

Wetenschap is topsport



# Wetenschap is topsport

*Rede*

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
Kindergeneeskunde, in het bijzonder Kinder Maag-, Darm- en Leverziekten,  
aan de Universiteit van Amsterdam op woensdag 28 maart 2012

door

Marc Benninga

The logo for Vossiuspers UVA features a large, stylized, black letter 'V' on the left. To its right, the words 'OSSIUSPERS UVA' are written in a smaller, black, all-caps serif font.

VOSSIUSPERS UVA

Vossiuspers UvA is een imprint van Amsterdam University Press.  
Deze uitgave is totstandgekomen onder auspiciën van de Universiteit van Amsterdam.

Dit is oratie 432, verschenen in de oratiereeks van de Universiteit van Amsterdam.

Omslag: Crasborn BNO, Valkenburg a/d Geul  
Opmaak: JAPES, Amsterdam

ISBN 978 90 5629 709 1  
e-ISBN 978 90 4851 738 1  
e-ISBN 978 90 4851 739 8 (ePub)

© Vossiuspers UvA, Amsterdam, 2012

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16B Auteurswet 1912 j° het Besluit van 20 juni 1974, St.b. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, St.b. 471 en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen). Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

*Meneer de Rector Magnificus,  
Hoogleraren van de Universiteit van Amsterdam en van de zusterfaculteiten,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

## **Wetenschap en topsport**

Het is begin jaren negentig, en een van de grootste hockeyers die deze planeet ooit gekend heeft, neemt na een periode van vijftien jaar afscheid van de topsport. Deze periode kende vele hoogte- en slechts enkele dieptepunten; zo brak ik mijn linker kuitbeen tijdens een strafcorner, had de strafcornerspecialist slechts oog voor de stilliggende bal en niet voor mijn linkerbeen, scheurde ik na negen minuten spelen mijn kniebanden en meniscus tijdens de vierde wedstrijd van de Olympische Spelen in 1988, en dat terwijl ik voor het eerst sinds lange tijd eens in de basis mocht beginnen, en brak ik in mijn laatste officiële wedstrijd voor Bloemendaal mijn linkerhand tijdens de halve finale van de Europacup voor clubteams, waarbij niemand overigens merkte dat ik het veld had verlaten en naar de EHBO van het VU medisch centrum was vertrokken. Mijn grote geluk was dat ik de sport kon en mocht combineren met studeren.

In de huidige tijd zijn duurbetaalde trainers die werkzaam zijn in de amateursporten, zoals roeien, atletiek en hockey, deze combinatie van studie en sport bijna uit het oog verloren. Nog frequentere en intensievere trainingstages moeten leiden tot gouden medailles en laten voor topsporters nog maar weinig ruimte over om zich ook op ander gebied te ontwikkelen. Natuurlijk, een enkeling van de huidige tophockeyers heeft het geluk meer te verdienen dan een hoogleraar kinder maag-, darm- en leverziekten (MDL), maar vele atleten hebben weinig maatschappelijk perspectief wanneer hun sportcarrière ten einde is gekomen. Topsportbonden van amateursporten, maar ook bonden van professionele sporten, zouden verplicht gesteld moeten worden niet alleen voor goud te gaan, maar ook de verantwoordelijkheid op zich te nemen om hun atleten goed aan de maatschappij af te leveren nadat zij gestopt zijn, of wanneer zij door blessures eerder hebben moeten afhaken.

Het onlangs gepresenteerde plan van NOC/NSF, waarin men stelt dat een sporter ten minste 30 uur per week moet trainen voordat hij/zij voor subsidie in aanmerking komt, zou aangevuld moeten worden met een passage dat de

sporter de kans krijgt om zich tijdens zijn of haar actieve periode maatschappelijk te ontwikkelen, zodat na deze intensieve tijd een nieuwe carrière gegarandeerd is.

Tijdens mijn actieve sportperiode leerde ik gedisciplineerd te studeren en trainen, leerde ik omgaan met stress, omgaan met de soms onbegrijpelijke keuzes van trainers – ik viel wel eens buiten de selectie –, maakte ik groepsprocessen mee tijdens winst maar ook tijdens verlies en ondervond ik op welke wijze leiding aan teams werd gegeven. Deze ervaringen hebben grote invloed gehad op mijn latere professionele leven.

Het is frappant hoeveel mijn huidige werk, waarin het wetenschappelijk onderzoek zo'n belangrijke plaats inneemt, in bijna alle facetten op topsport lijkt. Op zeer overeenkomende wijze worden daarbij onderzoeksteams geformeerd uit jonge, leergierige en zeer slimme mensen die, gedurende een korte periode van hun leven, alles geven en blind gaan voor die ene prachtige publicatie. Het is mooi om telkens weer te ervaren dat er tijdens deze intensieve fase saamhorigheid en loyaliteit tussen de onderzoekers groeit, die hen beter in staat stelt om met teleurstellingen om te gaan en om elkaar aan te moedigen wanneer dit nodig is. De aanloop naar een groot toernooi is te vergelijken met de voorbereiding op een grote klinische studie. Net als in de sport zijn de inclusie van patiënten en het analyseren en opschrijven van data processen die vaak met vele ups en downs gepaard gaan, lang duren en zowel geduld als doorzettingsvermogen van eenieder vragen. Maar uiteindelijk is daar het ultieme geluk wanneer de bedachte hypothese waar blijkt te zijn en het artikel glansrijk in een vooraanstaand wetenschappelijk medisch tijdschrift gepubliceerd wordt. Zowel in de wetenschap als in de sport houdt dit onoverwinnelijke gevoel overigens maar kort aan en keer je snel terug naar de realiteit van de dag.

Er zijn natuurlijk nog veel meer overeenkomsten tussen de wetenschap en de topsport, zoals het vreemde jagen op het aantal interlands dan wel publicaties, de prachtige buitenlandse reizen waar je soms voor een groot maar ook voor klein publiek speelt en praat, en natuurlijk de fraude die plaatsvindt, in de vorm van doping of – in de medische wetenschap – het manipuleren van onderzoeksgegevens.

## **Kinder maag-, darm- en leverziekten in Nederland**

Nog tijdens mijn actieve sportperiode liep ik het kleine kamertje binnen van Jan Taminiau om hem te vragen of hij wat werk voor mij had. In het verleden, en ook nu nog, is Jan een groot sportman: hij speelde drie hockeyinterlands en scoorde in deze wedstrijden vier doelpunten – een gemiddelde dat tot op he-

den niet geëvenaard is. Ter vergelijking: ik heb 53 interlands gespeeld, heb nooit een goal gemaakt maar wel driemaal op het doel geschoten.

Destijds was Jan het hoofd van de onderafdeling kinder MDL in het Emma-kinderziekenhuis EKZ/AMC en een van de weinige echte kinderartsen MDL die ons land rijk was. De kinder MDL in Nederland heeft een rijk verleden, en deze geschiedenis wil ik graag in het kort belichten. De eerste kinderarts die zich specialiseerde in de MDL was Karel Dicke, kinderarts in Den Haag. Samen met Van Dusseldorp en Stheeman ontdekte hij in de jaren dertig van de vorige eeuw dat de inname van gluten nadelig was voor kinderen met coeliakie.<sup>1</sup> Coeliakie is een intolerantie voor sommige peptiden van de in alcohol oplosbare eiwitten (gluten) van bijvoorbeeld tarwe en rogge. Deze aandoening wordt gekenmerkt door onder andere diarree, groeiachterstand, buikpijn en een opgezette buik. In samenwerking met de apotheker-biochemicus Van de Kamer en de Utrechtse kinderarts Weijers ontdekte Dicke dat gliadine, een bestanddeel van gluten, nadelig was voor deze kinderen.<sup>2</sup> Nog altijd speelt ons land, vooral de UMC's in Leiden en Utrecht, een belangrijke rol in het fundamentele en klinische onderzoek naar coeliakie.

