



*Pathologie:  
Kunst van het Vertalen*

Oratie Roel Goldschmeding



Universitair Medisch Centrum  
*Utrecht*



# *Pathologie: Kunst van het Vertalen*

Inaugurele rede uitgesproken

bij de aanvaarding van de leerstoel

Translationele Pathologie in Hart en Nieren

aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Utrecht

op vrijdag 24 juni 2011

door Prof.dr. Roel Goldschmeding



## *Inhoudsopgave*

- 1 Inleiding 4
- 2 Creativiteit, Onbewuste Intelligentie en Pathologie 7
- 3 Kunstmatige Intelligentie en Klinische Pathologie 11
- 4 Evidence Based Medicine en Intuïtieve Pathologie 15
- 5 Leerjaren 17
- 6 Klinische, Experimentele en Translationele Pathologie 21
- 7 Translationele Pathologie in Hart en Nieren 23
- 8 Appropriate en Inappropriate Response to Injury 24
- 9 CTGF en Inappropriate Response to Injury 28
- 10 Vooruitblik 32
- 11 Slotwoord 34
- 12 Dankwoord 35
- 13 Referenties 39

# 1 Inleiding

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van de Raad van Bestuur, geachte collegae, beste familie en vrienden, waarde toehoorders. De notentekst hier afgebeeld is een bewerking uit de vorige eeuw van een 300 jaar geleden genoteerd manuscript van de componist John Stanley (*figuur 1*). In deze tekst kan de muziek gelezen worden die klonk tijdens het binnentreden van het cortège. Maar dat wij daarvan zo genoten hebben is voor de meesten van ons slechts dankzij het fraaie spel van de musici op hun prachtige instrumenten in deze sfeervolle historische omgeving met zijn fraaie akoestiek.



*Figuur 1.*  
*Fragment van notentekst uit*  
*"Six Voluntaries for 2 Trumpets and Organ" van John Stanley.*

Muziek is geen luxe maar speelt een belangrijke rol in iedere cultuur. Iedereen is gevoelig voor muziek. Muziek heeft een aantoonbaar heilzame werking op onze lichamelijke en geestelijke gezondheid. Tegelijk is het zo dat slechts enkele experts onder ons zich op basis van notentekst, kennis van instrumenten en reputatie van uitvoerende musici een redelijke voorstelling hadden kunnen maken van hoe precies deze muziek zou klinken. Voor de meesten van ons moest deze complexe informatie eerst vertaald worden in een klinkend resultaat. Anders had dit alles ons maar weinig gezegd, en hoewel computers, synthesizers en zelfs muziekregistratie- en -weergaveapparatuur een aardige indruk kunnen geven, ze zouden slechts een slap aftreksel hebben kunnen genereren van wat wij zojuist gehoord hebben. Alle samplers, scanners en software ten spijt blijft het vermogen om informatie te vertalen in schoonheid en emotie een nooit volledig in regels en wetmatigheden te vatten Menselijke Kunst. Net zoals ook het letterlijk vertalen naar een andere taal nooit recht kan doen aan oorspronkelijke poëzie en proza. Daarvoor is interpretatie nodig op een niveau van complexiteit dat nog lang niet beheerst wordt door de informatietechnologie, hoe geavanceerd die ook al is en hoe snel die zich ook ontwikkelt. Die kunst van het interpreteren en vertolken is essentieel voor de podiumkunsten, bijvoorbeeld om ons te laten genieten van muziek, voor het opleiden van jonge musici en voor het creëren van nieuwe composities. Die kunst moet beschermd, gecultiveerd en gekoesterd worden, financiële crisis of niet. Het gaat hier namelijk niet om luxe, wat deze regering lijkt te denken. Zoals de professoren Honing, Scherder en Swaab het afgelopen weekend schreven in de Volkskrant: “Muziek zou pas een luxe zijn als wij haar niet meer nodig hadden. Het tegendeel lijkt het geval.” Mutatis mutandis geldt dit ook voor andere kunsten.

Met deze rede wil ik mijn visie uiteenzetten dat het, in analogie met de “Schone Kunsten”, ook in de Pathologie draait om de kunst van het vertalen, dat wil zeggen interpreteren en vertolken, in dit geval van visualiseerbare weefselveranderingen in klinisch bruikbare ziekteconcepten. Deze geneeskundige “Kunst van het Vertalen” is bij uitstek het domein van de Translationele Pathologie, waar we waarnemingen gedaan aan het ziekbed vertalen in experimenteel onderzoek en waar we resultaten van experimenteel onderzoek vertalen in nieuwe diagnostiek en behandelmogelijkheden: van bedside to bench en van bench to bedside. Deze creatieve kunst, beoefend door goed opgeleide, toegewijde professionals, is en blijft een essentieel en schitterend element in het hart van de moderne patiëntenzorg, de opleiding van dokters en het medisch onderzoek.



## *2 Creativiteit, Onbewuste Intelligentie en Pathologie*

Voor wie geen creationist is en trouwens ook voor wie gelooft dat hooguit God ooit van niets iets zou of heeft kunnen maken, lijkt creativiteit hier misschien een ongerijmd begrip, maar ik bedoel het dan ook wat breder en wil vooral stilstaan bij de creatieve kracht van onze “onbewuste intelligentie” en van de context waarin die wordt aangesproken. Want wat we “creatief”, “origineel” en “nieuw” noemen komt natuurlijk niet uit het niets. Een mooi voorbeeld daarvan is de oude traditie van leren componeren door te kopiëren, zoals bijvoorbeeld Bach het heeft geleerd, waarbij eerst wetmatigheden worden ingeprent om vervolgens grotendeels onbewust toegepast en op de proef gesteld te worden in nieuwe vormen en combinaties. Zo leerden we in mijn tijd ook nog histologie en pathologie, door na te tekenen wat je door de microscoop kon zien en door beschrijvingen te kopiëren van de kenmerken horend bij klassieke diagnoses. Daarop volgde de creatieve uitdaging van het herleiden van nog onbekende beelden tot bestaande of nog te categoriseren afwijkingen.

In alle creatieve kunsten is gevoel een belangrijk element, niet als onlogische of irrationele factor tegenover de logica, maar in de zin van onbewuste intelligentie op een superieur niveau van complexiteit tegenover mechanische toepassing van een beperkt aantal regeltjes. De meerwaarde van creativiteit is groter naarmate hij meer spanning genereert door verder af te voeren van wat gemakkelijk bewust kan worden afgeleid uit het bekende. De creatieve kracht en de betrouwbaarheid van onze onbewuste intelligentie is afhankelijk van een positieve con-

text, en wordt versterkt door zelfvertrouwen en “lust om iets bij te dragen en tot stand te brengen”, terwijl hij in de negatieve context van angst om het mis te hebben zal verzwakken, onbetrouwbaar worden en verwarring stichten, wat al te dikwijls leidt tot defensieve saaiheid, indekken en verschuilen achter regeltjes. Deze wetmatigheden van de creativiteit zijn ook belangrijk in de pathologie, zowel bij de opleiding als in de diagnostiek en het onderzoek.

Een patholoog is namelijk een kijker en vertaler met een creatieve missie. Anders dan velen denken zijn pathologische criteria maar zeer ten dele objectief gedefinieerd. Bij het aanleren en beoefenen van ons vak komt dus heel veel nooit geconcretiseerde en geformuleerde ervaring, integratie van context en (dus) onbewuste intelligentie kijken. Met “een patholoog is een vertaler” bedoel ik dan ook vooral een vertaler in de zin van tolk en interpretator.

