

# **Endocrinologie, anderhalve eeuw na Thomas Addison**

*Rede*

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar in de Interne Geneeskunde, in het bijzonder de Endocriene Ziekten,  
aan de Faculteit der Medische Wetenschappen / UMC Sint Radboud  
van de Katholieke Universiteit Nijmegen  
op donderdag 6 december 2001

*door*

dr. A.R.M.M. Hermus

Wapen KUN

Omslag: Eerste afbeelding van de bijnieren (Bartholomeo Eustachius, 1563)

*Mijnheer de Rector Magnificus,*

*Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Deze rede gaat over hormonen. Volgens de klassieke definitie van Starling uit 1905 zijn hormonen chemische boodschappers die vanuit het orgaan waar zij geproduceerd worden via het bloed getransporteerd worden naar het orgaan waar zij hun werking uitoefenen. De endocrinologie omvat de studie van de afgifte en de werking van hormonen en houdt zich tevens bezig met de ziekten die het gevolg zijn van overmatige of onvoldoende hormoonwerking. Over endocriene ziekten zal ik straks spreken.

Eerst wil ik U echter laten zien dat de endocrinologie een vakgebied is met een brede uitstraling, van belang voor vele andere disciplines in de geneeskunde. Ik zal dit doen aan de hand van hormonen waarvoor wij hier in Nijmegen al lang belangstelling hebben, de bijnierschors hormonen cortisol en aldosteron. Cortisol heeft als belangrijkste functie het lichaam te helpen psychische of lichamelijke stress, bijvoorbeeld een flinke longontsteking door binnendringen van een bacterie in de longen, te boven te komen. Bij een longontsteking moet het afweersysteem van het lichaam geactiveerd worden om de binnendringende bacterie te elimineren. Voor deze activatie is cortisol nodig. De bijnieren produceren tijdens een longontsteking dan ook 2 tot 3 maal zoveel cortisol als normaal. Wanneer de bacterie die de longontsteking veroorzaakte overwonnen is, moet het afweersysteem weer afgeremd worden; anders zou het schade aan het lichaam zelf toebrengen. Ook voor deze afremming van het afweersysteem is cortisol nodig. Een van de vele andere functies van cortisol is het op peil houden van de glucosespiegel in het bloed. Cortisol wordt daarom gerekend tot de zogenaamde glucocorticoiden, waartoe ook synthetische bijnierschors hormonen als het bekende prednison behoren. Het hormoon aldosteron zorgt ervoor dat het zoutgehalte van het lichaam op peil blijft en wordt daarom gerekend tot de zogenaamde mineralocorticoiden.

## **De ontdekking van de bijnierschorshormonen**

Ik wil U nu vertellen hoe de bijnierschorshormonen ontdekt zijn. De bijnieren werden in 1563 voor het eerst beschreven door de Romeinse anatoom Bartholomeo Eustachius. Hij noemde ze “glandulae renis incumbentes”, klieren die rusten op de nieren. Hij waagde zich echter niet aan een uitspraak over hun betekenis. Andere onderzoekers speculeerden wel over de functie van de bijnieren. Zo dachten sommigen dat zij uitsluitend dienden om de ruimte tussen de nieren en het middenrif op te vullen. Anderen dachten dat de bijnieren van belang waren om vocht afkomstig van de nabij gelegen grote bloedvaten te absorberen. Riolan merkte op dat de bijnieren vóór de geboorte veel groter waren dan na de geboorte en concludeerde hieruit dat zij waarschijnlijk alleen vóór de geboorte betekenis hadden. Latere onderzoekers als Molinetti en Pozzi vermoedden dat de bijnieren het bloed in de foetale periode afleidden van de nieren en zo voorkwamen dat de foetus urine ging produceren, een fenomeen dat als ongewenst beschouwd werd. Omdat er weinig vooruitgang geboekt werd bij het onderzoek naar de werkelijke functie van de bijnieren schreef de Académie des Sciences in Bordeaux in 1716 een prijsvraag uit onder de titel “Quel est l’usage des glandes surrénales?”. Er werden vele inzendingen ontvangen. Desalniettemin moest de secretaris van de academie in 1718 mededelen dat geen enkele van voldoende niveau was om de prijs te winnen.

