De stoffen die buikvet produceert komen via de poortader in de lever. Als reactie hierop kan de lever weer meer ontstekingsstoffen maken en verschillende stollingseiwitten produceren. Onlangs hebben wij aangetoond in een studie bij meer dan 2000 patiënten met vaatziekten, dat de concentratie in het bloed van een ontstekingseiwit dat door de lever wordt gemaakt, sterk afhankelijk is van de hoeveelheid buikvet. Dit ondersteunt onze gedachte dat buikvet de functie van de lever beïnvloedt. In samenwerking met de afdeling vaatchirurgie onderzoeken we de functie van buikvet nu verder bij patiënten die worden geopereerd aan de buikslagader. Tijdens operaties worden vetbiopten genomen op verschillende plaatsen in de buik. Natuurlijk alleen bij patiënten die daar van te

voren uitdrukkelijk toestemming voor hebben gegeven. Dr. Houshang Monajemi, internist op onze afdeling onderzoekt in nauwe samenwerking met dr. Eric Kalkhoven van de afdeling Metabole en Endocriene ziekten van het WKZ, het vetweefsel in het laboratorium om te evalueren of er regionale verschillen bestaan in de functie van buikvet.

Atherosclerose is een aandoening van de binnenkant van bloedvaten. De oorzaken van vaatziekten worden dan ook vaak van binnenuit gezocht. Nu is het zo dat aan de buitenkant van bloedvaten vaak vetweefsel zit. Dit vetweefsel is ook in staat om allerlei ontstekingsstoffen te produceren. Hoewel vetweefsel rond bloedvaten een geringe omvang heeft, kan een beetje productie van ontstekingsstoffen op een strategische plaats, namelijk direct bij een bloedvat de functie van de binnenbekleding van een bloedvat van buitenaf beïnvloeden en daarmee dus het proces van atherosclerose stimuleren. In samenwerking met de afdeling radiologie en met de afdeling cardiologie, hebben we een methode ontwikkeld om vetweefsel rond de kransslagaderen van het hart te meten bij patiënten. Recent hebben we aangetoond dat er een directe relatie bestaat tussen de hoeveelheid atherosclerose aan de binnenkant van een bloedvat en de lokale hoeveelheid vetweefsel aan de buitenkant. Samen met de afdeling thoraxchirurgie onderzoeken we nu de functie van het vetweefsel rond kransslagvaten bij patiënten die een openhartoperatie ondergaan. Stapje voor stapje zullen we er zo achter komen of dit vetweefsel ook een cruciale rol speelt bij het ontstaan van vaatziekten.

Vetweefsel en kanker

Naast een relatie met vaatziekten, gaat overgewicht ook gepaard met een hoger risico op het ontstaan van kwaadaardige aandoeningen. Mensen met overgewicht krijgen vaker kanker. Het mechanisme hierachter is op dit moment niet goed bekend. Er zijn verschillende mogelijkheden waarlangs vetweefsel tot kanker kan leiden. In dit plaatje staat het vetweefsel bovenaan en onderaan staat kanker.



Figuur 15. Vetweefsel en het ontstaan van kanker

Ik zal vandaag niet alle pijlen met u doorlopen, maar het is duidelijk dat wij denken dat verschillende stoffen, die worden geproduceerd door vetweefsel, celdgroei, celdeling en vaatnieuwgroei kunnen bevorderen waardoor kanker kan ontstaan. Hoewel kwaadaardige aandoeningen niet primair tot het vakgebied van de Vasculaire Geneeskunde gerekend kunnen worden, zullen we bij ons onderzoek in het laboratorium en bij ons klinisch onderzoek een open oog houden voor potentieel interessante mechanismen. U weet het inmiddels, een internist, zeker een vasculaire internist, heeft de neiging zich overal mee te bemoeien.

7. Tenslotte

Hiermee kom ik aan het einde van mijn rede. In de tijd van Simon Stevin werd wetenschap met name uitgeoefend door keurige, gedistingeerde heren. Mijn benoeming illustreert dat er in de afgelopen honderden jaren veel is veranderd. Wat niet is veranderd is de nieuwsgierigheid naar kennis en de drang om grenzen te verleggen. Samen met mijn afdeling steek ik een rietje in het meer van kennis op het terrein van de Vasculaire Geneeskunde. Door zachtjes, maar onophoudelijk, op dat rietje te blazen zullen wij het niveau van de kennis in dit meer verhogen. Daar ben ik van overtuigd. Wij doen dit dankzij het principe van ‘Communicerende vaten’. Ik hoop en verwacht zo een bijdrage te leveren aan een beter begrip van het ontstaan van vaatziekten en aan verdere verbetering van diagnostiek, therapie, prognose en preventie.