De Pathologie als wetenschap, vertaald in goed Nederlands ook wel “ziekteleer” genoemd, omvat een grote hoeveelheid aan kennis, onderzoeksmethoden en concepten van onderliggende (patho-)fysiologische en moleculaire mechanismen van basale ziekteprocessen. Deze vormen ons referentiekader en gereedschap. De kern van ons vak is de interpretatie van kenmerkende afwijkingen die wij in zieke weefsels kunnen waarnemen, en de vertaling en overdracht daarvan in termen die klinisch hanteerbaar zijn en als basis kunnen dienen voor het maken van rationele keuzes ten aanzien van behandeling. Wij maken daarbij bewust maar vooral ook onbewust talloze vergelijkingen, afwegingen en keuzes. In toenemende mate speelt ook kunstmatige intelligentie een rol. Ik noem bijvoorbeeld digitale moleculaire- en beeldanalyses en web-applicaties die op basis van statistische informatie kunnen helpen bij het interpreteren van complexe markerpatronen in de zieke weefsels.

In de diagnostiek en ook in het onderwijs, de opleiding en het onderzoek spelen deze hulpmiddelen inmiddels een grote rol, maar op al deze terreinen blijft het centrale kwaliteitsbepalende element het creatieve menselijke brein. Affectieve kwaliteit van communicatie, maar ook bijdragen vanuit onze onbewuste intelligentie spelen daarin naar mijn stellige overtuiging een belangrijke rol.

Die onbewuste intelligentie is namelijk een superieur instrument. Zo hebben studies van bijvoorbeeld Ap Dijksterhuis van de Radboud Universiteit uitgewezen dat intuïtief genomen beslissingen vaak beter uitpakken dan rationele en dat bijstelling van intuïtieve keuzes op basis van “rationele overwegingen” deze zelfs eerder slechter dan beter maakt<sup>2</sup>. Dit benadrukt het geweldige vermogen van ons brein om zeer veel informatie op uiterst efficiënte wijze te analyseren, te wegen en te integreren, beter en sneller dan mogelijk is door bewust een beslisboom af te werken, of door dit aan een computer over te laten. Dit is consistent met wat Herbert Simon en later Gerd Gigerenzer schrijven over “Bounded Rationality”, dat wij beslissingen (vooral ook goede beslissingen) maar zeer ten dele nemen op rationele gronden, aan de hand van algoritmes, en dat “heuristisch”, ofwel de benadering van leren en beslissen zonder bewuste, georganiseerde hypothese of methode, in veel gevallen tot superieure resultaten leidt<sup>3,4</sup>. In plaats van “zonder bewuste” zou ik hier liever zeggen “tevens gebruikmakend van onbewuste...”, maar verder denk ik dat er veel waarheid in hun visie schuilt. Ook in ons oordelen, leren en handelen in de Pathologie is sprake van een complexe mengeling van bewust beredeneerde en eveneens zwaar meewegende anders, schijnbaar minder rationeel, gemotiveerde elementen. Zo zeer zelfs dat vanuit het oogpunt van kwaliteitsbeheersing een verdergaande definiëring en objectivering zeker wenselijk is.

Daarin zullen uiteindelijk statistiek, digitale beeldanalyse, ontwikkeling van modulaire verslagen en andere vormen van kunstmatige intelligentie toegevoegde waarde hebben, maar voorlopig blijft de uitdaging om het goede werk van het onbewuste te integreren in onze besluitvorming zonder het te verstoren met afleidende rationaliseringen.

### *3 Kunstmatige Intelligentie en Klinische Pathologie*

In het medisch specialisme “Klinische Pathologie” staat vanouds het microscopisch classificeren van ziekten op cel- en weefselniveau centraal. Toepassing van steeds meer nieuwe methoden maakt dat de pathologie zich voortdurend ontwikkelt en het klinisch pathologisch laboratorium beperkt zich dan ook al lang niet meer tot snijden, kleuren en microscoperen. Het verenigt deze traditionele expertise met steeds geavanceerdere methoden om ook afwijkingen in moleculaire structuur en functie te plaatsen in het kader van visuele kenmerken van cellen en weefsels. In zowel de experimentele als de klinische pathologie worden ziekteprocessen nog altijd bestudeerd en gediagnosticeerd aan de hand van visuele registratie van veranderingen op (sub-) cellulair- en weefselniveau met behulp van diverse technieken zoals macroscopie, lichtmicroscopie, elektronenmicroscopie, confocale laser-microscopie en morfometrie van preparaten waarin met een scala aan technieken specifieke kenmerken zichtbaar zijn gemaakt. Meer recent zijn technieken toegevoegd om extracten van weefsels en cellen te analyseren op moleculair niveau. Hierbij blijft echter de meer conventionele histopathologische en cytopathologische visuele identificatie van het materiaal waaruit de extracten bereid worden van groot belang. Dat geldt ook voor de genetica, die op basis van geërfde en verworven veranderingen in het DNA een steeds belangrijker rol speelt in classificatie van zowel tumoren als van hart- en nierziekten en daarmee een bijdrage levert aan “Personalized Care”, op de individuele patiënt afgestemde zorg.

Mede door de opkomst van dit soort “objectieve” moleculaire technieken lijkt het makkelijker te worden om het diagnostische proces op een zuiver technologische basis uit te voeren en de eerste standalone pathologie-laboratoria, weliswaar nog bemand door pathologen van vlees en bloed, zijn inderdaad in oprichting of staan zelfs letterlijk al aan onze grenzen. Hoewel voor een deel van de diagnostische praktijk vooral uit kosten oogpunt deze ontwikkeling/verzakelijking misschien een verantwoord alternatief lijkt te zijn voor de huidige ziekenhuisgebonden laboratoria, schuilen hierin in algemenere zin toch de reële gevaren van “kale” vertaling zonder adequate interpretatie en vertolking. De relevante context zal namelijk vaak grotendeels ontbreken of minder toegankelijk zijn en de communicatie tussen diagnost en aanvrager te onpersoonlijk, indirect, en oppervlakkig. Een belangrijke waarschuwing is het recente drama met de epidemie van dodelijke besmettingen met de EHEC bacterie in Duitsland, waarvoor de sterke centralisering van de microbiologische diagnostiek los van de ziekenhuizen er in belangrijke mate verantwoordelijk voor is geweest dat veel te laat alarm geslagen werd en de opsporing van de bron veel te traag verliep. Minstens zo gevaarlijk is dat farmaciereuzen exclusief in eigen beheer moleculaire analyses van patiëntenweefsels willen gaan doen en op grond daarvan bepalen welke patiënten met welke geneesmiddelen behandeld zullen worden. Hoewel het daarbij om technisch goed objectiveerbare bepalingen zou gaan, kleeft aan een dergelijke procedure, naast eerder genoemde bezwaren van geïsoleerde diagnostiek, overduidelijk een levensgroot risico van belangenverstremming en deze ontwikkeling moet dan ook met kracht bestreden worden. In de pathologie leren wij, naast saaie rijtjes van diagnoses, symptomen en criteria, heel veel door spannende ervaring, waarbij we ook onbe-