Professor Fernandes was de eerste hoogleraar Kindergeneeskunde, in het bijzonder van de MDL. Hij werkte in Utrecht ook samen met Weijers en Van de Kamer, en verrichtte prachtig onderzoek naar vetabsorptie.<sup>3</sup> Nadat hij in Rotterdam was aangesteld als lector werd hij vervolgens hoofd van de kindergeneeskunde in Groningen. Hij heeft ervoor gezorgd dat onderzoek naar vetabsorptie en leverziekten een belangrijke plaats inneemt in het wetenschappelijk onderzoek binnen de kinder MDL in Nederland. Fernandes was onder andere de promotor van Douwes, Kneepkens, Tolboom, Forget en Bijleveld, mannen die een lange tijd het gezicht vormden van de kinder MDL in Nederland. Nog altijd speelt Groningen een eminente rol in het fundamentele leveronderzoek, dat op dit moment onder leiding staat van Henk-Jan Verkade.

Jan Taminiau, Hans Büller en Bert Derkx, werkzaam in het EKZ/AMC, stonden aan de wieg van het onderzoek naar de expressie van lactase, inflammatoire darmziekten en obstipatie bij kinderen in Nederland. Edmond Rings volgde de voetstappen van Hans Büller, vertrok naar Boston en deed onder leiding van Dick Grand prachtig vervolgonderzoek naar expressie van lactase. Na zijn promotie aan de Universiteit van Amsterdam vertrok hij daarna, tot mijn grote spijt, naar Groningen om in het Beatrix Kinderziekenhuis te gaan werken. Hankje Escher vertrok, eveneens na een onderzoeksperiode bij Dick Grand in Boston, naar het Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam en continueerde, samen met Edward Nieuwenhuis, het klinische en fundamentele onderzoek naar de ziekte van Crohn en *colitis ulcerosa*.

Op dit moment is de samenwerking tussen de verschillende academische kinder MDL-afdelingen op zowel klinisch als wetenschappelijk gebied uitstekend. Maar het kan natuurlijk altijd beter. Nederland is een klein land waar de patiëntenaantallen ten aanzien van zeldzame ziektebeelden, zoals inflammatoire darmziekten en leverziekten, vaak te klein zijn om grote klinische studies uit te voeren. De afdelingen kinder MDL binnen de academische centra zouden zich moeten verplichten om gezamenlijk studies op te zetten en uit te voeren. Deze samenwerking zal ongetwijfeld leiden tot betere patiëntenzorg, meer inzicht in de verschillende behandelmogelijkheden en een toename van de wetenschappelijke output in wetenschappelijke tijdschriften met een hoge impactscore.

## Ontwikkelingen binnen de kinder MDL

Sinds de jaren zeventig heeft het subspecialisme kinder MDL, in navolging van de 'volwassen' MDL, een enorme groei doorgemaakt. De technologie op allerlei gebieden is revolutionair verbeterd, te weten de endoscopie, videocapsule-endoscopie, radiologisch onderzoek en functieonderzoek, waaronder pH-metrie-impedantie en manometrie van het gehele maagdarmkanaal. Hierdoor is het nu gemakkelijker geworden om bij kinderen van elke leeftijd een diagnose te stellen en hen vervolgens beter en gericht te behandelen.

Deze snelle ontwikkelingen van de verschillende technieken vragen om meer expertise en vaardigheid van de kinderarts MDL. Het is dan ook mijn stelligste overtuiging dat deze technieken, zoals de endoscopie en het functieonderzoek, nog slechts door een beperkt aantal kinderartsen MDL en een beperkt aantal ziekenhuizen uitgevoerd zouden mogen worden.

In het EKZ bijvoorbeeld werken vier kinderartsen MDL. Jaarlijks worden in onze praktijk ongeveer 250 gastroscopieën en slechts 80 coloscopieën verricht. In de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Gastroenterologie wordt aangegeven dat een endoscopist ten minste honderd coloscopieën per jaar moet verrichten om zijn vaardigheid op peil te houden. De sectie kinder MDL zal een standpunt moeten innemen over het aantal gastroscopieën dat een kinderarts MDL per jaar dient uit te voeren om deze handeling te mogen blijven verrichten.

Dit geldt overigens nog sterker voor het uitvoeren van coloscopieën bij kinderen omdat dit een moeilijker uit te voeren onderzoek is dat meer vaardigheid vereist. Het zou mijn voorkeur genieten wanneer coloscopieën bij kinderen tot achttien jaar slechts worden uitgevoerd in academische centra door kinderartsen MDL. Daarnaast zal binnen de UMCs het aantal endoscopisten



dat coloscopieën bij kinderen uitvoert, moeten worden teruggebracht, zodat meer ervaring en kundigheid worden opgebouwd. Een toename van de technische vaardigheden van de endoscopist betekent een kortere duur van de anesthesietijd, een betere beoordeling van het colon en – niet onbelangrijk – een grotere veiligheid voor de patiënt. Aangezien er nooit honderd coloscopieën bij kinderen per centrum per jaar verricht zullen worden, is het van belang om, naast het eigen kinderprogramma, een halve dag per week coloscopieën bij volwassenen te verrichten.

## Obstipatie

Graag neem ik u mee naar een spreekuur van de ‘poeppoli’ in het EKZ/AMC, opgericht in 1990, waar kinderen met obstipatie en incontinentie met hun ouders langskomen. Vanuit alle windstreken worden jaarlijks tussen de 350 en 500 nieuwe patiënten met ontlastingsproblemen gezien door vier kinderartsen MDL en zes artsonderzoekers. Geschat wordt dat er alleen al in Nederland tussen de 50.000 en 100.000 kinderen met ontlastingsproblemen zijn.<sup>4</sup> Meer dan 60% van deze kinderen zijn in de loop der tijd gezien en behandeld door huisartsen, kinderartsen, kinderpsychologen, kinderpsychiaters of zelfs kinderartsen MDL. Dit euvel lijkt dus niet zo’n gemakkelijk oplosbaar en triviaal te zijn als velen denken en beweren.

Hoe gedragen de meeste kinderen zich tijdens zo’n spreekuur en welke brandende vragen willen ouders tijdens het consult graag beantwoord zien? En hoe heeft ons team daar in de afgelopen jaren wetenschappelijk op geanticipeerd?

### *De kleine Johannes*

De kleine Johannes is bijna zeven jaar oud en komt, samen met zijn ouders, enigszins verlegen onze prachtig verbouwde, door de Rotterdamse Stichting DADA gesubsidieerde, spreekkamer binnen. Het zien van de mol die op zijn hoofd gepoept is, geeft hem iets van verlichting en doet hem beseffen dat in deze kamer vaker over poep gesproken wordt. Bij het eerste consult zijn bijna altijd beide ouders aanwezig; daarna bezoeken vaders nog zelden de poli. Dit vertaalt zich terug in het wetenschappelijke onderzoek bij kinderen met functionele ziektebeelden, zoals buikpijn en obstipatie. Bij functionele aandoeningen worden geen aantoonbare structurele afwijkingen aangetoond,<sup>5</sup> oftewel: uitgebreid bloed-, ontlastings-, urine-, en beeldvormend onderzoek laat geen afwijkingen zien.

Er bestaat veel informatie over moeders van kinderen met functionele ziektebeelden. Vaak hebben zijzelf een functionele klacht, zoals migraine, fibromyalgie of het prikkelbare darm syndroom, zijn zij gepreoccupeerd met ziekte en bezoeken zij vaker dokters dan moeders van gezonde kinderen.<sup>6</sup> Op dit moment doen wij onderzoek naar de opvoedingsstijl en ziektebeleving van ouders van kinderen met obstipatie en buikpijn. Met de uitkomsten van dit onderzoek hopen we ouders meer structuur en handvatten te geven in het omgaan met pijnklachten, het omgaan met vieze broeken en het instellen en handhaven van reguliere toilettraining.