8. Dankwoord

In mijn wetenschappelijke leven, bij mijn klinische werkzaamheden en in onderwijs-en-opleiding werk ik met veel mensen samen. Ik ben hen oprechte dank verschuldigd.

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht voor het in mij gestelde vertrouwen.

Professor Willem Erkelens was mijn opleider in de Interne Geneeskunde. Hij is ook mijn promotor geweest, maar hij was bovenal

inspirator waardoor ik enthousiast ben geraakt voor wetenschappelijk onderzoek. Daar ben ik hem nog steeds zeer dankbaar voor. Helaas is hij veel te vroeg overleden. Ik weet zeker dat hij zou hebben genoten van deze dag. Academische feestjes waren altijd goed aan hem besteed. Willem, dank je wel.

Zeergeleerde Banga, beste Jan Dirk, Jij bent mijn opleider geweest in de Vasculaire Geneeskunde. Op de meest uiteenlopende manieren heb jij mij de kennis van dit vakgebied bijgebracht met als een van de hoogste punten een uren-durend wandelcollege door Milaan ter voorbereiding op het Europese vaatexamen. Ik dank je hartelijk voor je vertrouwen en voor alles wat ik van je heb geleerd.

Het begeleiden van talentvolle mensen is een van de meest aantrekkelijke kanten van werken aan een Universiteit. Ik dank de promovendi die hun proefschrift hebben afgerond: Daisy Bloemenkamp, Fabrice Martens, Jobien Olijhoek, Nadine Goessens, April Kartikasari, Gideon Hajer, Beate Brouwer, Petra Gorter, Berna Sol, Anneloes Vlek, Annemarie Wassink en John Bouwman. En ik dank de promovendi die nu hard aan hun proefschrift werken: Daniel Faber, Jan Westerink, Joris Vernooij, Sandra Verhagen, Melvin Lafeber, Jannick Dorresteyn, Danny Kanhai, Lisette Pels, Remy Bemelmans, Annemieke Evelein, Mariette Kranendonk en Ilse Schrover. Dank voor jullie vertrouwen. Zonder jullie creativiteit en werklust was mijn rede vandaag maar heel kort geweest. Ik ben ontzettend trots op ieder van jullie.

De research verpleegkundigen Corina Joosten en Inge Klaassen vormen al jaren mijn 'steun en toeverlaat' op onze klinische research unit. Patiënten die deelnemen aan klinisch onderzoek voelen zich bij jullie in hele goede handen, en dat zijn ze ook. Corina en Inge, dank voor jullie loyaliteit en werkplezier. Jullie laten zien dat hard werken goed samen gaat met hard lachen.

Ik dank de medische staf van de afdeling Vasculaire Geneeskunde van het UMC Utrecht: dr. Wilko Spiering, Stan Janssen, dr. Houshang Monajemi en dr. Annemarie Wassink voor jullie collegialiteit, de samenwerking en het plezier binnen en buiten de Vasculaire Geneeskunde. We zijn een klein clubje in een groot ziekenhuis en in een nog grotere wetenschappelijke wereld. Maar wij kunnen dat met gemak aan.

Ank Bontje, Monique Dormans en Truus de Jong, vormen het secretariaat van de polikliniek Vasculaire Geneeskunde. Ik dank jullie voor jullie inzet en flexibiliteit om de chaos, wat een polikliniek vaak is, in goede banen te leiden. Ik realiseer me dat ik aan die chaos vaak een bijdrage lever en ik bewonder jullie rust en kalmte.

Hooggeleerde van der Graaf, beste Yolanda, Je hebt mij de liefde bijgebracht voor klinisch wetenschappelijk onderzoek. Ik dank je voor je continue en onvoorwaardelijke steun, je kritische blik, je scherpe observaties en voor je vriendschap. We hebben al heel veel samen gewerkt, veel samen gereisd, veel gelachen en ons verbaasd over de wereld om ons heen. Met al deze dingen zijn we nog lang niet klaar. Ik bewonder je enorm en verwacht nog heel veel van jou en van onze samenwerking.

Ik dank de communicerende afdelingen in het UMC Utrecht in de personen van de hooggeleerde Jaap Kappelle van de afdeling neurologie, hooggeleerde Pieter Doevendans van de afdeling cardiologie, hooggeleerde Willem Mali van de afdeling radiologie, hooggeleerde Frans Moll van de afdeling vaatchirurgie, de hooggeleerde van Lex van Herwerden van de afdeling thoraxchirurgie, en de hooggeleerden Rick Grobbee, Michiel Bots en Ale Algra van de afdeling epidemiologie. Wetenschappelijke samenwerking en samenwerking in de zorg voor vaatpatiënten is een traditie die in Utrecht al lang bestaat. Ik vind het zeer eervol om daar onderdeel van uit te maken.