wust een schat aan informatie opnemen en verwerken. Zoveel zelfs, dat we soms onmogelijk volledig kunnen reproduceren, uitleggen en in algoritmes vatten hoe en waarom we bepaalde beelden vertalen in juist die ene diagnose, hoe overtuigd we ook van de juistheid daarvan kunnen zijn. Dus kunnen we ook nog geen computers en software bouwen die ons werk over kunnen nemen, laat staan ons overtreffen in het vertalen van een complex van beelden en klinische gegevens in een diagnose. Een aardige indicatie voor de onvolkomenheid van computervertalingen is dat nog zeer recent de beste vertaalcomputer van Google het presteerde om onze Nederlandse nationale trots Frans Bauer in het Engels te verbasteren tot Frank Sinatra. Maar, de ontwikkelingen zouden wel eens zeer snel kunnen gaan, mede dankzij de automatisering van software ontwikkeling. De technologische ontwikkelingen gaan razendsnel, met exponentiële groei van geheugencapaciteit en processorsnelheid per dollar, die elke twee jaar verdubbelen. Hieruit extrapolerend wordt door futurologen, zoals Vernor Vinge van de NASA, het moment waarop kunstmatige intelligentie het menselijk brein kan overtreffen al rond 2035 verwacht<sup>5</sup>. Het naderbij komen van deze “Singularity” is een beangstigend perspectief, niet alleen uit oogpunt van werkgelegenheid voor pathologen. De menselijke suprematie en autonomie zouden verdwijnen, waarmee een nieuw soort “Einde der Tijden” ingeluid zou worden. Vele van de aannames waarop dit door lang niet iedereen serieus genomen “geloof” berust zijn betwistbaar en de marges navenant groot. Wel zeker en voor ons nog veel belangrijker is dat de rol van kunstmatige intelligentie in de pathologie in opmars is. Voorlopig ervaren we die als uiterst positief. Wij kunnen hem goed beheersen en integreren in onze werkwijze en de algemene kwaliteit wordt er tot nu toe alleen nog maar beter van. Toch lijkt volledige auto-

matiseerbaarheid van ons werk wel zeer ver weg en blijft de menselijke factor ongetwijfeld nog heel lang een onmisbare voorwaarde voor pathologie op topniveau, vooral ook in de multidisciplinaire klinische besluitvorming.



## 4 *Evidence Based Medicine en Intuïtieve Pathologie*

Aan die soms grote afstand tussen objectiveerbaarheid en professionele excellentie moest ik denken bij het meeschrijven aan een Evidence-Based richtlijn vasculitis-diagnostiek en opnieuw toen een bevriende internist mij vol zelfvertrouwen liet weten dat hij helemaal niet houdt van Evidence Based Medicine, omdat hij namelijk “gewoon altijd weet wat er met zijn patiënten aan de hand is”. Dit grote vertrouwen in eigen onbewuste intelligentie lijkt inderdaad op uiterst gespannen voet te staan met Evidence-Based Medicine, ofwel “geneeskunde op basis van (het best beschikbare) bewijs”. Evidence-Based Medicine draagt namelijk het gevaar in zich dat beslissingen worden gedictieerd op basis van uiterst simpele algoritmes die zijn gedestilleerd uit (generalisaties van) zeer grote aantallen observaties van een zeer beperkt aantal parameters. Daarmee zou het geen recht doen aan de uniciteit van de individuele patiënt, die immers zelden overeenkomt met het gemiddelde uit een groot studiecohort. Anderzijds laat een goede clinicus dit natuurlijk niet gebeuren, omdat hij bewust of onbewust weet en doet wat de Rotterdamse ethicus Gert van Dijk een half jaar geleden verwoordde in een column op de website van de KNMG<sup>6</sup>: “Evidence based medicine is meer dan statistiek: artsen moeten het best beschikbare bewijs integreren met hun klinische expertise en vooral ook met de individuele waarden, behoeftes en verwachtingen van hun patiënt”. Die laatste zijn allemaal contextuele factoren, die moeilijk in maat en getal te vatten en te wegen zijn. Die weging en integratie laten we dan ook vaak over aan onze intuïtie. Dat geldt ook bij het overleg tussen pathologie en kliniek.

Bij integratie van Evidence-Based Medicine met al die andere elementen speelt dus opnieuw onbewuste intelligentie een zeer grote rol. Ik ben ervan overtuigd dat vol zelfvertrouwen als intuïtie ervaren impulsen uit ons onbewuste consistent zijn met wat de uitkomst zou zijn van zeer uitgebreide en volledig bewust uitgevoerde analyses. Daarmee is de spanning tussen intuïtieve geneeskunde en Evidence-Based Medicine niet fundamenteel maar herleidbaar tot schaalverschil en technische, administratieve details. Toch moeten we op onze hoede zijn, want ook hier is context weer bepalend. In een context van gezonde lust om met onze optimistisch maar realistisch beleefde expertise en “creatieve” talenten problemen op te lossen en iets goeds tot stand te brengen, zal onze onbewuste intelligentie correct en efficiënt functioneren, langs verifieerbare logische lijnen, maar een conflictueuze context en daarbij horende angst om fouten te maken zijn altijd geassocieerd met neurotische onzekerheid die op oncontroleerbare wijze de logica van ons on(der)bewuste ondermijnt. Geluk bij een ongeluk is dat we ons hiervan meestal maar al te bewust zijn en reageren met defensief gedrag zoals verschuilen achter regeltjes, waardoor de schade beperkt wordt, maar het blijft toch een gemiste kans. Vooral ook voor de ontplooiing en ontwikkeling van jong talent in diagnostiek en wetenschap zijn dit belangrijke overwegingen die nog eens onderstrepen hoe essentieel een veilig opleidingsklimaat is.

## 5 Leerjaren

De Pathologie bevindt zich op het snijpunt van kliniek en onderzoek en treedt zelden op de voorgrond. Leken en zelfs artsen weten vaak niet goed wat het werk van een patholoog inhoudt. Dat komt deels door de onevenredige aandacht in de media voor forensische pathologie, maar ook blijkt dat vele dokters hun patiënten vertellen dat het zojuist door hen weggenomen weefselstukje door de patholoog “op kweek gezet zal worden”. Het is dan ook niet verwonderlijk dat zelden voor de geneeskundestudie wordt gekozen vanuit een primaire ambitie om patholoog te worden. Ook is in de moderne geneeskundecurricula geen ruimte meer om de pathologie als vak duidelijk neer te zetten. Gelukkig leveren velen van onze stafleden en assistenten nog wel een grote bijdrage aan het medische en biomedische onderwijs, waardoor de invalshoek vanuit ons vak in het onderwijs aanwezig blijft. Vele studenten ontdekken zo tijdens hun studie hoe interessant de pathologie is, wat uitmond in stages, keuzeprojecten en promotieprojecten die geheel of deels op onze afdeling worden uitgevoerd. Bovendien verheugen wij ons in de excellente groep pathologen in spe die op onze afdeling en in geaffilieerde ziekenhuizen wordt opgeleid.