De kleine Johannes zit zenuwachtig voor mij en duikt met zijn hoofd bijna tussen zijn benen, wanneer ik hem vraag of hij deze week nog gepoept heeft. Hij wordt helemaal ongemakkelijk wanneer ik hem vraag hoe vaak hij vieze broeken heeft. Beide vragen worden overigens bijna altijd door zijn moeder beantwoord. Wanneer ik het jongetje plagerig vraag hoe vaak zijn moeder afgelopen week gepoept heeft, moet hij mij het antwoord schuldig blijven.

### *Incontinentie voor ontlasting*

Het onvrijwillig verliezen van ontlasting is het kenmerkende symptoom bij kinderen met obstipatie. Zonder dat het kind er erg in heeft, verliest het dagelijks een of meerdere keren per dag, maar ook soms 's nachts, ontlasting in zijn ondergoed. De oorzaak van dit ongemerkte ontlastingsverlies is de ophoping van een enorme hoeveelheid ontlasting in het laatste stuk van de darm, het rectum. Druk op de anus door distale contracties en daarmee gepaard gaande ontspanning van de kringspier zijn waarschijnlijk de oorzaak van dit ontlastingsverlies. Deze vieze broeken zorgen voor een verstoring van het school- en gezinsleven en leiden tot een ernstige vermindering van de kwaliteit van leven. Onderzoek heeft aangetoond dat de kwaliteit van leven van kinderen met obstipatie en fecale incontinentie zelfs slechter is dan die van kinderen met de ziekte van Crohn of *colitis ulcerosa*.<sup>7</sup> Vaak mogen jonge kinderen met obstipatie geen onderwijs volgen omdat zij niet zindelijk zouden zijn. Dit schoolverzuim ontstaat door een gebrek aan kennis over dit onderwerp bij leerkrachten. Aan de jeugdgezondheidszorg ligt een schone taak om scholing te geven over zindelijkheid en obstipatie aan peuterspeelzalen en lagere scholen.

### *Aandranggevoel*

Tijdens de uitgebreide anamnese vertelt de moeder van Johannes dat haar zoon nooit het gevoel heeft dat hij naar de wc moet. Wanneer moeders mij dit vertellen, heb ik vaak de neiging om aan de vader te vragen of hij weet wan-

neer zijn vrouw aandrang heeft om naar het toilet te gaan. Het is bij jonge kinderen tot de leeftijd van acht jaar onmogelijk, zelfs voor een moeder, om iets zinnigs over het aandranggevoel van hun kind te zeggen. Toch stellen ouders ons altijd de vraag of hun kind nog wel aandranggevoel heeft. Prachtig onderzoek van Wieger Voskuil heeft aangetoond, met behulp van een in het rectum aangebrachte ballon, dat de compliantie van het rectum, beter gezegd de rekbaarheid van het laatste stuk van de darm, bij 50% van de kinderen ouder dan zeven jaar met ernstige obstipatie, verstoord is.<sup>8</sup> Dat wil zeggen dat het langer duurt voordat het rectum zich vult maar dat het waarschijnlijk genoeg kracht heeft om de ontlasting naar buiten te werken. Het aandranggevoel is slechts bij 20% van deze kinderen met ernstige obstipatie verlaagd.

Wanneer ik dit aan ouders uitleg, is bijna altijd de volgende vraag of het laatste stuk van de darm na verloop van tijd zijn normale proportie weer terug zal krijgen. Met dezelfde ballontechniek vergeleken Marloes Bongers en Maartje van den Berg of de rectale compliantie na een jaar intensieve klysmatherapie veranderde.<sup>9</sup> De uitslag was duidelijk: ernstige afwijkingen aan het rectum lijken niet te verbeteren, zelfs niet na langdurige dagelijkse rectale therapie.

Betekent dit dat ons kind dus altijd last blijft houden van obstipatie? Om deze vraag te beantwoorden, gebruikte Marloes Bongers opnieuw de ballontechniek. Zij vergeleek niet genezen obstipanten met kinderen die al ten minste vier jaar klachtenvrij waren en inmiddels een normaal ontlastingspatroon ontwikkeld hadden.<sup>10</sup> Dit onderzoek leverde een zeer verrassende bevinding op. Er bleek geen verschil in rectale compliantie te zijn tussen kinderen die wel en niet genezen waren. Met andere woorden: kinderen die genezen zijn van obstipatie, maar nog steeds een gestoorde rectumfunctie hebben, leren op hun eigen manier om aandrang te herkennen en vervolgens te defeceren.

Op dit moment onderzoeken wij of het aandranggevoel bij kinderen met ernstige obstipatie door de hersenen signaleerd wordt. Bij dit onderzoek wordt het aandranggevoel wederom met een in het rectum geplaatste ballon uitgelokt. Tegelijkertijd wordt een functionele MRI van de hersenen gemaakt. Eerder functioneel MRI-onderzoek bij volwassenen met het prikkelbare darm syndroom heeft aangetoond dat deze pijncentra in de hersenen zeer goed in beeld kunnen worden gebracht.<sup>11</sup> Wanneer het aandranggevoel centraal niet meer signaleerd wordt, is langdurig rectaal laxeren waarschijnlijk noodzakelijk.

### *Darmperistaltiek*

De kleine Johannes heeft het op een gegeven moment helemaal gehad. Maar ondanks dat hebben ouders nog een paar vragen. Hij krijgt namelijk al jaren

laxeermiddelen. Worden zijn darmen daar niet lui van? Om deze vraag te beantwoorden, bespreek ik de fysiologie van de dikke darm nog eens met ouders. Wanneer er sprake zou kunnen zijn van een luie darm, dan moet de peristaltiek, de beweging van de dikke darm, gestoord zijn. Om de peristaltiek in beeld te brengen, moet een zogenaamde manometrie, of drukmeting van de darm, worden uitgevoerd. In de afgelopen twintig jaar heb ik slechts zelden een afwijkende motoriek van de dikke darm bij zeer ernstig geobstipeerde kinderen waargenomen.

Op dit specifieke gebied is echter een enorme ontwikkeling gaande. Met behulp van een nieuw ontwikkelde katheter, met daarin sensoren die zich op een centimeter afstand van elkaar bevinden, is het mogelijk om de peristaltiek beter in beeld te brengen. Mogelijk is er bij kinderen en volwassenen met obstipatie sprake van een toename in de retrograde, dat wil zeggen van een in tegenovergestelde richting werkende peristaltiek. Deze nieuwe techniek, ontwikkeld door Phil Dinning in Australië, zullen wij de komende jaren gaan gebruiken om meer inzicht te krijgen in de motoriek van de dikke darm bij kinderen met obstipatie.<sup>12</sup>

### *Laxeermiddelen en placebo*

Ten slotte vragen veel ouders of het laxeermiddel dat hun kind al zo'n lange tijd gebruikt eigenlijk wel goed onderzocht en veilig is? Het antwoord op het eerste deel van de vraag luidt helaas nee, en op het tweede deel: 'we weten het eigenlijk niet'. Hoe kan dat nou?, hoor ik u denken. Tot op heden ontbreken er goede studies bij kinderen met obstipatie waarin de effectiviteit en veiligheid van zowel dieetinterventies als laxeermiddelen is onderzocht. Ervaring leert echter dat laxeermiddelen effectief zijn en slechts weinig bijwerkingen genereren. Het is echter onbekend of een laxeermiddel beter is dan een placebo, een neppureesmiddel, dat geen bijwerkingen geeft. De mechanismen die aan het placebo-effect ten grondslag liggen kunnen, mits ze doelgericht worden toegepast binnen de communicatie tussen arts en patiënt, resulteren in een gunstig effect op de gezondheid van de patiënt. Recent placebo-gecontroleerd onderzoek bij kinderen met langdurige chronische buikpijn, die waren doorverwezen naar kinder MDL-praktijken in zes academische centra in de Verenigde Staten, toonde een placebo-effect aan van zelfs 60%.<sup>13</sup> De onderzoekers concludeerden dat het vertrouwen van de kinderen en hun ouders in de academische dokters, die bekendstonden om hun kennis over functionele ziektebeelden, waarschijnlijk tot dit hoge placebo-effect had geleid.