Ik dank de communicerende afdelingen van de Interne Geneeskunde, met name de afdelingen Endocrinologie, Hematologie en Nefrologie, voor de ruimte die de Vasculaire Geneeskunde, als nieuw vakgebied binnen de Interne Geneeskunde heeft gekregen. Ook dank ik mijn collega's binnen het cluster Interne Geneeskunde, Infectieziekten en Geriatrie voor de prettige samenwerking. Speciaal woord van dank aan hoofdverpleegkundige Bert Fledderus.

Hooggeleerde Hoepelman, beste Andy, Het is voor een jonkie als ik een voorrecht om met een oude rot in het vak regelmatig nauw te mogen samenwerken. Ik dank je voor het feit dat ik vrijwel iedere dag weer van je leer.

Ik dank de SMART verpleegkundigen, het SMART secretariaat en datamanager Rutger van Petersen voor de enorme hoeveelheid werk dat dagelijks, vaak onzichtbaar, wordt verzet om een heel bijzonder en waardevol cohort op te zetten en te onderhouden.

Harry Pijl, beste Harry,

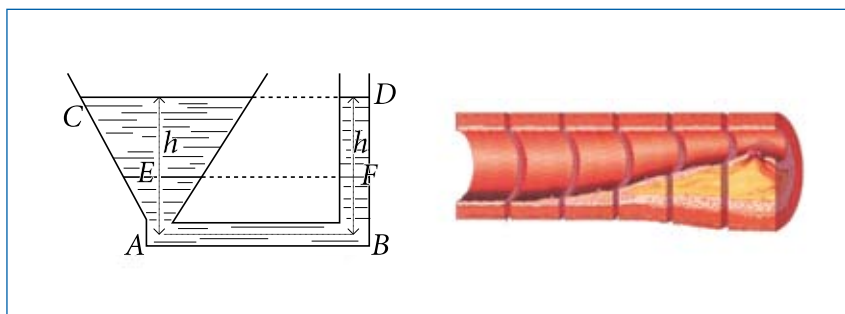
Grote dank voor al die jaren van samenwerking. Jouw organisatorische talent kent letterlijk geen grenzen. Of het nou gaat om projectmanagement van een internationale multicenter trial, of om gekoeld vervoeren van slagroom naar Spanje of om het organiseren van een kinderoratie zoals vandaag, ik ken niemand anders aan wie ik dit zou toevertrouwen. Ik hoop en verwacht dat wij nog veel samen zullen gaan ondernemen.

Weledelgeleerde Neuteboom, beste Jord en zeergeleerde Spiering, beste Wilko,

Ik dank jullie beiden voor jullie steun en vriendschap in het algemeen, en in de voorbereiding van deze oratie en deze dag, in het bijzonder.

Lieve Carla, Daan en Channa. Het leven met jullie is heerlijk.

Ik heb gezegd.



Figuur 16. Communicerende vaten.

9. Referenties

1. Simon Stevin. De Beghinselen des Waterwichts. 1586.
2. E Falk, PK Shah, V Fuster. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
3. I Vaartjes, I van Dis, FLJ Visseren, ML Bots. Hart- en vaatziekten in Nederland 2009, cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. Den Haag: Nederlandse Hartstichting, 2009.
4. BMB Goessens, FLJ Visseren, LJ Kappelle, A Algra, Y van der Graaf. Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease. The SMART study. *Stroke* 2007;38:1470-1475.
5. BMB Goessens, FLJ Visseren, BGM Sol, JM de Man-van Ginkel, Y van der Graaf. A randomised controlled trial for risk factor reduction in patients with symptomatic vascular disease: the multidisciplinary Vascular prEvention by NURses Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:996-1003.
6. PM Ridker, E Danielson, FA Fonseca, J Genest, AM Gotto jr, JJ Kastelein, W Koenig, P Libby, AJ Lorenzatti, JG Macfayden, BG Nordestgaard, J Shepherd, JT Willerson, RJ Glynn; JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
7. KF Adams, A Schatzkin, TB Harris, V Kipnis, T Mouw, R Ballard-Barbash, A Hollenbeck, MF Leitzmann. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355:763-778.
8. S Uretsky, FH Messerli, S Bangalore, A Champion, RM Cooper-Dehoff, Q Zhou, CJ Pepine. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007;120:863-870.
9. GR Hajer, TW van Haeften, FLJ Visseren. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2008;29:2959-2971.
10. JJM Bouwman, RJA Diepersloot, FLJ Visseren. Intracellular infections enhance IL-6 and PAI-1 production by co-cultivated human adipocytes and THP-1 monocytes. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:1222-1227.