Ook ik ontdekte pas laat dat de pathologie voor mij het mooiste specialisme was. Ik was helemaal niet geneeskunde gaan studeren om patholoog te worden en zag mezelf meer als een toekomstige “echte dokter”, om in een directe arts-patiënt relatie hulp te kunnen bieden aan wie getroffen is door het ongeluk om ziek te worden. Blijkbaar is het anders gelopen! In het traject van beginnend geneeskundestudent tot waar ik nu ben zijn er een aantal waardevolle leermomenten geweest. Hoewel ik vooral de colleges pathologie van Hoedemaker en consorten, en het

geïntegreerde onderwijs in de microscopische anatomie en endocrinologie door Keuning en Bouman zeer boeiend vond, ondervond ik in mijn eerste studie jaren in Groningen zo weinig (creatieve) uitdaging in het curriculaire onderwijs dat ik mijn artistieke grenzen ging verkennen in een pianostudie op het Stedelijk Conservatorium, waar ik overigens snel en genadeloos uit mijn roes van late “Sturm und Drang” werd wakker geschud. Hoewel deze escapade mij uiteindelijk op zowel het persoonlijke als professionele vlak bepaald geen windeieren heeft gelegd, ik heb er onder andere mijn vrouw en acceptatie op twee goede labs aan te danken, beschouw ik het als grote winst dat wij de huidige generatie studenten binnen onze geneeskundecurricula in Utrecht veel meer creatieve uitdaging en ruimte bieden.

Bovendien hebben we het Excellent Traject (Alexandre Suerman) waarin getalenteerde en gemotiveerde studenten worden gecoacht en uitgedaagd tot het leveren van een aanzienlijke inspanning om zich te ontwikkelen tot excellente arts-onderzoekers, naast hun reguliere curriculum. Dit begint met het Honours Programma vanaf het tweede jaar van de Bachelor fase en loopt via het Honours Programma van de Master fase uit in het MD-PhD stipendium waarmee jaarlijks de vijf meest uitblinkende studenten zich voor het afronden van hun promotieonderzoek een plaats op een toplaboratorium kunnen verwerven. Ik vind het een eer en zie het als belangrijke uitdaging mede zorg te dragen voor kader en stimuli ten dienste van de ontplooiing van deze uitzonderlijke studenten, waarbij ontwikkeling van hun zeer diverse maar altijd “creatieve” talenten een belangrijke plaats inneemt.

In mijn tijd waren dergelijke stimuleringsprogramma's er nog niet, maar gelukkig was ik in mijn eerste studie jaren zo geïnteresseerd geraakt in onderzoek op het raakvlak van histologie, biochemie/celbiologie en kliniek dat ik na mijn muzikale avontuur als student-assistent

ging werken op de afdeling Klinische Immunologie van professor Hauw The. Daar verwierf ik de bijnaam “Picasso”, niet vanwege artistieke, maar om mijn overvloedige gebruik van kleuren codes in verwoede pogingen om (te) grote aantallen variabelen tegelijk te testen. Veel belangrijker is natuurlijk dat ik hier mijn creativiteit ook mocht uitleven op een hoger abstractieniveau, theorieën mocht helpen ontwikkelen en concepten zien groeien. Het vertrouwen en de ruimte die ik in die tijd gekregen heb van de professoren The, Limburg en Kallenberg hebben me enorm gestimuleerd om vervolgens op het CLB/Sanquin mijn volgende stappen te zetten in het biomedisch onderzoek, als nuttige besteding ook van mijn militaire dienst.

Het CLB omvatte ook de Militaire Bloedtransfusiedienst en het laboratorium voor Immunologie van de Universiteit van Amsterdam en bleek een kweekvijver van waaruit door de jaren heen talloze hoogleraarposten zijn vervuld, ook hier in Utrecht. Het was dan ook niet makkelijk om binnen te komen. Hoewel mijn begeleiders en ik meenden dat mijn Groningse ervaring in het onderzoek toch wel een sterke troef was, vond het toenmalige hoofd van de Militaire Bloedtransfusiedienst Professor Paul Engelfriet het feit dat ik ook pianospeelde een belangrijker argument. Hij vertelde de start van zijn eigen wetenschappelijke carrière namelijk te danken aan een kampioenschap kunstrijden op de schaats. Dit was typerend voor het CLB met zijn Amsterdamse waardering voor het ongewone, die veel verder gaat dan respect voor diversiteit en die heel bepalend is geweest voor mijn ontwikkeling.

Op instigatie van de helaas zo vroeg overleden Professor Fokko van der Woude, muzikvriend op de Klinische Immunologie in Groningen, en in samenwerking met Cohen Tervaert, Kallenberg en Limburg konden we vervolgens een fantastisch onderzoeksproject starten naar ANCA, autoantistoffen bij Wegener’s granulomatosis (ontdekt door Van der

Woude) tegen “iets in” granulocyten, met als doel een goede biomarker te ontwikkelen en deze ziekte die vooral bloedvaten, nieren en luchtwegen aantast, beter te begrijpen. Dit is een fantastisch feest geworden dankzij de goede match tussen klinische toponderzoekers in Groningen en de geweldig inspirerende omgeving op het lab in Amsterdam, met zijn zelfbewuste maar niet arrogante, weinig hiërarchische cultuur en zeer open structuur. Niet alleen vielen mij de vele glazen wanden en deuren op, maar vooral ook de uitdagende atmosfeer van “Expect more”, waarin ik als promovendus niet hoefde te schromen om zonder introductie binnen te lopen bij grote namen, voor een praktisch advies, hulp bij een technisch moeilijke proef, of om te brainstormen over een wild idee. Vooral zal ik nooit vergeten hoe Professor Hack, nu hoofd van onze afdeling Immunologie, ervoor zorgde dat ik analytische ondersteuning kreeg, omdat hij dat nodig vond, hoewel hij zelf niet eens direct betrokken was en zelfs op een andere afdeling werkte dan waar ik was aangesteld. Met hulp van velen, waarvan ik verder Ellen van der Schoot en Dirk Roos wil noemen, hebben we zo de ANCA-targetantigenen subcellulair weten te lokaliseren en hun functie te identificeren, waarop we goede biomarker assays konden ontwikkelen en een origineel pathogenetisch concept en ziektemodel hebben geformuleerd. In het kort komt het erop neer dat ANCA werken als een versterker die veel te hard aan staat: op zich onschuldige prikkels leiden in aanwezigheid van ANCA tot veel te heftige, destructieve ontsporing van ontstekingsreacties. Ofwel: het probleem bij deze ziekte is een “inappropriate reponse to injury”, een thema dat nog terug zal komen. Hiermee hebben we een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan verbetering van diagnostiek en management van patiënten met deze zeer ernstige ziekte.

## 6 *Klinische, Experimentele en Translationele Pathologie*

De *klinische pathologie* is een in principe diagnostisch georiënteerd en ondersteunend medisch specialisme. Zoals gezegd baseert de klinisch patholoog zijn bijdrage aan het proces van diagnostiek en patiënt-/ziektemanagement op interpretatie en vertaling van zowel de structurele, morfologische en moleculaire kenmerken als van de onderliggende (patho-)fysiologische en moleculaire mechanismen van basale ziekteprocessen. Het gaat daarbij in de algemene pathologie om bijvoorbeeld ontwikkeling, ontsteking, regeneratie en littekenvorming, of om degeneratie en tumorvorming die optreden in verworven en congenitale aandoeningen. Deze volgen in vele weefsels grotendeels vergelijkbare wetten. De speciële pathologie is meer toegespitst op hoe afwijkingen zich specifiek in individuele organen of orgaansystemen manifesteren, zoals bijvoorbeeld in hart en nieren. Ook daar zijn de overeenkomsten groot en u zult begrijpen dat algemene en speciële klinische pathologie op vele punten vloeiend in elkaar overgaan.