Maar niet alleen kennis en vertrouwen doen wonderen, ook een empathische dokter. Onderzoekers van Harvard Medical School in Boston onderzoch-

ten de invloed van de patiënt-dokterrelatie bij 262 patiënten met het prikkelbare darm syndroom.<sup>14</sup> Zij verdeelden hen in drie groepen: groep een kwam terecht op een wachtlijst, groep twee kreeg een placebobehandeling in de vorm van ‘nepacupunctuur’, waarbij de naalden geplaatst werden door een arts die nauwelijks contact met de patiënt maakte, en de derde groep kreeg dezelfde nepacupunctuur, maar nu gegeven door een empathische arts, die gedurende 45 minuten aan de zijde van de patiënt verbleef. U raadt het al: slechts 28% van de mensen op de wachtlijst voelden enige verbetering, terwijl 44% van de patiënten zich beter voelden door het placebo-effect van de nepacupunctuur. Het succespercentage nam echter toe tot 62% in de groep patiënten waar het placebo werd gecombineerd met een aardige en goed luisterende dokter. Om de effectiviteit van een geneesmiddel aan te tonen, is het dus van het grootste belang om een geneesmiddel te vergelijken met een placebo, ook bij kinderen.

## Geneesmiddelenonderzoek bij kinderen

Het uitvoeren van grote placebo-gecontroleerde klinische studies bij kinderen van alle leeftijden is niet eenvoudig maar wel noodzakelijk. Rotterdams onderzoek toonde aan dat meer dan 80% van de geneesmiddelen die aan zuigelingen en kinderen in ziekenhuizen worden toegediend niet is onderzocht op de gebruikte indicatie, veiligheid en effectiviteit, en mogelijk dus ineffectief en schadelijk zijn.<sup>15</sup> Vaak wordt bij kinderen verwezen naar de resultaten die behaald zijn bij volwassenen. Dit is gevaarlijk en kan leiden tot aanzienlijke schade, aangezien kinderen verschillend zijn en soms onverwachte reacties laten zien op geneesmiddelen. Voorbeelden hiervan zijn focomelia, een aangeboren afwijking waarbij de ledematen van de baby onderontwikkeld of afwezig zijn na thalidomidegebruik tijdens de zwangerschap, beter bekend als het ‘softenondrama’, en de verhoogde kans op het plegen van suïcide bij gebruik van sommige antidepressiva.

### *Multicenter studies*

In 2010 oordeelde de Raad van Gezondheidsonderzoek dat het wetenschappelijk onderzoek bij kinderen onvoldoende op gang komt.<sup>16</sup> De Raad stelde dat het onderzoek in Nederland dat zich richt op ziekte bij kinderen veel meer zou kunnen opleveren wanneer de betrokkenen, in een gezamenlijke inspanning, een aantal knelpunten uit de weg zouden ruimen en de aanwezige kansen zouden grijpen. Ik kan mij goed vinden in deze opinie. In de afgelopen jaren heb-

ben wij vele grote *multicenter studies* opgezet en uitgevoerd. Ervaring leert dat deelnemende centra aanvankelijk zeer bereid zijn patiënten voor een studie te werven en er ook mee akkoord gaan het bijbehorende, vaak intensieve protocol te volgen. Toch lukt het de deelnemende centra slechts sporadisch om een bijdrage aan een dergelijke patiëntenstudie te leveren. Hoe komt dit en hoe zou dit kunnen verbeteren?

Tijdgebrek en inbreuk op de eigen routine lijken een belangrijke rol te spelen. Artsen hebben vaak niet de tijd om een uitgebreide anamnese af te nemen, de bijbehorende formulieren in te vullen en ouders op een goede manier te vragen om aan onderzoek deel te nemen. Daarnaast heb ik de indruk dat artsen het soms moeilijk vinden om zich aan een protocol te committeren en om, in hun ogen, invasieve en onnodige bloed- en urinemonsters af te nemen. Bovendien blijkt dat kinderartsen vaak bij voorbaat al een voorkeur hebben voor een bepaalde behandeling, ondanks dat het wetenschappelijk bewijs voor deze aanpak ontbreekt.<sup>17,18</sup> Hierdoor wordt de animo om patiënten te rekruteren negatief beïnvloed.

Solide lokale ondersteuning door professionele researchverpleegkundigen is een manier om al deze factoren weg te nemen. Om die reden zal een subsidiegever zich vooral moeten richten op de organisatie rondom de *multicenter studies*. Wanneer alleen het initiërende centrum wordt ondersteund, zonder het faciliteren van een groot netwerk van researchverpleegkundigen, is een studie tot mislukken gedoemd. Is er dan wellicht een andere prikkel te bedenken om de inclusie van patiënten te verhogen?

Uit ervaring blijkt dat het geven van een financiële vergoeding per patiënt niet tot hogere inclusie leidt. Niet-academische centra zouden daarom verplicht moeten worden om een bijdrage te leveren aan wetenschappelijk onderzoek, bijvoorbeeld door deelname aan klinische studies. Wanneer zij hieraan voldoen, behouden zij de accreditatie om als opleidingscentrum te fungeren. Wetenschappelijk onderzoek behoort een wezenlijk onderdeel te zijn van de opleiding tot algemeen arts of specialist, en daarom zal elk zich respecterend opleidingscentrum zich moeten verplichten om deel te nemen aan onderzoek.

### *Medisch ethische toetsingscommissie*

Een andere belemmerende factor zijn de medisch ethische commissies. Het leidt natuurlijk geen twijfel dat het van het grootste belang is om kinderen die deelnemen aan een onderzoek goed te beschermen. De Wet Medisch Onderzoek bij mensen (WMO) is echter, als het om kinderen gaat, dermate strikt, dat bijvoorbeeld het testen van nieuwe, veelbelovende therapieën bij kinderen

uiterst moeilijk is. Bij elk onderzoek is goedkeuring vereist door de medisch ethische toetsingscommissie (METC). Echter bij multicenteronderzoek is er niet alleen sprake van toetsing door de METC van het initiërende centrum, maar wordt ook lokale METC-toetsing verlangd, wat soms tot onacceptabele vertraging leidt. Deze bureaucratische gang van zaken moet in de toekomst vergemakkelijkt worden. Het blootstellen van kinderen aan niet onderzochte medicijnen, als gevolg van het feit dat onderzoek bij kinderen onmogelijk wordt gemaakt, is even onethisch als het onzorgvuldig uitvoeren van onderzoek bij kinderen.

## **Toekomstige zorg en wetenschappelijk onderzoek bij kinderen met obstipatie**

### *Ideale behandeling van het kind met obstipatie*

Hoe zou de ideale zorg voor kinderen met obstipatie er idealiter uit moeten zien? Met behulp van de onlangs verschenen Nederlandse richtlijn 'Obstipatie bij kinderen 0-18 jaar' moet een huisarts in staat zijn om het merendeel van de kinderen met obstipatie goed te begeleiden en te behandelen.<sup>19</sup> Wanneer verwijzing naar een kinderarts toch nodig is, zal de patiënt en zijn ouders de kinderarts alleen bij het eerste consult zien. Tijdens dit bezoek wordt een uitgebreide anamnese afgenomen en lichamelijk onderzoek uitgevoerd, vullen ouders een gedragsvragenlijst in en beantwoorden zij de 'last thermometer voor ouders', een lijst met vragen over de last die deze aandoening voor hen betekent. Slechts wanneer er gedragsproblemen geconstateerd worden en/of ouders problemen ondervinden in het omgaan en begeleiden van hun kind, zal het kind doorverwezen worden naar een orthopedagoog of kinderpsycholoog. Onderzoek van Marieke van Dijk heeft aangetoond dat een kinderpsycholoog geen toegevoegde waarde heeft in de behandeling van kinderen met obstipatie zonder gedragsproblemen.<sup>20</sup>

Nadat de kinderarts het kind op een adequate dosis laxantia heeft ingesteld, wordt het kind nog slechts vervolgd door een specialistische verpleegkundige die haar eigen spreekuur heeft. Alleen bij zeer therapieresistente kinderen wordt de kinderarts nog in consult gevraagd. Onderzoek in Engeland heeft aangetoond dat de specialistische verpleegkundige meer toegankelijk is, meer tijd heeft, meer empathisch vermogen heeft en zelfs meer kennis bezit dan de kinderarts.<sup>21</sup> Een diëtiste, een kinderpsycholoog of een fysiotherapeut worden alleen geconsulteerd op indicatie. Tot op heden heeft wetenschappelijk onderzoek geen meerwaarde van deze disciplines aangetoond.