Pas met de observaties van Thomas Addison kwam er, na drie eeuwen van weinig productieve speculaties over de functie van de bijnieren, een doorbraak. We zijn dan in het jaar 1855. In dat jaar publiceerde Thomas Addison, verbonden aan het Guy’s Hospital in Londen, zijn monografie “*On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules*”. Hierin beschreef hij “the general languor and debility, remarkable feebleness of the heart’s action, irritability of the stomach, and a peculiar change of color of the skin”, die hij observeerde bij in totaal 11 patiënten met aantasting van de bijnieren door tuberculose, een

ziektebeeld dat sindsdien de ziekte van Addison genoemd wordt. De observaties van Addison brachten Brown-Séguard in 1856 ertoe om bij proefdieren de bijniere weg te nemen. Het onderzoek van Brown-Séguard, gevolgd door dat van anderen, leidde tot de conclusie dat de bijniere essentieel zijn om in leven te blijven.

Een volgende belangrijke stap werd tegen het einde van de negentiende eeuw gezet door de befaamde Amerikaanse clinicus Sir William Osler. Hij trachtte patiënten met de ziekte van Addison te behandelen met extracten van verse varkensbijniere. Deze extracten brachten soms tijdelijk verbetering. Per keer konden echter slechts kleine hoeveelheden zonder gevaar toegediend worden, waarschijnlijk omdat de extracten behalve bijnierschorshormonen ook aanzienlijke hoeveelheden van het bijniermerghormoon adrenaline bevatten. Uitzicht op een blijvende verbetering voor patiënten met de ziekte van Addison kwam er pas omstreeks 1930 toen een aantal onderzoeksgroepen onafhankelijk van elkaar in staat bleek om bijnierextracten te maken die minder adrenaline bevatten. Deze extracten konden proefdieren waarvan de bijniere verwijderd waren langdurig in leven houden.

In 1937 slaagde de Amerikaan Kendall er als eerste in om uit bijnierextracten een verbinding met biologische activiteit te isoleren, compound E of cortison genaamd. Later volgde de opheldering van de structuur van een hele reeks bijnierschorshormonen en hun voorlopers. Alle bijnierschorshormonen, waaronder cortisol en aldosteron, bleken een zogenaamde steroidstructuur te hebben, afgeleid van cholesterol.

In 1949 kwam er voldoende cortison beschikbaar om patiënten met de ziekte van Addison te kunnen behandelen. Deze patiënten waren nu voor het eerst niet langer ten dode opgeschreven. In datzelfde jaar viel het Hench, een collega van Kendall, op dat de ziekte-activiteit van reumatoïde artritis af kan nemen in de zwangerschap en tijdens geelzucht. Hij concludeerde hieruit dat reumatoïde artritis waarschijnlijk een stofwisselingsziekte was en

besloot om patiënten met deze ziekte te gaan behandelen met hoge doses cortison. De resultaten waren verbluffend. In 1949 meldden Hench en medewerkers in de Mayo Clinics Proceedings: "... In each of the fourteen patients ... Within a few days there was marked reduction of stiffness of muscles and joints, lessening of articular aching or pain on motion and tenderness, and significant improvement of articular and muscular function". Terecht ontvingen Hench en Kendall samen met de Zwitser Reichstein in 1950 de Nobelprijs voor hun werk met betrekking tot bijnierschorschormonen.

## **Endocrinologie: een vakgebied met een brede uitstraling**

### *Fundamenteel onderzoek in de endocrinologie leidt vaak tot doorbraken in de behandeling van niet-endocriene aandoeningen*

Waarom heb ik U het verhaal van de ontdekking van de bijnierschorschormonen verteld? Ik heb dit gedaan omdat het exemplarisch is voor het wetenschapsgebied endocrinologie. De ontdekking van de bijnierschorschormonen veroorzaakte niet alleen een revolutie in de behandeling van patiënten met de ziekte van Addison, maar ook in die van patiënten met reumatische aandoeningen en vele andere ziekten. En zonder de beschikbaarheid van bijnierschorschormonen was ook de transplantatiegeneeskunde niet tot ontwikkeling gekomen. Dit is typisch voor het fundamentele endocrinologische onderzoek; het leidt niet alleen vaak tot verbeteringen in de therapie van endocriene ziekten zelf, maar ook regelmatig tot doorbraken in de behandeling van niet-endocriene aandoeningen.

Zijn de thans beschikbare bijnierschorschormonen nu ideale geneesmiddelen? Dat is geenszins het geval. Het belangrijkste probleem is dat ze niet selectief werken. Cortisol en ook synthetische glucocorticoïden als prednison hebben invloed op vrijwel elk weefsel in het lichaam. Bij patiënten met reumatoïde arthritis heeft toediening van hoge doses glucocorticoïden daarom niet alleen een gunstig effect, vermindering van de

gewrichtsontsteking, maar ook bijwerkingen, bijvoorbeeld een dik gezicht, botontkalking en spierzwakte. Deze bijwerkingen lijken erg op de symptomen van patiënten bij wie de eigen bijnierschors teveel cortisol produceert, een ziektebeeld dat in 1912, lang voor de ontdekking van cortisol, beschreven werd door de Amerikaanse neurochirurg Harvey Cushing. Er is daarom grote behoefte aan glucocorticoïden met een meer weefselspecifiek effect, met name glucocorticoïden die wel een ontstekingsremmend effect hebben, maar geen nadelige effecten op bot en spieren. De ontwikkeling van dergelijke weefselspecifieke glucocorticoïden is echter alleen mogelijk wanneer we precies begrijpen hoe glucocorticoïden op moleculair niveau werken.