In de *experimentele pathologie* wordt kennis gegenereerd door fundamenteel onderzoek naar mechanismen die een rol spelen in humane ziekteprocessen. Hierbij wordt gekeken naar het effect van ingrijpen in biologische systemen zoals in proefdiermodellen en celkweken, in relatie met mechanismen van basale ziekteprocessen, en ook met specifieke ziektemanifestaties in individuele organen en orgaansystemen.

*Translationele pathologie* vormt de brug tussen klinische en experimentele pathologie door waarnemingen gedaan aan het ziekbed te vertalen in experimenteel onderzoek en resultaten van experimenteel onderzoek te vertalen in nieuwe diagnostiek en behandel mogelijkheden: bedside to bench en bench to bedside.

Hoewel ik lang gedacht heb internist te zullen worden, voelde ik me na mijn promotieonderzoek ook erg op mijn plek in het laboratorium en na enige omzwervingen koos ik voor de Pathologie: “The best of two worlds”, voor wie het directe contact met patiënten kan missen en kan leven met een ondersteunende en niet actief ingrijpende rol in de patiëntenzorg. Het zal u niet verbazen dat ik daar nooit spijt van heb gehad.



## 7 *Translationele Pathologie in Hart en Nieren*

Ik ben een translationeel patholoog in hart en nieren en beoefen dit vak met hart en ziel.

Tot nog toe heeft onze groep zelf het meeste onderzoek gedaan naar nierziekten, maar daarnaast ook vruchtbaar kunnen samenwerken met onderzoekers in andere gebieden, zoals Professor Schlingemann en zijn oculaire angiogenesegroep in het AMC, met als voorlopig hoogtepunt ons concept dat een omslag in de ratio van VEGF en CTGF in het oog verantwoordelijk is voor de “Angio-fibrotic switch”, de verwording van vaatproliferatie in fibrose<sup>7</sup>. Een ander voorbeeld is Professor Enrique Brandan die met zijn team in Santiago de Chile de ziekte van een dodelijke spierziekte (Morbus Duchenne) onderzoekt en met onze hulp in een muismodel kon aantonen dat CTGF een oorzakelijke rol speelt bij functieverlies en verlittekening van de skeletspieren en dat remming van CTGF de ziekte belangrijk kan vertragen<sup>8</sup>. Natuurlijk is nu de hartspier aan de beurt en in Chili staan de eerste proeven al in. Deze inspirerende samenwerkingen zullen wij zeker blijven koesteren en integreren met de uitdagingen die we in Utrecht aangaan om met onder andere de afdelingen Medische Fysiologie en Experimentele Cardiologie te verkennen wat dit kan betekenen voor hartfalen, ritmestoornissen en atherosclerose. Dat past prachtig in het nieuwe speerpunt “Circulatie”, maar de studies die wij voor ogen hebben zullen ook “Regenerative Medicine” betreffen.

## 8 *Appropriate en Inappropriate Response to Injury*

In mijn onderzoek heb ik ervoor gekozen mij te concentreren op de reactie van weefsels op beschadiging, ofwel “Tissue Response to Injury”. Ik wil daarin beïnvloedbare determinanten vinden van de vaak verstoorde balans tussen enerzijds herstel van functie door regeneratie en anderzijds verlittekening met (progressief) verlies van functie. Tot nog toe heeft de nadruk sterk gelegen op de “dark side”, dat is verlittekening of “fibrose”, in het bijzonder de rol die het eiwitje “CTGF” daarin speelt. Dit vanuit de hypothese dat fibrose vaak een “inappropriate response to injury” is ten gevolge van teveel CTGF. In de toekomst willen wij echter ook onderzoeken of we door remming van CTGF zouden kunnen zorgen voor “disinhibitie” van sluimerend regeneratief potentieel.

Fibrose en verlittekening zijn niet altijd inappropriate. Natuurlijk zijn er omstandigheden waaronder het het veiligste en beste is om van een beschadiging snel een litteken te maken, bijvoorbeeld omdat een langdurig open wond of kwetsbare regenererende structuur gemakkelijk geïnfecteerd of opnieuw beschadigd zou worden. Ik denk echter dat, door evolutionaire druk, onze weefsels misschien een sterkere neiging tot verlittekening hebben dan de actuele context vereist, aangezien we ons tegenwoordig beter tegen onze omgeving kunnen beschermen. Anders gezegd: fibrose treedt te gemakkelijk op en ontnemt daarmee regeneratieve processen de kans om voor herstel te zorgen. Daarnaast zijn er bij ziektes zoals diabetes en nierfalen verstoringen in het inwendige milieu waardoor secundair pro-fibrotische processen de overhand

krijgen en chronische beschadigende prikkels leiden tot verlies van regenererend vermogen en uiteindelijk verlittekening.

Tissue response to injury, ofwel reactie op stress in weefsels, is in veel opzichten goed vergelijkbaar met de gevolgen van stress op onze psyche: kortdurende acute stress kan goed verdragen worden en leidt tot focus, en is heilzaam omdat het ons voorbereidt en beter bestand maakt tegen stressors die nog komen. Dit is het bekende verhaal van onder andere endorfines en van heftige ruzies die de lucht doen opklaren, en het staat tegenover het effect van chronische stress die, zelfs bij geringe intensiteit, uiteindelijk leidt tot vergiftiging van de atmosfeer, tunnelvisie, structurele veranderingen en functieverlies, in het ergste geval burn-out, of echtscheiding. Die vergiftigde atmosfeer leidt tot “inappropriate responses” op op zich onschuldige spanningen en irritaties en er vormen zich steeds meer littekens, op de ziel of in bijvoorbeeld het hart of de nieren.

Een litteken wordt gekenmerkt door fibrose. Een fibrose-cel of “fibroblast” is zo ongeveer de simpelste en taaiste cel die we kennen. In gemengde celkweken krijgen fibroblasten makkelijk de overhand, ze hebben niet veel nodig. Ook kunnen we verschillende sterk gespecialiseerde cellen, bijvoorbeeld uit de nier of uit het hart, zodanig onder druk zetten, pesten, dat ze uiteindelijk in fibroblasten veranderen, of dood gaan. Dit illustreert dat dedifferentiatie en versimpeling in reactie op schade en stress nuttig kunnen zijn om de overlevingskansen te vergroten dankzij de minder veeleisende vorm. Als daarmee een tijdelijke moeilijke episode overbrugd kan worden is dat een prima oplossing, maar als de situatie aanhoudt ontstaat een structureel probleem, met een litteken als nieuwe status quo, waarvandaan geen weg terug is naar herstel, zelfs als de stressor alsnog geëlimineerd zou worden. Mijn pro-

motor en grote leermeester, de Amsterdamse hematoloog Professor Albert von dem Borne becommentarieerde indertijd mijn keuze om fibrose te gaan onderzoeken negatief door te stellen dat fibrose het minst interessante fenomeen in de (medische) biologie is, aangezien “alles eindigt in een litteken”. Het zij hem vergeven want hij was toen al ernstig ziek en het is jammer dat hij niet meer heeft kunnen meemaken hoe dit onderzoeksveld toch een grote vlucht heeft genomen. Ik zal uitleggen wat onze inzichten en perspectieven zijn.