## Wetenschappelijk onderzoek

Waar moet het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van obstipatie de komende jaren zijn pijlen op richten? Terwijl bij kinderen ouder dan drie jaar met obstipatie sporadische geneesmiddelenstudies zijn verricht, is er tot op heden geen enkel onderzoek gedaan naar de farmacokinetiek en farmacodynamiek en effectiviteit van laxantia bij zuigelingen en kinderen jonger dan drie jaar. Gezien het feit dat 40% van de kinderen met obstipatie al klachten heeft sinds het eerste levensjaar, is het hoogst noodzakelijk dat dit onderzoek in de nabije toekomst uitgevoerd wordt. Hiervoor is het noodzakelijk dat er goede samenwerkingsverbanden zijn tussen de academische en niet-academische ziekenhuizen, de overheid en de farmaceutische industrie.

Zoals ik eerder in mijn oratie heb aangegeven, zullen wij ons de komende jaren richten op het ontrafelen van de fysiologie en pathofysiologie van de dikke darm. Maar ook zullen wij, in samenwerking met Tim de Meij en het VU medisch centrum, trachten het microbiom, de microbiële flora van de darm, bij kinderen met obstipatie in kaart te brengen. Data ontbreken of het microbiom bij kinderen met obstipatie verschilt van dat van gezonde kinderen. Wanneer er verschil in bacteriële flora tussen deze twee groepen blijkt te zijn, behoort manipulatie van de bacteriële darmflora met behulp van probiotica – gezondheid bevorderende bacteriën – tot de mogelijkheden om kinderen met obstipatie in de toekomst te gaan behandelen.

Ook zullen wij ons richten op de genetica bij kinderen met obstipatie. Met de komst van *next generation*-technieken en de continu verbeterende inzichten in de functie van genen en hun eiwitten, zal het in de nabije toekomst hopelijk ook mogelijk worden om de genetische achtergrond van motiliteitsstoornissen, waaronder obstipatie, te ontrafelen.

## Chronische buikpijn bij kinderen

Na deze uiteenzetting over het kind met obstipatie wil ik in het kort ook een kind met functionele buikpijn met u bespreken, omdat ook deze groep kinderen mij zo mateloos fascineert. Het betreft Roos. Zij is veertien jaar oud en komt samen met haar ouders de spreekkamer binnen. Zij houdt haar hand ter hoogte van haar navel om daarmee haar pijn aan te geven. Haar moeder neemt meteen het woord en vertelt dat Roos een kanjer is en een zeer hoge pijngrens heeft, en ondanks alles gewoon doorzet. Wanneer ik Roos aanspreek, krijg ik telkens antwoord van moeder. Ik verzoek haar vriendelijk doch dringend om



het eerste half uur haar mond te houden en Roos de kans te geven om mijn vragen te beantwoorden.

Roos vertelt dat zij de hele dag pijn heeft, maar 's nachts niet. De pijn is krampend en zit altijd rondom haar navel, en wordt minder nadat zij gedefecceerd heeft. Soms heeft zij last van verstopping. De pijn is zo heftig dat zij al drie maanden niet meer naar school is geweest. Het vervelende is, zegt Roos, dat niemand aan mij ziet dat ik pijn heb. Vaak denken ze dat ik me aanstel. Bij uitgebreid onderzoek (bloed, feces, urine, beeldvorming) worden geen afwijkingen gevonden. Roos heeft alle kenmerken die passen bij het prikkelbare darm syndroom. Geschat wordt dat 10-20% van schoolgaande kinderen en zelfs 20-40% van de vrouwen wereldwijd het prikkelbare darm syndroom heeft.<sup>22</sup>

### *Oorzaken voor chronische buikpijn op de kinderleeftijd*

De oorzaak van dit syndroom is nog lang niet opgehelderd. Opvallend is dat bij 20% van de kinderen buikpijn wordt veroorzaakt door pesten op school (internet), fysiek geweld of seksueel misbruik.<sup>23</sup> Bij volwassen vrouwen ligt het percentage met betrekking tot seksueel misbruik nog hoger. Geschat wordt dat 20-40% van de vrouwen met het prikkelbare darm syndroom enige vorm van seksueel misbruik heeft ondergaan.<sup>24</sup> Deze gebeurtenis leidt mogelijk tot een groter 'lichaamsbewustzijn' en kunnen de buikpijnklasten versterken.

Rectaal barostatonderzoek heeft aangetoond dat bij ongeveer 60% van de kinderen en volwassenen met het prikkelbare darm syndroom sprake is van viscerale hypersensitiviteit,<sup>25</sup> ook wel overgevoeligheid van de darm genoemd. Daarnaast werd met behulp van functionele MRI aangetoond dat een pijnlijke rectale stimulus, door middel van een ballon, leidde tot een fors toegenomen activiteit in de midcingulaire cortex, prefrontale cortex en somatosensore cortex bij patiënten met het prikkelbare darm syndroom en dat deze activiteit niet toenam bij gezonde controles.<sup>26</sup>

Een andere oorzaak voor het ontstaan van chronische buikpijn ligt mogelijk in de samenstelling van de flora van de darm. Onlangs werd aangetoond dat er een fundamenteel verschil bestaat in de compositie van het menselijk microbiom, tussen kinderen en volwassenen met het prikkelbare darm syndroom en gezonde controles.<sup>27</sup> Manipulatie van deze intestinale bacteriële flora met probiotica leidt tot een afname van de hypersensitiviteit van de darm bij kinderen en volwassenen met het prikkelbare darm syndroom en tot een vermindering van de klachten van deze patiënten. Grote studies ontbreken echter waarin het effect van probiotica bij deze patiënten wordt vergeleken met een placebo. Hier ligt duidelijk een onontgonnen gebied voor wetenschappelijk

onderzoek. Niet alleen ontbreken goede studies die het effect van probiotica bij kinderen met het prikkelbare darm syndroom evalueren, maar anno 2012 zijn er ook nauwelijks klinische studies verricht waarbij het effect van bijvoorbeeld vezels of medicatie bij kinderen met buikpijn onderzocht werd.

## Hypnotherapie

In 2000, tijdens een internationaal congres, vertelde Peter Whorwell, MDL arts uit Manchester, over het positieve effect van hypnotherapie bij vrouwen met het prikkelbare darm syndroom.<sup>28</sup> Nuchter als ik ben, dacht ik dat deze vorm van ‘alternatieve geneeskunde’ nooit werkzaam kon zijn. Toeval is logica, zei een der grootste filosofen van onze huidige tijd, want laat ik nu net naast deze Engelse MDL-arts zitten tijdens het congresdiner. Hij overtuigde mij ervan dat hypnotherapie mogelijk nog effectiever is bij kinderen met buikpijn.