Wat weten we daar op dit moment van? Glucocorticoïden en andere steroidhormonen binden zich in de cel aan specifieke eiwitten, receptoren genaamd. Deze receptoren voor steroidhormonen oefenen in de kern van de cel hun werking uit. We noemen ze daarom kernreceptoren of nucleaire receptoren. Na binding van het hormoon aan de receptor bindt het hormoon-receptorcomplex zich in de kern van de cel aan het erfelijke materiaal, het DNA. Na het tot stand komen van deze binding treedt activatie van de expressie van bepaalde genen op, terwijl de expressie van andere genen juist onderdrukt wordt.

In de laatste 5 jaren is duidelijk geworden dat de werking van steroidhormonen veel ingewikkelder is dan zojuist geschetst. Voor de binding van het hormoon-receptorcomplex aan het DNA en de daaropvolgende beïnvloeding van de genexpressie is het noodzakelijk dat het hormoon-receptorcomplex beladen wordt met zogenaamde co-activatoren en ontgaan wordt van zogenaamde co-repressoren.<sup>1</sup> Alleen al van de co-activatoren van steroidhormonen zijn er thans een twintigtal gekarakteriseerd. Recent is ontdekt dat er sterke verschillen tussen weefsels bestaan in de soort en de concentratie van co-activatoren. Het is zeer wel mogelijk dat deze ontdekking uiteindelijk zal leiden tot het ontwikkelen van weefselspecifieke

glucocorticoïden, dat wil zeggen geneesmiddelen die glucocorticoïdreceptoren in sommige weefsels wel en in andere weefsels niet kunnen activeren.

Ook aan de ontwikkeling van selectieve modulatoren van andere steroïdhormoonreceptoren wordt door de farmaceutische industrie hard gewerkt. Zo is men bezig met de ontwikkeling van selectieve modulatoren van de receptor voor het mannelijke hormoon testosteron die, in tegenstelling tot de thans beschikbare preparaten, niet leiden tot prostaatvergroting. Van de weefselspecifieke modulatoren van de receptor voor het vrouwelijk hormoon oestradiol is de eerste, raloxifene genaamd, reeds op de markt. Deze zogenaamde selectieve oestrogenreceptor-modulatoren kunnen de oestradiolreceptor in het bot en de bloedvaten stimuleren, maar blokkeren juist het effect van oestradiol in baarmoederslijmvlies en borstklier.<sup>2</sup> De eerste resultaten van klinisch onderzoek naar de preventie van borstkanker door raloxifene zijn veelbelovend.<sup>3</sup> U ziet dat fundamenteel endocrinologisch onderzoek ook in de huidige tijd tot doorbraken in de preventie en behandeling van niet-endocriene aandoeningen leidt, in het geval van de selectieve oestrogenreceptor-modulatoren in de oncologie.

***Fundamenteel onderzoek in de endocrinologie leidt vaak tot nieuwe impulsen in het onderzoek binnen andere wetenschapsgebieden***

Fundamenteel endocrinologisch onderzoek leidt vaak tot echt nieuwe impulsen in het onderzoek binnen andere wetenschapsgebieden. Ik wil U dit illustreren aan de hand van het onderzoek naar nucleaire receptoren.

In de jaren tachtig werd door een aantal endocrinologische onderzoeksgroepen de basevolgorde van het DNA coderend voor de receptoren voor steroïdhormonen opgehelderd. Daarna bleek dat het menselijke DNA de codes bevat niet voor slechts een handvol, maar



voor enkele tientallen kernreceptoren. Het humane genoomproject heeft geleerd dat het er precies 48 zijn.