Naarmate stress sterker is en de schade heftiger, zal meer uitval optreden van cellen en zullen ontstane defecten gerepareerd moeten worden door vervangende cellen. In het simpelste geval zal de naastgelegen cel delen en de vrijgekomen plaats innemen. Een alternatief is dat een lokale stamcel of een stamcel uit het bloed zorgt voor vervanging. In een verder gezonde omgeving zal dit vrijwel ongemerkt succesvol verlopen. Wij repareren voortdurend kleine beschadigingen zonder er erg in te hebben. Ook hier geldt echter dat een context van chronische stress een milieu kan creëren waarin het niet vanzelfsprekend is dat cellen die de leemtes opvullen succesvol langs het juiste pad uitrijpen. In het ongezonde milieu van chronische stress kan het zo zelfs gebeuren dat stamcel-achtige cellen uit het bloed een beschadigd orgaan binnentrekken en daar aangekomen uitrijpen en differentiëren tot cellen die littekenweefsel maken in plaats van bij te dragen aan herstel. Hierbij is het middel soms erger dan de kwaal: de verlittekening van het beschadigde weefsel leidt tot progressief functieverlies van ook primair nog gezonde structuren.

De context is vaak zelfs minstens zo bepalend als de aard van de primaire schade. Of je nou een acute episode van zuurstoftekort doormaakt of een medicament slikt dat giftig is voor de nier, in beide geval-

len zullen cellen doodgaan en de schade zal er identiek uitzien. Maar als datzelfde zuurstoftekort of gif voor schade zorgt in een patiënt met suikerziekte of een andere chronische aandoening kan gemakkelijk fibrose optreden. Zo zijn ook de voor diabetische glomerulopathie karakteristieke Kimmelstiel-Wilson laesies onhandig gerepareerde kleine beschadigingen van bloedvaatjes die op zich vrij onschuldig waren. Een ander, voor de meesten van u vertrouwder voorbeeld is de moeizame genezing van een wondje aan de voet bij suikerziekte.

## 9 *CTGF en Inappropriate Response to Injury*

Professor Ton Rabelink identificeerde tijdens een sabbatical in Zwitserland CTGF als interessant studieobject voor nierziekten en besloot met Professor Jan Weening dat ik mij daaraan, samen met Jan Aten en later Yasuhiko Ito mocht gaan wijden, al tijdens mijn opleiding tot patholoog, in het AMC. Ik ben hen nog steeds dankbaar dat ik ons door de Nierstichting ondersteunde eerste CTGF-project mee mocht nemen om in Utrecht een nieuwe start te maken.

Wij onderzochten en onderzoeken hoe belangrijk CTGF is, nu vooral ook als “omgevingsfactor” in “inappropriate response to injury” en of we die respons zouden kunnen corrigeren via beïnvloeding van CTGF. In reactie op schade kan CTGF geproduceerd worden door vele verschillende cellen in het lichaam, en het hoopt zich op ter plaatse van verlittekening en in het bloed bij bijvoorbeeld diabetes en nierfalen. Op zichzelf doet CTGF namelijk niet zoveel kwaad, maar het kan in veel gevallen een al aanwezige neiging tot littekenvorming te erg versterken, wat onnodig verlies van functie geeft. De vraag is vooral of door CTGF te remmen een beter milieu gecreëerd kan worden waardoor “plastische, flexibele cellen” die in principe nog verschillende differentiatierichtingen zouden kunnen kiezen, gaan bijdragen aan weefselherstel in plaats van de gemakkelijke en op korte termijn veiliger weg van simplificatie en verlittekening te gaan.

Er zijn ongetwijfeld vele belangrijke elementen (of “pathways”) verstoord in het chronische stress milieu dat leidt tot inappropriate response to injury. Maar het interessante feit doet zich voor dat (gelukkig!)

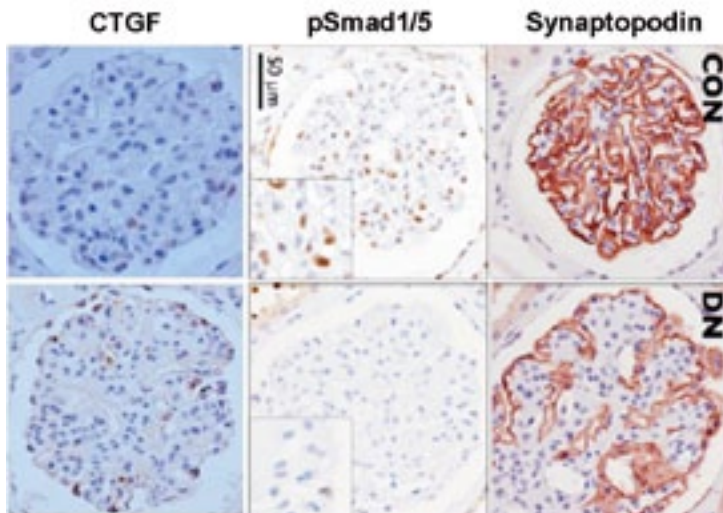
interventie in slechts enkele pathways voldoende kan zijn om aanzienlijke gunstige effecten te bewerkstelligen, tenminste, als je een muis of een rat bent. Wij bestuderen met name CTGF (Connective Tissue Growth Factor) omdat deze factor een modulerend effect heeft op meerdere pathways die bij response to injury betrokken zijn. Al die individuele pathways zijn ook essentieel betrokken bij gezond functioneren van biologische processen en betreffen dus niet alleen fibrose. Dit betekent een risico op bijwerkingen bij therapeutische blokkade van zo'n individueel pathway. Wij verwachten dat corrigerend ingrijpen op het breder modulerende effect van CTGF minder verstorend zal werken op de normale biologie, ofwel: we verwachten minder bijwerkingen van anti-CTGF therapie. De eerste fase-1 en fase-2 studies met anti-CTGF lijken dit te bevestigen.

CTGF heeft een zeer interessante structuur. Het is opgebouwd uit 4 domeinen die geleend zijn van oudere genen, en het zijn allemaal interactiedomeinen met andere eiwitten die een rol spelen in response to injury, zoals IGF, VEGF, TGF $\beta$ , en BMPs (*figuur 2*). Er zijn maar weinig directe interacties van CTGF waargenomen met signalerende receptoren en een specifieke receptor voor CTGF lijkt niet te bestaan. De werking van CTGF berust dan ook voornamelijk op beïnvloeding van andere eiwitten in hun signaleringsactiviteit, waarbij vooral VEGF, TGF $\beta$  en BMP in het oog springen.

We hebben kunnen aantonen dat CTGF een interessante biomarker is in een aantal ziektes waarin fibrose het probleem is, zoals diabetische nefropathie, waar CTGF expressie in glomeruli correleert met verlies van beschermende BMP-signalering en met dedifferentiatie van glomerulaire epitheelcellen<sup>9</sup> (*figuur 3*).