Wat is hypnotherapie eigenlijk? Hypnotherapie is een combinatie van visualisatie-, concentratie-, ontspanning- en ademhalingsoefeningen. In tegenstelling tot wat tijdens theaterhypnose gebeurt, behoud je altijd de controle over jezelf. Samen met Arine Vlieger en Carla Frankenhuis startten wij een studie waarbij, na loting, patiënten werden toegewezen aan de kinderarts of aan de hypnotherapeut. Tijdens de half uur durende sessies was ik samen met de kinderen, soms bijgestaan door hun ouders, en maakte ik gebruik van mijn empathisch vermogen; ik behandelde de kinderen met dieetadviezen, pijnstillers, zuurremmers en laxantia. Het resultaat van deze studie was voor mij verrassend. Na drie maanden was het succes van de behandeling die gegeven was door de kinderarts 44%, terwijl de hypnotherapie een succespercentage van 85% bereikt had.<sup>29</sup>

Dit hoge succespercentage en significante verschil met de behandeling door de kinderarts is ook na vijf jaar nog aanwezig.<sup>30</sup> De wijze waarop darmgerichte hypnotherapie leidt tot een vermindering van de buikpijnklachten bij deze patiënten is nog niet opgehelderd. Wel zijn er aanwijzingen dat hypnotherapie het prikkelbare darm syndroom beïnvloedt door een combinatie van effecten op de darmmotoriek, de sensitiviteit van de darm, psychologische factoren en/of effecten op het centrale zenuwstelsel.

In het vooraanstaande wetenschappelijke tijdschrift *Science* was in 1997 een artikel opgenomen over een onderzoek, waarbij hypnotische suggesties werden gebruikt om de last die een proefpersoon ondervond van pijnlijke prikkels te beïnvloeden, zonder dat de intensiteit van de pijn werd veranderd. PET-scans lieten zien dat zich significante veranderingen voordeden in de activiteit van de anterieure cingulaire cortex.<sup>31</sup> Dit gebied in de hersenen is betrokken bij de

mate waarin pijn als onplezierig wordt ervaren en speelt waarschijnlijk een sleutelrol in de modulatie van pijn. Op dit moment ontbreken nog studies die de veranderingen in de anterieure cingulaire cortexfunctie hebben gemeten na hypnotherapie bij zowel volwassenen als kinderen met het prikkelbare darm syndroom.

### *Complementaire geneeskunde*

Het artikel over hypnotherapie werd zonder slag of stoot gepubliceerd in een van de meest vooraanstaande wetenschappelijke MDL-tijdschriften. Na deze publicatie was de aandacht voor onze resultaten opvallend groot: niet alleen werd ons werk besproken door CNN, de nationale radio en nationale kranten, maar ook in het toonaangevende tijdschrift *Nederlands Tijdschrift tegen de Kwakzalverij* kwamen onze resultaten uitvoerig aan de orde.<sup>32</sup> Het blijkt dat elke vorm van complementaire geneeskunde in een kwaad daglicht staat en dus onacceptabel wordt geacht. Is dit terecht? Ook wanneer, volgens de kunst der *evidence based medicine*, complementaire therapieën onder de loep worden genomen?

Ik denk van niet. Met behulp van goed opgezette, grote gerandomiseerde studies zullen juist vragen over effectiviteit, onderliggende werkingsmechanismen, veiligheid en kosteneffectiviteit van complementaire geneeskunde beantwoord kunnen worden. Onderzoek in Nederland heeft aangetoond dat bijna 40% van ouders van kinderen met MDL-problemen zijn toevlucht neemt tot complementaire geneeskunde, terwijl slechts 30-40% van de ouders het gebruik van complementaire geneeskunde door hun kind tijdens het polibezoek zelf ter sprake brengt.<sup>33</sup> Het is daarom juist belangrijk dat iedere arts vragen stelt over het gebruik van complementaire geneeskunde; wij kunnen er niet omheen. Het zou juist goed zijn, wanneer artsen meer kennis opdoen betreffende veiligheid en effectiviteit van de verschillende vormen van complementaire geneeskunde om ouders zorgvuldig van repliek te kunnen dienen, voor te lichten en waar nodig op de gevaren te wijzen, want die zijn er ook. Zo overleed een Nederlandse zuigeling die, in verband met aanhoudend huilen, werd behandeld met craniosacrale therapie.<sup>34</sup> Of een ander voorbeeld zijn de ernstige bijwerkingen die kunnen ontstaan ten gevolge van contaminatie van kruidenpreparaten met zware metalen, de interacties tussen kruiden en reguliere geneesmiddelen en toxische effecten van kruiden en voedingssupplementen.

Ondanks de vaak terechte grote scepsis over dit onderwerp, zou het mogelijk moeten zijn om complementaire geneeskunde te implementeren in het curriculum van medische faculteiten. Grote universiteiten zoals Harvard en

Yale, maar ook de Erasmus Universiteit in Rotterdam, hebben een afdeling waar complementaire geneeskunde onderwezen en bestudeerd wordt. Vorig jaar ontvingen wij een overheidssubsidie van bijna € 500.000,- om het effect van hypnotherapie bij kinderen met chronische buikpijn nog beter te kunnen onderzoeken. In de komende jaren zullen 260 kinderen met buikpijn in tien Nederlandse centra behandeld worden. Wij hopen dan antwoord te kunnen geven op de vraag of hypnotherapie via een therapeut even effectief is als wanneer hypnotherapie via een cd gegeven wordt. Amerikaanse onderzoekers hebben aangetoond dat deze laatste vorm van hypnotherapie succesvol was bij 70% van de kinderen met chronische buikpijn.<sup>35</sup> Deze grote studie zal het werkelijke effect van hypnotherapie bij kinderen met buikpijn genereren. Indien dit onderzoek dezelfde resultaten oplevert als onze eerste studie en de cd net zo effectief zou zijn als de therapeut, dan zou dit een kostenbesparing van vijf miljard euro voor de gezondheidszorg opleveren.

## Financiering wetenschappelijk onderzoek en sponsoring

Er zijn verschillende manieren om wetenschappelijk onderzoek bij kinderen te financieren. Dit kan door middel van het aanvragen van subsidies, het samenwerken met het bedrijfsleven en het vragen van donaties aan stichtingen en privépersonen. Het is bekend dat ZonMw-programma's, maar ook andere gezondheidsfondsen en het bedrijfsleven, beperkt onderzoek financieren voor onderzoek bij kinderen. Mogelijk komt dit door de hoge kosten van dit soort onderzoek, maar ook doordat de wetenschappelijke impact lager is dan die van onderzoek bij volwassenen, doordat de maatschappelijke impact van onderzoek bij kinderen onvoldoende op waarde wordt geschat. Een andere belangrijke reden voor het bedrijfsleven om onderzoek bij kinderen minder snel te financieren, is dat hieraan minder verdiend wordt.

Toch is het mogelijk om veel geld voor kindergeneeskundig onderzoek binnen te halen. Een goed voorbeeld hiervan is KiKa: een professioneel geleide instelling die met ziel en zaligheid via allerlei slimme en ludieke acties jaarlijks meer dan tien miljoen euro binnenhaalt voor onderzoek ten behoeve van kinderen met kanker. Goede marketing en de juiste groep patiënten waarvoor steun gevraagd wordt, zijn dus van groot belang. Ter vergelijking: de Maag Lever Darm Stichting heeft jaarlijks 'slechts' een miljoen euro te besteden aan al het onderzoek dat wordt verricht bij volwassenen en kinderen met maag-, darm- en leverziekten. Poep en buikpijn zijn dus niet sexy!

Met meer intensieve samenwerking tussen professionele fondsenwerfers en charismatische dokters die in een kinderziekenhuis werken, moet het mogelijk

zijn om veel meer geld te genereren voor onder andere wetenschappelijk onderzoek. Een goed voorbeeld hiervan zijn de grote kindziekenhuizen in de Verenigde Staten. Het Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio, waarmee ik al bijna tien jaar samenwerk, int jaarlijks tussen de 20 en 40 miljoen dollar, die besteed wordt aan de modernisering van het ziekenhuis en aan wetenschappelijk onderzoek. Dit wordt bewerkstelligd door dokters die de boer op gaan met hun verhalen of door het binnenhalen van donaties van patiënten.