Van de helft van de nieuw ontdekte kernreceptoren is de functie nog onbekend. We noemen zulke receptoren weesreceptoren of orphan receptors.<sup>4</sup> Door de farmaceutische industrie wordt veel onderzoek gedaan naar deze weesreceptoren. Deze belangstelling is begrijpelijk. Immers, het merendeel van de huidige geneesmiddelen grijpt aan op receptoren. Opheldering van de functies van de weesreceptoren zal daarom zeker leiden tot ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

Van de andere helft van de kernreceptoren is de functie inmiddels opgehelderd of is de stof die zich aan de receptor bindt bekend. Sommige van deze nieuw ontdekte receptoren zijn vóór de geboorte van belang voor de ontwikkeling van organen als de hersenen, het hart, de bloedvaten en ook de bijniere. Andere receptoren hebben te doen met cholesterol.<sup>5</sup> De zogenaamde LXR-receptor zorgt ervoor dat een overmaat via de voeding opgenomen cholesterol opgeruimd wordt, en de zogenaamde FXR-receptor speelt een rol bij het galzuurmetabolisme. Weer andere van deze receptoren, zoals de PXR- en de CAR-receptor zijn van belang voor het opruimen van lichaamsvreemde stoffen zoals voedselbestanddelen en geneesmiddelen. Alleen al via de PXR-receptor wordt 50% van alle medicijnen afgebroken.

Tot de nieuwe kernreceptoren, waarover inmiddels meer bekend is geworden, behoren ook de zogenaamde PPAR-receptoren.<sup>6,7</sup> Waarschijnlijk worden de PPAR-receptoren geactiveerd door binding van vetzuren en vetzuurmetabolieten. De functie van de PPAR $\alpha$ -receptor is nog grotendeels onbekend. De PPAR $\gamma$ -receptor speelt een belangrijke rol bij de differentiatie van vetcellen en bij de vorming van macrofagen uit monocytten. Verder speelt hij waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van atherosclerose en mogelijk ook van kwaadaardige aandoeningen.

De PPAR $\alpha$ -receptor blijkt het aangrijpingspunt te zijn voor een belangrijke klasse van lipidenverlagende geneesmiddelen, de fibraten, en de PPAR $\gamma$ -receptor is het aangrijpingspunt voor de thiazolidinedionen, een nieuwe klasse geneesmiddelen, die bij patiënten met type 2 diabetes mellitus de verminderde gevoeligheid voor het hormoon insuline verbetert.

Hoe activatie van de PPAR $\gamma$ -receptor de gevoeligheid voor het hormoon insuline verhoogt, is overigens nog grotendeels onbekend. Met name is het niet duidelijk hoe activatie van deze receptor, die zich voornamelijk in de vetcel bevindt, de gevoeligheid voor insuline in spier- en leverweefsel kan beïnvloeden. Nu weten we sinds de ontdekking in 1994 van leptine, dat de vetcel hormonen produceert. Leptine is een hormoon dat de communicatie tussen vetcel en hersenen verzorgt. Het is van groot belang voor de energiehuishouding van het lichaam. Recent zijn er aanwijzingen gevonden dat activatie van de PPAR $\gamma$ -receptor niet alleen de expressie van leptine in de vetcel beïnvloedt, maar ook die van adiponectine, een ander recent ontdekt vetcelhormoon.<sup>8,9</sup> Gedacht wordt dat activatie van de PPAR $\gamma$ -receptor in de vetcel de afgifte van leptine naar de bloedbaan remt en die van adiponectine stimuleert. Met name door een verhoging van de concentratie van adiponectine zou de gevoeligheid van lever- en spierweefsel voor insuline toenemen.

Honderd jaar na de isolatie van het eerste hormoon, adrenaline, worden er dus nog steeds nieuwe hormonen ontdekt en het voorbeeld van de tot voor kort volkomen oninteressante vetcel, waarvan men dacht dat hij alleen diende voor de opslag van vet, toont aan dat de opvatting dat hormonen alleen in de traditionele endocriene klieren geproduceerd worden onjuist is.

### ***Hormonale ontregelingen bij niet-endocriene aandoeningen***

Het onderzoek naar steroïdhormoonreceptoren heeft dus belangrijke spin-off gehad voor het onderzoek in vakgebieden als bijvoorbeeld farmacologie, toxicologie, ontwikkelingsbiologie

en neurologie. Maar de endocrinologie heeft ook op andere manieren een brede uitstraling. Immers, bij vele niet-endocriene aandoeningen spelen hormonale ontregelingen een belangrijke rol. Een goed voorbeeld is het ziektebeeld hartfalen, ofwel *decompensatio cordis*. Bij dit ziektebeeld, dat in onze vergrijzende samenleving steeds meer voorkomt, is sprake van een verminderde pompfunctie van het hart.

Bij hartfalen is de activiteit van twee hormoonsystemen, het sympathicus-bijniermerg systeem en het renine-angiotensine-aldosteron systeem sterk verhoogd. In principe is activatie van deze systemen nuttig voor het lichaam, maar sterke activatie is juist ongunstig. Dit laatste is bij langdurig bestaande *decompensatio cordis* het geval. De levensverwachting van patiënten met *decompensatio cordis* kan verbeterd worden door afremmen van de activiteit van een of beide hormoonsystemen met behulp van respectievelijk beta-blokkers en angiotensin-converting enzyme remmers ofwel ACE-remmers.