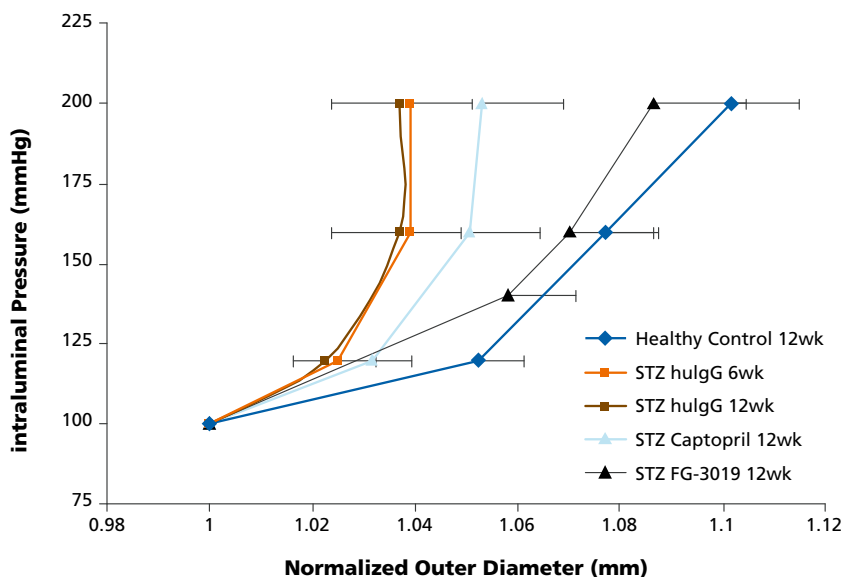
*Figuur 2.*  
 CTGF bestaat uit 4 interactiedomeinen die kunnen binden aan andere eiwitten die een rol spelen in response to injury.



*Figuur 3.*  
 CTGF expressie in glomeruli correleert met verlies van beschermende BMP-signalering en met dedifferentiatie van glomerulaire epitheelcellen in patiënten met diabetische nefropathie.



Zowel met genetische studies als met neutraliserende antistoffen is bovendien aangetoond dat CTGF een pathogenetische rol speelt en mogelijk een geschikte target is voor therapie, hier geïllustreerd aan de hand van genezing van vaatverstijving in diabetische ratten (*figuur 4*), maar ook blijkend uit modellen voor longfibrose, nierfibrose en zelfs bepaalde vormen van kanker.



*Figuur 4.*  
Therapie met anti-CTGF (FG-3019) is in staat vaatstijfheid te genezen in arteriën van diabetische ratten.

## 10 Vooruitblik

Natuurlijk zal ik de “tissue response to injury” lijn voortzetten en verder uitbouwen. Het onderzoek naar condities en factoren die de balans beïnvloeden tussen littekenvorming en regeneratie, met name hoe CTGF signalering beïnvloedt in de TGF $\beta$  superfamily- en wnt pathways, zal daarin voorlopig centraal blijven staan. In patiëntenmateriaal en in nieuwe diermodellen van nierziekten die wij nu opzetten zullen we progressie van verlittekening proberen af te remmen ten gunste van functioneel herstel en dit onderzoek nadrukkelijk doortrekken naar het cardiovasculaire veld. Een zeer interessante ontwikkeling is de samenwerking die ons jonge staflid Tri Nguyen tijdens zijn sabbatical in Seattle opzet met Professor Jeremy Duffield waarin wij onderzoeken of CTGF een “masterswitch” is voor de desastreuze transitie van endotheel-ondersteunende pericyten naar littekenvormende fibroblasten, een concept dat van groot belang kan zijn in hart en nieren, maar ook in andere organen en weefsels.

Bij dit alles zullen we ons onverminderd inzetten voor de ondersteuning van researchlijnen op andere afdelingen zoals vanouds de Nefrologie. Bovendien worden onze contacten met de (Experimentele) Cardiologie en Medische Fysiologie en Longziekten steeds intensiever, met name in de context van het Speerpunt Circulatie, maar ook op het gebied van Regenerative Medicine. Dit zijn zeer inspirerende ontwikkelingen die interessante perspectieven bieden. Juist ook in dit tijdperk van -omics en systems biology kunnen wij vanuit de pathologie een belangrijke bijdrage leveren aan nauwkeurige definitie van modellen, aan selectie, definitie en meer conventionele analyse van relevante

weefselfragmenten en aan vertaling naar toetsbare hypothesen en concepten.

Ook de geweldige samenwerkingen die we hebben buiten het Universitair Medisch Centrum Utrecht zullen wij natuurlijk blijven koesteren, met name die met Amsterdam, Nieuwegein, Nijmegen, Groningen, Leuven, Santiago, en Seattle.

Het is een grote maar vaak lastige uitdaging voor onze afdeling om deze research te ondersteunen. Hier ligt een historische parallel met de bioinformatica die in het begin van de -omics era ook niet meebegroot werd in projectaanvragen. Ik wil er voor pleiten dat u dit in de toekomst meer zult doen en beloof een verrassend rendement.

## *11 Slotwoord*

Vanuit de visie die ik u in deze rede heb gepresenteerd wil ik met deze leerstoel mijn bijdrage vergroten aan de ontwikkeling van dynamische concepten van ziekteleer, die de ziel van de pathologie moeten blijven vormen. Dat wil ik doen op een wijze die bijdraagt aan de ontplooiing van jonge dokters en wetenschappers, door aan hen de schoonheid van de translationele pathologie te laten zien in een stimulerende en veilige omgeving.

## 12 Dankwoord

Het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht dank ik voor het vertrouwen dat ze in mij en mijn vakgebied hebben gesteld.

Ik werk al veertien jaar in dit ziekenhuis en ook daarvoor heb ik veel geleerd in verschillende andere instituten. Onmogelijk kan ik allen noemen wie ik dank verschuldigd ben, maar enkelen wil ik toch persoonlijk noemen.

De hoogleraren en medewerkers van alle afdelingen van het UMC Utrecht waarmee ik heb kunnen en zal samenwerken dank ik voor hun vertrouwen en de vele inspirerende interacties.

Ik dank de professoren The, Limburg en Kallenberg van de Rijksuniversiteit Groningen voor de inspirerende wijze waarop zij mij begeleid hebben bij mijn eerste kennismaking met de wetenschap. Waarde Hauw, Piet en Cees, dank voor de ruimte die jullie mij hebben gegeven en voor de stimulus om verder te gaan op het CLB in Amsterdam. Dank ook voor jullie vertrouwen en tolerantie. Ik weet nu dat ik nog veel meer van jullie had kunnen leren.

De professoren Von dem Borne en Engelfriet, extreme tegenpolen en toch beiden rolmodel. Waarde Paul, jouw toegang tot het CLB dankte je aan een kampioenschap kunstrijden op de schaats. Dank dat jij, groot muziek liefhebber, mij als gemankeerde pianist toch aannam. Je klasse, charisma en toewijding zal ik nooit vergeten. Beste Albert, dat je zo

vroeg bent overleden is een groot verlies. Jij was een intellectuele geweldenaar met een wetenschappelijke creativiteit, visie en vechtlust, die ik bij niemand anders heb gezien. Je blijft voor mij een inspirator.

Collega's uit mijn promotietijd, dank voor de onvergetelijke jaren op de afdeling Immunohematologie van het CLB. Waarde Koert, jij bovenal ook voor je trouwe vriendschap en geduld, nog steeds, vooral "in musicalibus".

Professor Weening, beste Jan, dank voor de opleiding die ik heb gehad op jouw afdeling in het AMC toen je die juist zo geweldig weer had opgebouwd. De promotie van Yasuhiko Ito is een prachtige bekroning op de samenwerking met jou en met Jan Aten.

Professor Van den Tweel, waarde Jan, al zijn wat dingen anders gelopen dan aanvankelijk gedacht, dank dat je me naar Utrecht hebt gehaald! Dat is heel goed geweest, ik ben hier op mijn plek.