Donaties van patiënten, hoor ik u denken, is dit wel ethisch verantwoord? Leidt dit niet tot het bevoordelen van patiënten boven andere patiënten, gedreven door financiële motieven? Ik denk van niet. Ervaring leert dat ouders het juist leuk vinden om iets bij te dragen aan de verbetering van de zorg en de kennis over de ziekte waar hun kind aan lijdt. Terwijl het vragen om een donatie in de Verenigde Staten heel gewoon wordt gevonden, is dit in Nederland niet het geval. Niet lang geleden bevond ik mij te midden van een groep professionals werkzaam in de gezondheidszorg die discussieerden over fondsenwerving. Men keek mij vies en hoofdschuddend aan toen ik opperde ouders van patiënten te vragen geld te doneren voor wetenschappelijke projecten. Hebben wij niet een beetje boter op ons hoofd? Gebeurt dit niet dagelijks in elke branche? Iedereen weet toch dat je sneller geholpen wordt wanneer je mensen op de juiste plek kent?

Om mijn stelling te onderbouwen, schets ik u een waar gebeurd verhaal van een top hockeyer die op zijn heup viel tijdens de voorbereiding op de Olympische Spelen van 2004. In die periode had ik kortdurend het genoegen om teamarts te zijn van de nationale hockeyploeg. Het voert te ver om u uit te leggen waarom er destijds voor een kinderarts voor deze functie werd gekozen. De toenmalige bondscoach vroeg aan mij om een CT-scan van de heup van de betreffende speler te laten maken. Ik sputterde tegen omdat de kans op een hematoom het grootste was. Bovendien vertelde ik hem dat twee dagen rust waarschijnlijk al voldoende was om de adonis te laten herstellen. De bondscoach was niet te overtuigen en verzocht mij dwingend een scan te regelen. Na één telefoontje kon ik tot mijn stomme verbazing een uur later op de afdeling Radiologie van een groot academisch ziekenhuis terecht. Het woord 'speler van het Nederlands XI' deed wonderen.

### *Club van 100*

Het kan ook nog anders. Het wetenschappelijk onderzoek en de grote poliklinische zorg die door de poeppoli van het EKZ/AMC wordt uitgevoerd, wordt al bijna tien jaar ondersteund door de club van 100. Deze groep van donateurs,

bestaande uit vrienden, relaties, farmaceutische bedrijven, charitatieve instellingen en incidenteel ouders van patiënten, heeft het mogelijk gemaakt dat wij een vooraanstaande internationale wetenschappelijke positie bekleden. Het kost mij soms veel moed en gêne om iemand te vragen lid te worden van onze stichting, maar ik bedenk dan maar dat het geld goed besteed wordt en het niet voor mijn eigen gewin is. Het is fantastisch om te zien dat zoveel donateurs ook vandaag hier in deze schitterende kerk aanwezig zijn.

Over een kerk gesproken. Het is volgens mij niet ongebruikelijk om tijdens een kerkdienst een collecte te houden. Daarom zullen zo direct enkele artsonderzoekers van ons lab met een klein toiletje langskomen waarin u uw donatie kunt deponeren. Tenzij iemand zich geroepen voelt om Godfried Bomans na te volgen. Toen hem in 1961, tijdens het toen beroemde radioprogramma 'Problemen verdwijnen, waar de kopstukken verschijnen', de vraag werd gesteld wat hij zou doen als hij heel rijk zou zijn, antwoordde hij: 'Ik zou vooraan in de kerk gaan zitten, mij vervolgens triomfantelijk omdraaien en zeggen: "Jongens, deze collecte is voor mij!"'

## Dankwoord

Aan het einde van deze openbare les wil ik graag nog enige woorden van dank uitspreken. Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit van Amsterdam en de Raad van Bestuur van het AMC, vooral professor Marcel Levi, voor het in mij gestelde vertrouwen. De aanstelling voor vijf jaar past geheel binnen de topsportvisie dat alleen prestaties op het veld de garantie bieden voor een langere aanstelling in de toekomst. Professor Hugo Heijmans, wat was het inspirerend, stimulerend en warm om met jou in de afgelopen twintig jaar samen te werken, onderwijs te geven, congressen te organiseren, promovendi te begeleiden, liedjes te schrijven en voor te dragen, en vooral om met jou het leven te bespreken.

Mijn dank is groot aan Jan Taminiau en Hans Büller die mij destijds de weg wezen in de kinder maag-, darm- en leverziekten en -wetenschap. Jan, jouw honger naar kennis heb ik tot op de dag van vandaag bewonderd en hoop ik te evenaren. Dokter Büller, jij leerde mij om wetenschap leuk te vinden. Met engelengeduld onderwees je mij in het schrijven van artikelen en leerde je me om presentaties eenvoudig en geestig te brengen. Ondanks jouw vertrek naar Feijenoord is de vriendschap gebleven en werken wij nu opnieuw samen.

Natuurlijk is dank verschuldigd aan mijn wetenschappelijke begeleiders van het eerste uur, professor Guido Tytgat en professor Louis Akkermans. Beste Guido, het is een eer dat ik bij jou, net als honderd andere onderzoekers, heb

mogen promoveren. Het rappen samen met jou, tijdens het afscheid van Joep, beschouw ik als een hoogtepunt in onze relatie. Beste Louis, fantastisch dat je ons wetenschappelijke werk ook nu nog intellectueel en financieel wilt ondersteunen.

Het team waarmee ik dagelijks samenwerk: Angelika Kindermann, Merit Tabbers, Bart Koot, fellows kinder MDL, Joan Slager, Feyza Khawaja, Hilda Eeman, Giulia Leoni, Heleen Voogt en Reinie Brugge. Het is een voorrecht om lief en leed met jullie te delen. Inzet, onbaatzuchtigheid, opoffering, samenwerking en innovatie, alles wat een team sterk maakt, is in ons kleine team aanwezig. Dit leidt ertoe dat wij tot vele mooie dingen in staat zijn, zoals het uitvoeren van een enorme klinische en poliklinische zorg, maar ook dat wij ons mannetje staan bij onderwijs en wetenschap. Sinds het afgelopen jaar is de samenwerking met het VU medisch centrum, en natuurlijk in het bijzonder de onderafdeling kinder MDL, bestaande uit Frank Kneepkens en Tim de Meij, nog beter en intensiever geworden. Voor een optimale patiëntenzorg in combinatie met het continueren van ons wetenschappelijk werk is het samenvoegen van de twee kleine onderafdelingen op één locatie het te prefereren scenario.

Het Emmakinderziekenhuis, een kinderziekenhuis waar ik oprecht van houd, waar ik dagelijks met veel plezier naartoe ga en waar goede, ontzettend hard werkende, en vooral ook leuke en originele mensen werken met wie het vaak fantastisch samenwerken is. Het EKZ stond en staat garant voor topzorg met betrekking tot de opvang, begeleiding en behandeling van alle zieke kinderen, en dit in combinatie met klinisch en fundamenteel onderzoek. Mijn grootste wens is dat dit in de toekomst ook nog zo zal zijn.

De afdeling MDL, in het bijzonder Joep Bartelsman, Erik Rauws en Andre Smout. Het is voor soms wat onhandige kinderartsen MDL een voorrecht te weten dat er altijd een super behulpzame afdeling MDL dag en nacht voor hen klaarstaat. Joep was de verpersoonlijking daarvan. Wat genoot ik van onze samenwerking. Hoe leuk was het wanneer jij mij telkens in de maling nam wanneer ik één van onze patiënten tijdens de MDL-overdrachten kwam presenteren. 'Beste mensen, ik geloof dat er een kinderarts aanwezig is die iets leuks te melden heeft.' Jouw afscheid was de leukste dag die ik ooit in het AMC heb mogen meemaken! Je bent en blijft een voorbeeld voor mij op het gebied van samenwerken, humor en loyaliteit.