Recent is uit de zogenaamde RALES-trial duidelijk geworden dat bij patiënten met *decompensatio cordis* die behandeld worden met ACE-remmers, de kans om te overlijden met 30% vermindert door het innemen van een lage dosis van het medicament spironolacton, een remmer van de werking van aldosteron.<sup>10</sup> ACE-remmers verlagen de concentratie van angiotensine II in het bloed aanzienlijk. Tijdens behandeling met ACE-remmers blijft de concentratie van aldosteron in het bloed echter hoog. Uit proefdieronderzoek is gebleken dat toediening van aldosteron in combinatie met extra zout bindweefselvorming in het hart en in de bloedvaatwand veroorzaakt.<sup>11</sup> Waarschijnlijk voorkomt toediening van spironolacton bij patiënten met *decompensatio cordis* de bindweefselvorming die optreedt in het hart en in de bloedvaatwand ten gevolge van hoge concentraties aldosteron in het bloed. Het is fascinerend dat dit effect van aldosteron reeds meer dan 50 jaar geleden door de befaamde stressonderzoeker Selye gepostuleerd is. In zijn opinie was aldosteron namelijk een hormoon dat van belang was om te overleven bij groot bloedverlies ten gevolge van beschadiging van

de weefsels. Aldosteron zorgt er enerzijds voor dat de nieren water en zout vast houden zodat de bloeddruk op peil blijft, anderzijds is aldosteron in staat om door het induceren van bindweefselvorming de kapotte weefsels te repareren, zodat de bloeding stopt.

## **Diagnostiek en therapie van endocriene ziekten anno 2001**

*Dames en Heren,*

Endocriene ziekten vormen binnen de Interne Geneeskunde een belangrijke groep aandoeningen. Uit de eerste resultaten van het project producttypering van de Nederlandse Internisten Vereeniging, de NIV, blijkt dat bijna een derde van alle zogenaamde diagnose-behandelcombinaties in de perifere internistische praktijk onder de hoofdgroep endocrinologie valt. Na mijn beschouwingen over het belang van de endocrinologie voor andere disciplines binnen de geneeskunde is het daarom nu de hoogste tijd om nog enkele opmerkingen over de diagnostiek en therapie van de endocriene ziekten zelf te maken.

### ***Diagnostiek van endocriene ziekten***

Allereerst iets over de diagnostiek van endocriene ziekten. Tot 1960 was het diagnostiseren van een endocriene ziekte een hels karwei, waarbij gebruik gemaakt moest worden van indirecte, meestal zeer bewerkelijke methoden. De uitvinding van de radio-immunoassay door Yalow en Berson in 1960 bracht hierin een radicale verandering. Sinds die tijd is het mogelijk zeer geringe hoeveelheden van hormonen in bloed op uiterst nauwkeurige wijze te meten, een technische doorbraak, die in 1977 beloond werd met de Nobelprijs.

Tot voor kort duurde het nog dagen tot weken voordat een uitslag van een hormoonbepaling beschikbaar was. Heden ten dage gaat dat een stuk sneller. Sinds de

invoering van immuno-assay automaten, die thans in meer dan 100 ziekenhuizen in Nederland aanwezig zijn, kan de uitslag van een eiwithormoonbepaling in het bloed binnen enkele minuten bekend zijn en dat met een capaciteit van meer dan 200 monsters per uur, 24 uur per dag en 7 dagen per week. Een nadeel van de invoering van de immuno-assay automaten is wel dat de ziekenhuislaboratoria geheel afhankelijk zijn geworden van de leveranciers van dergelijke apparatuur. Deze hebben de neiging nogal eens van reagentia te veranderen, hetgeen nadelig is voor de stabiliteit van de bepalingen.

Hoe is het gesteld met de kwaliteit van hormoonbepalingen op immuno-assay automaten? De kwaliteit van geautomatiseerde eiwithormoonbepalingen is acceptabel. Echter, geautomatiseerde steroïdhormoonbepalingen zijn beduidend slechter dan handmatige bepalingen. Toch is men in de Nederlandse ziekenhuizen in de afgelopen 10 jaar massaal overgestapt van handmatige naar geautomatiseerde bepalingen van steroïdhormonen. Dit heeft ertoe geleid dat de kwaliteit van steroïdhormoonbepalingen in Nederland de afgelopen 10 jaar aanzienlijk is afgenomen.<sup>12,13</sup> Dat geldt onder andere voor de bepaling van het vrouwelijke hormoon oestradiol en het mannelijke hormoon testosteron. Geautomatiseerde oestradiolbepalingen zijn eigenlijk alleen te gebruiken voor metingen bij premenopauzale vrouwen en geautomatiseerde testosteronbepalingen alleen voor metingen bij volwassen mannen. Voor andere categorieën patiënten zijn handmatige bepalingen noodzakelijk. Kwaliteit dient te prevaleren boven budgettaire en logistieke overwegingen.