Professor Van Diest, waarde Paul, jou kenmerken een ongelofelijke concentratie van energie, loud as well as tacit knowledge, en deels onbewuste intelligentie, waar je je overigens zeer bewust van bent en terecht ook helemaal niet bescheiden over. Dank voor je altijd opbouwende inzet, waarmee je een geweldig elan geeft aan onze afdeling. Het is een voorrecht onder jouw leiding te werken omdat je niet alleen goed kijkt, maar ook luistert. En dan kun je ook nog zingen! Hopelijk ook vanavond weer?

Professor Offerhaus, waarde Johan, dank dat je me vanaf het begin inspireerde met je conceptuele, “Baltimoriaanse” benadering van de pathologie: dat wil ik ook kunnen, nog steeds! Geen fantasieloze “wall-paper matching” of etiketjes plakken aan de hand van saaie regeltjes, maar observaties altijd interpreteren en terugkoppelen in de context van dynamische ziekteprocessen en klinische consequenties. In je onderzoek belichaam je de “Translationele Pathologie” als geen ander en daarmee heb je school gemaakt, al is het niet in Hart en Nieren. Ook de wijsheid waarmee je signaleert en analyseert als het om managementzaken gaat is voorbeeldig.

Collega pathologen, alle medewerkers van de afdeling Pathologie, Irma, Wendy, de niergroep, de cardiovasculaire groep en het PRL, teveel namen om te noemen, allen dank voor jullie hulp en voor de goede sfeer.

Tri, al zoveel jaren help je me geweldig met van alles. Het is een zeer groot voorrecht om met jou zo’n hecht team te vormen. Nu je een jaar in Seattle werkt weet ik opeens wat een tropenjaar is. Ik zie er erg naar uit je terug te zien komen.

Mijn ouders dank ik voor hun liefde en vanzelfsprekende vertrouwen. Mam, daarnaast zijn nog steeds je energie en enorme wilskracht een geweldig voorbeeld. En Pap, wat jammer dat je er niet meer bent. Gelukkig voel ik nog steeds je warme en bescheiden maar zeer waardevolle aanwezigheid.

En tenslotte het belangrijkste, mijn gezin: Lieve Pietia, Isa en Florian, al is ook nog zoveel van mijn tijd en aandacht te opgeslokt door werk, jullie zijn het allerbelangrijkste in mijn leven, mijn basis en mijn inspiratie. Niets is heerlijker dan met jullie te genieten, het maakt eigenlijk niet uit waarvan. Dat gaan we nog heel veel doen.

Lieve Florian en Isa, ik ben zo trots op de persoonlijkheden die jullie nu al zijn. Blijf altijd doen wat bij je hoort, keep it real, dan is het leven goed!

Lieve Pietia, jij bent mijn grote liefde. Dank voor je geduld en steun. Wij maken uiteindelijk overal iets moois van!  
Restecpa!

Ik heb gezegd.



# 13 Referenties

- 1 Honing H, Scherder E, Schwaab D.  
Amuzikaal zijn is de grote uitzondering.  
De Volkskrant, 18 juni 2011.
- 2 Dijksterhuis A, Bos MW, Nordgren LF, van Baaren RB.  
On making the right choice: the deliberation-without-attention effect.  
Science. 2006;311(5763):1005-7.
- 3 Herbert S.  
Bounded Rationality and Organizational Learning.  
Organization Science. 1991;2(1): 125-34.
- 4 Gigerenzer G, Selten R.  
Bounded Rationality. 2002.  
Cambridge: MIT Press. ISBN 0-262-57164-1.
- 5 Vinge V.  
Technological Singularity. 1993.  
Whole Earth Review. Issue: December 10, 1993.
- 6 Van Dijk G.  
Evidence based medicine: meer dan statistiek.  
[Http://knmg.artsennet.nl/Dossiers/Columns](http://knmg.artsennet.nl/Dossiers/Columns). Publicatiedatum: 2 november 2010.
- 7 Kuiper EJ, Van Nieuwenhoven FA, de Smet MD, van Meurs JC, Tanck MW, Oliver N, Klaassen I, Van Noorden CJ, Goldschmeding R, Schlingemann RO.  
The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy.  
PLoS One. 2008 Jul 16;3(7):e2675.
- 8 Morales G, Cabello-Verrugio C, Santander C, Cabrera D, Goldschmeding R, Brandan E.  
CTGF/CCN-2 overexpression can directly induce features of skeletal muscle dystrophy.  
J Pathol. 2011;doi: 10.1002/path.2952.
- 9 Turk T, Leeuwis JW, Gray J, Torti SV, Lyons KM, Nguyen TQ, Goldschmeding R.  
BMP signaling and podocyte markers are decreased in human diabetic nephropathy in association with CTGF overexpression.  
J Histochem Cytochem. 2009 Jul;57(7):623-31.



## *Colofon*

### **Uitgave**

© Universitair Medisch Centrum Utrecht/Universiteit Utrecht; juni 2012

### **Foto cover**

Chris Timmers, Multimedia, Facilitair Bedrijf, UMC Utrecht

### **Opmaak**

Multimedia, Facilitair Bedrijf, UMC Utrecht

### **Druk**

ZuidamUithof Drukkerijen, Houten

### **Oplage**

500

### **UMC Utrecht**

Bezoekadres:

Heidelberglaan 100

3584 CX Utrecht

Postadres:

Afdeling Pathologie H04.312

Postbus 85500

3508 GA Utrecht

Tel 088 75 565 65

E-mail [r.goldschmeding@umcutrecht.nl](mailto:r.goldschmeding@umcutrecht.nl)

**[www.umcutrecht.nl](http://www.umcutrecht.nl)**

Prof.dr. Roel Goldschmeding (1956) werd per 1 maart 2010 benoemd tot hoogleraar Translationele Pathologie in Hart en Nieren aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Hij studeerde Geneeskunde (en korte tijd piano) in Groningen en promoveerde in 1992 aan de Universiteit van Amsterdam onder leiding van prof.dr. A.E.G. Kreuzwendedich von dem Borne op het proefschrift “Target Antigens of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies”. Na een jaar opleiding als arts-assistent Inwendige Geneeskunde in het Rijnland Ziekenhuis te Leiderdorp en drie jaar gewerkt te hebben als stafid op de afdeling Immunoematologie van Sanquin te Amsterdam, volgde hij vanaf 1993 de opleiding tot patholoog in het AMC, eveneens te Amsterdam (opleider prof.dr. J.J. Weening).

In 1997 werd hij stafid van de afdeling Pathologie van het UMC Utrecht. Zijn researchlijn betreft de “inappropriate response to injury” die leidt tot onnodige verlittekening en functieverlies van nieren, hart en bloedvaten, met name bij patiënten met diabetes en chronisch nierfalen. Dit onderzoek valt grotendeels binnen het speerpunt “Gezonde Circulatie”, heeft belangrijke raakvlakken met “Regenerative Medicine” en wordt verricht in nauwe samenwerking met verschillende afdelingen binnen en buiten het UMC Utrecht en met enkele buitenlandse universiteiten en bedrijven. In het kader van deze samenwerkingen verbleef hij voor (mini-)sabbaticals in Erlangen (2004, prof.dr. Kerstin Ammann) en San Francisco (2007 en 2008-2009, FibroGen Inc.).