### ***Medicamenteuze therapie van endocriene ziekten***

Dan de medicamenteuze therapie van endocriene ziekten. Deze is anno 2001 nog niet perfect. Keren wij terug naar de ziekte van Addison. Patiënten met de ziekte van Addison zijn sinds het beschikbaar komen van cortison gelukkig niet langer ten dode opgeschreven. Echter, velen van hen – de vertegenwoordigers van de patiëntenverenigingen, wier aanwezigheid ik

vandaag zeer op prijs stel, weten dat maar al te goed – houden hun leven lang moeheidsklachten. Dat is ook niet verwonderlijk. Het is immers onmogelijk om de natuurlijke afgifte van cortisol, die zich van minuut tot minuut aanpast aan veranderende omstandigheden na te bootsen door enkele malen per dag een tabletje cortison in te nemen.

Gelukkig zijn in de laatste jaren veel nieuwe, helaas vaak ook dure medicamenten voor behandeling van endocriene ziekten beschikbaar gekomen, vooral dankzij de recombinant DNA-techniek. Met deze techniek is het mogelijk eiwithormonen in grote hoeveelheden te produceren, bijvoorbeeld groeihormoon voor de behandeling van groeihormoondeficiëntie en bijnierschors hormoon voor de behandeling van osteoporose. Ook is thans een aantal agonisten en antagonist van eiwithormonen beschikbaar. Voor behandeling van acromegalie beschikken wij bijvoorbeeld tegenwoordig over het somatostatine-analoog octreotide, dat de groeihormoonproductie door de hypofyse afremt, en binnenkort komt een zeer effectieve groeihormoonantagonist op de markt. En de ontwikkelingen gaan door. De eerste resultaten van het modificeren van menselijke stamcellen tot insulineproducerende cellen zijn zeer hoopgevend.<sup>14</sup> Het is derhalve niet onwaarschijnlijk dat in de toekomst met deze nieuwe techniek ook andere hormoonproducerende cellen gemaakt kunnen worden.

Aan het onderzoek naar medicamenteuze therapieën van endocriene ziekten hopen wij natuurlijk ook in de komende jaren een bijdrage te leveren. Het is mijn intentie om dit in samenwerking met andere internist-endocrinologen in onze regio te doen, aansluitend bij onze onderzoekslijn over de pathogenese en behandeling van nodulaire schildklierziekten.<sup>15</sup> Op dit gebied loopt reeds onderzoek naar de waarde van toediening van recombinant humaan TSH bij patiënten die met radioactief jodium behandeld worden voor een nodulair struma, gecoördineerd door collega Huysmans in Eindhoven. En binnenkort hopen wij in regionaal en

landelijk verband uit te gaan zoeken of het zin heeft patiënten met subklinische hyperthyreoïdie te behandelen.

### *Chirurgische therapie van endocriene ziekten*

Ook in de chirurgische behandeling van endocriene ziekten wordt verdere vooruitgang geboekt. Wij verwachten in ons eigen ziekenhuis een belangrijke impuls voor de endocriene chirurgie door de oprichting van een Centrum voor Minimaal Invasieve Therapie onder leiding van de hoogleraren Bleichrodt en Grotenhuis. Endocriene tumoren zijn immers bij uitstek geschikt voor chirurgische behandeling middels minimaal invasieve technieken. Het is momenteel al mogelijk om de meeste bijnier tumoren endoscopisch, dat wil zeggen via een kijkoperatie, te verwijderen, zelfs phaeochromocytomen. De chirurgische behandeling van hyperparathyreoïdie is de laatste jaren geëvolueerd van een uitgebreide, dubbelzijdige halsexploratie tot een enkelzijdige ingreep middels een klein sneetje. Deze kleine ingreep kan in de toekomst waarschijnlijk zelfs in dagbehandeling gebeuren. Het resultaat van bijschildklieroperaties wordt tegenwoordig al op de operatiekamer, terwijl de patiënt nog onder narcose is, beoordeeld middels zogenaamde “snelle PTH-bepalingen”. Het zal U niet verbazen dat de resultaten van endoscopische en andere minimaal invasieve operaties sterk afhankelijk zijn van de ervaring van de chirurg. Patiënten met endocriene tumoren hebben daarom recht op verwijzing naar een centrum waar ruime ervaring bestaat met deze geavanceerde technieken.

Ook in de hypofysechirurgie zijn kijkoperaties sterk in opkomst, onder andere dankzij pionierswerk van professor Grotenhuis, hier in Nijmegen. Ook in de hypofysechirurgie geldt “Oefening baart kunst”. Recente onderzoeksgegevens uit Engeland leren dat voldoende ervaring, zowel in conventionele als in endoscopische hypofysechirurgie, pas bereikt wordt wanneer het adherentiegebied voor een centrum voor hypofysechirurgie uit minimaal 5

miljoen mensen bestaat.<sup>16,17</sup> Het is inacceptabel dat hypofyse-operaties bij patiënten met acromegalie of de ziekte van Cushing thans in meer dan 10 centra in Nederland uitgevoerd worden. De hypofysechirurgie, in ieder geval voor patiënten met endocrien actieve tumoren, zou in Nederland in 3 tot 4 centra geconcentreerd moeten worden, zodat elke patiënt verzekerd is van een chirurg met de benodigde ervaring.



## Tot slot

*Mijnheer de Rector Magnificus,*

*Dames en Heren,*

Gaarne wil ik aan het slot van mijn rede enkele woorden van dank en enkele persoonlijke woorden uitspreken.

*Leden van het Stichtingsbestuur en het College van Bestuur van de Katholieke Universiteit*

*Nijmegen; Leden van de Raad van Bestuur van het UMC Sint Radboud,*

Ik dank U dat U mij als hoogleraar aan deze universiteit heeft benoemd.

*Hooggeleerde Koene, beste Rob; Hooggeleerde Van Herwaarden, beste Kees,*

In U beiden wil ik graag het vorige en het huidige bestuur van het Cluster Inwendige Specialismen bedanken voor Uw vertrouwen in de kwaliteiten van onze afdeling. Ik hoop Uw vertrouwen waar te maken en zal mij graag inspannen voor het handhaven van de collegiale sfeer die ons cluster zo kenmerkt.

*Hooggeleerde Kloppenborg, beste Piet,*

Ik prijs mij gelukkig zo'n markant man als leermeester in de endocrinologie gehad te hebben. In de 14 jaren dat ik onder je mocht werken heb ik veel waardering gekregen voor je grote inzet in patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek. Ik zal hard moeten werken om je prestaties te evenaren. Dank voor het samen met Theo Benraad scheppen van een infrastructuur die het mij, samen met Fred Sweep, mogelijk maakte om succesvol onderzoek te doen in de periode dat ik als KNAW-onderzoeker aangesteld was.

*Hooggeleerde Benraad, beste Theo,*

Endocrinologisch onderzoek is niet mogelijk zonder een goed laboratorium, dat heb ik van jou geleerd. Ik hoop dat het uit mijn rede duidelijk is dat de kwaliteit van laboratoriumbepalingen ook hoog in mijn vaandel staat.

*Hooggeleerde Smals, beste Ton,*

Sinds jouw emeritaat is het een stuk saaier geworden op onze afdeling. Ook van jou heb ik veel geleerd. Ik wil je echter vooral danken voor de ruimte die je me gaf om in de periode 1996–2000 alvast een start te maken met de nieuwe opzet van onze afdeling.

*Hooggeleerde Van der Meer, beste Jos,*

Endocrinologie is van alle afdelingen binnen ons cluster de afdeling die het meest verwant is aan de Algemeen Interne Geneeskunde. Ik dank je voor je steun en hoop de goede contacten met jou en met je stafleden, met name Jacques Lenders en de leden van de diabetesgroep, in het bijzonder Jos Lutterman, Cees Tack en Lammy Elving, voort te zetten.

*Zeergeleerde Pieters, beste Gerlach; Zeergeleerde Den Heyer, beste Martin*

Samen zullen wij in de komende jaren de afdeling Endocriene Ziekten verder vorm geven. Ik heb daar alle vertrouwen in, want wij hebben kwaliteiten die elkaar goed aanvullen en gelukkig worden we bijgestaan door Wil, die al zovele jaren op voortreffelijke wijze leiding geeft aan ons secretariaat, en door Lennie en Mieke, onze andere uitstekende secretaresses. Gerlach, veel succes bij je belangrijke werk binnen het onderwijs in de tandheelkunde; Martin, veel succes met je onderzoek. Ik ben blij dat het homocysteïne-onderzoek met jouw komst naar onze afdeling weer terug is op de plaats waar het destijds in ons ziekenhuis begonnen is.

*Zeergeleerde Sweep, beste Fred,*

Sinds jouw komst naar Nijmegen in 1989 werken wij intensief en in een bijzonder vriendschappelijke sfeer samen. Dank voor alle ondersteuning die jullie afdeling biedt aan ons onderzoek. Ik hoop dat wij, nu onze afdelingen in een rustiger vaarwater komen, meer tijd zullen krijgen voor onder andere het onderzoek naar gestoorde insulinerwerking, dat wij enkele jaren geleden samen begonnen zijn. Ik verwacht dat dit onderzoek, en ook ons homocysteïne-onderzoek, goed zal passen binnen het in ons ziekenhuis in oprichting zijnde Topcentrum voor Genetische en Metabole Aandoeningen.

*Zeergeleerde Otten, beste Barto; Zeergeleerde Noordam, beste Kees,*

De samenwerking tussen onze afdeling en de afdeling kinderendocrinologie is intens en plezierig en heeft in de laatste jaren twee promotie-onderzoeken opgeleverd. Ik hoop dat wij onze fascinatie voor de endocrinologie in het algemeen en de bijnier in het bijzonder nog lang met jullie kunnen delen.

*Hooggeleerde Braat, beste Didi; Hooggeleerde Corstens, beste Frans; Hooggeleerde Grotenhuis, beste André; Hooggeleerde Bleichrodt, beste Rob; Zeergeleerde Verhofstad, beste Albert; Zeergeleerde Strijk, beste Simon; Hooggeleerde Verbeek, beste André,*

Ik dank jullie voor de plezierige samenwerking die wij met jullie afdelingen hebben.

*Medewerkers verpleegafdeling E30 en interne polikliniek,*

In de afgelopen maanden heb ik nog eens persoonlijk kunnen waarnemen, weliswaar in een ander ziekenhuis, wat een mooi beroep jullie hebben. Het is jammer dat dit in de huidige maatschappij onvoldoende gewaardeerd wordt, maar dat verandert wel weer. Houdt U intussen vooral de handen aan het bed.

*Dames en Heren studenten geneeskunde en biomedische wetenschappen,*

De afdeling Endocriene Ziekten is in het verleden met topdocenten als Kloppenborg en Smals altijd onderwijs-minded geweest. Ik zal mij er voor inspannen om U uitdagend onderwijs te blijven bieden, want ook voor U is de endocrinologie een vakgebied met een brede uitstraling. Bestuderen van de endocriene regelmechanismen helpt U om strikt logisch te leren denken.

*Beste vader,*

*Beste schoonouders,*

Dat ik hier sta is in belangrijke mate aan jullie te danken. Dank voor jullie niet aflatende zorg, steun en belangstelling. Ook mijn moeder wil ik graag bedanken. Ik betreur het zeer dat zij deze dag niet meer mee kan maken. Aan haar draag ik deze rede op.

*Lieve Dyde,*

Wat is mooier dan bij thuiskomst verwelkomd te worden door jou met onze kleine Charles op je arm, beiden breed glimlachend. Dank voor alles.

Ik heb gezegd.

## Literatuur

1. McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev* 1999;20:321-344.
2. Cosman F, Lindsay R. Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum. *Endocr Rev* 1999;20:418-434.
3. Jordan VC, Morrow M. Tamoxifen, raloxifene, and the prevention of breast cancer. *Endocr Rev* 1999;20:253-278.
4. Giguère V. Orphan nuclear receptors: from gene to function. *Endocr Rev* 1999;20:689-725.
5. Kliewer SA, Lehmann JM, Willson TM. Orphan nuclear receptors: shifting endocrinology into reverse. *Science* 1999;284:757-760.
6. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999;20:649-688.
7. Kersten S, Desvergne B, Wahli W. Roles of PPARs in health and disease. *Nature* 2000;405:421-424.
8. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Medicine* 2001;7:941-946.
9. Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine* 2001;7:947-953.
10. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
11. Weber KT. Mechanisms of disease: Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1689-1697.

12. Thijssen JHH. Bepalingen van geslachtshormonen in bloed anno 2000: juistheid en standaardisatie. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000;25:346-351.
13. Lentjes E. KC + automaten: automatisch kwaliteit? *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000;25:351-353.
14. Soria B, Skoudy A, Martin F. From stem cells to beta cells: new strategies in cell therapy of diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44:407-415.
15. Hermus AR, Huysmans DA. Treatment of benign nodular thyroid disease. *N Engl J Med* 1998;338:1438-1447.
16. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, et al. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol* 1999;50:561-567.
17. Clayton R. How many surgeons to operate on acromegalic patients? *Clin Endocrinol* 1999;50:557-559.