Natuurlijk wil ik ook Erik Rauws bedanken voor zijn tomeloze inzet voor onze patiënten. Dienst of geen dienst, Erik kunnen wij altijd bellen. Telkens kijken wij likkebaardend lekkerlessend over jouw schouder mee hoe jij met speels gemak, precisie, geduld en liefde een ERCP uitvoert bij de allerkleinste neonaatjes. Andre Smout. Wat een geluk voor ons dat jij enkele jaren geleden,

met Arjan Bredenoord in jouw kielzog, naar het AMC bent gekomen. Het is een voorrecht om met jullie te sparren over moeilijke motoriekpatiënten, het organiseren van wetenschappelijke congressen, het samen geven van college en natuurlijk het opzetten en uitvoeren van wetenschappelijke projecten die betrekking hebben op de gastrointestinale motoriek.

Dan natuurlijk de onderzoeksgroep. Zonder jullie was ik natuurlijk nergens geweest en had ik hier nooit gestaan. Groot is mijn dank aan de staf kinder en volwassen MDL, alle artsonderzoekers met wie ik in het verleden mocht werken, en de artsonderzoekers met wie ik nu samenwerk, studenten, onderzoeksverpleegkundigen, Aaltje Lei en Carin Bunker, Arine Vlieger, mijn favoriete hypnotherapeut Carla Frankenhuis, het fundamentele lab onder leiding van Rene van den Wijngaard, de clinical research unit, Hans Reitsma, Marcel Dijkgraaf en Maruschka Merkus, de klinische afdelingen Kinderchirurgie, Kinderurologie, Kinder- en volwassen radiologie, de Psychosociale afdeling, de Bascule, Frits Boer, Else de Haan en Bert Derkx, de Kindergenetica, Raoul Hennekam en, last but not least, de Huisartsgeneeskunde, Marjolein Berger.

Ook passen woorden van dank aan het adres van professor Carlo Di Lorenzo, hoofd van de afdeling kinder MDL in het Nationwide Children's hospital in Columbus Ohio, en aan professor Geoff Davidson en fysioloog Taher Omari in het Women's & Childrens Hospital in Adelaide, Australië. In de afgelopen jaren hebben wij bewezen dat wetenschappelijke samenwerking tussen topcentra in de wereld alleen maar voordelen oplevert en tot enorme vriendschappen kunnen leiden. Nog nooit hebben wij hoeven discussiëren over welke plaats onderzoekers en begeleiders innemen bij de publicatie van een artikel – jammer genoeg een zeldzaamheid in ons vak.

Jaap Groothoff en Koert Dolman, dank voor ons jarenlange vriendschap en natuurlijk voor het kritisch doorlezen van deze oratie.

De club van 100. Het is alweer enige jaren geleden dat ik met Jan Albers en Hans Kruize op weg was naar een Batavierenuitje. Met jouw netwerk moet het toch mogelijk zijn om honderd mensen/bedrijven om je heen te verzamelen die het leuk vinden om jou jaarlijks financieel te ondersteunen, zeiden de heren. Dit bleek een gouden gedachte te zijn. De club van 100 maakt het al vele jaren mogelijk dat wij de duizenden kinderen met spugen, buikpijn en obstipatie jaarlijks op onze poli kunnen blijven zien en deze klinische taak kunnen combineren met wetenschappelijk onderzoek. Zonder een donateur tekort te willen doen, wil ik graag Japie noemen, die het in 1999 mogelijk maakte om dit functionele bolwerk op te zetten. Ik ben je ongelooflijk dankbaar dat jij ons tot op de dag van vandaag zo genereus ondersteunt.

De belangrijkste mensen in mijn leven, mijn familie en mijn vrienden. Het doet mij ongelooflijk goed vrienden van vroeger, uit mijn middelbare school-



tijd, de hockeywereld (HDM, Bloemendaal, Boekaniers en Batavieren), studentenleven en vrienden die ik in de laatste twintig jaar heb ontmoet, hier samen te zien.

Mijn ouders. Het is fantastisch dat mijn moeder, vader en Christel er vandaag bij kunnen zijn. Zij hebben ervoor gezorgd dat ik als kind van gescheiden ouders nooit enige liefde in mijn jeugd tekortgekomen ben. Dank voor jullie onvoorwaardelijke steun en liefde. Mijn gezin. Alle clichés zijn waar, jullie zijn het liefste, vervelendste, ongehoorzaamste, mooiste en dierbaarste in mijn leven. Geen enkele interland of publicatie kan aan jullie tippen. Het spijt mij overigens heel erg dat jullie al 45 minuten niet hebben mogen sms'en.

Ten slotte wil ik mevrouw Koster heel erg bedanken. Pas geleden heeft zij mij de toga geschonken van haar man, professor Max Koster, destijds hoogleraar Interne Geneeskunde in het AMC. Het is een grote eer deze prachtige toga, gemaakt in 1969, te mogen dragen.

Net als tijdens mijn actieve sportcarrière zal ik mij de komende jaren met veel passie en inzet wijden aan mijn klinische taak, het onderwijs en de wetenschap, en de kleuren verdedigen van de Universiteit van Amsterdam.

Ik heb gezegd.

## Literatuur

1. Stheeman HA. 'De intestinale infantilismus en zijn behandeling met Ventraemon'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1932;76:4823-4841
2. Dicke WK. 'Coeliakie. Een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie'. Proefschrift Rijksuniversiteit Utrecht, 1950
3. Fernandes J. 'De vetresorptie, bestudeerd bij een kind met chylothorax'. Proefschrift Rijksuniversiteit Leiden, 1953
4. Mugie SM, Di Lorenzo C, Benninga MA. 'Constipation in childhood'. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:1-10
5. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. 'Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent'. *Gastroenterology* 2006;130:1527-1537
6. Campo JV, Bridge J, Lucas A, et al. 'Physical and emotional health of mothers of youth with functional abdominal pain'. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:131-137
7. Youssef NN, Langseder AL, Verga BJ, et al. 'Chronic childhood constipation is associated with impaired quality of life: a case-controlled study'. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:56-60
8. Voskuil WP, Ginkel R van, Benninga MA, et al. 'Insight into Rectal Function in Pediatric Defecation Disorders: Disturbed Rectal Compliance is an Essential Mechanism in Pediatric Constipation'. *J Pediatr* 2006;148:62-67
9. Berg MM van den, Bongers ME, Voskuil WP, Benninga MA. 'No role for increased rectal compliance in pediatric functional constipation'. *Gastroenterology* 2009; 137:1963-1969
10. Berg MM van den, Voskuil WP, Boeckstaens GE, Benninga MA. 'Rectal compliance and rectal sensation in constipated adolescents, recovered adolescents and healthy volunteers'. *Gut* 2008;57:599-603
11. Mertz H, Morgan V, Tanner G, et al. 'Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention'. *Gastroenterology* 2000;118:842-848
12. Dinning PG, Zarate N, Hunt LM, et al. 'Pancolonic spatiotemporal mapping reveals regional deficiencies in, and disorganization of colonic propagating pressure waves in severe constipation'. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:e340-e349
13. Saps M, Youssef N, Miranda A, et al. 'Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders'. *Gastroenterology* 2009;137:1261-1269
14. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, et al. 'Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome'. *BMJ* 2008;336:999-1003
15. Jong GW 't, Vulto AG, Hoog M de, et al. 'A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital'. *Pediatrics* 2001;108:1089-1093
16. Raad voor Gezondheidsonderzoek. 'Kind en ziekte: onderzoek voor gezondheid'. Den Haag: Gezondheidsraad, 2010; RGO nr. 62
17. Spriggs M, Caldwell PH. 'The ethics of paediatric research'. *J Paediatr Child Health* 2011;47:664-667

18. Caldwell PH, Butow PN, Craig JC. 'Pediatricians' attitudes toward randomized controlled trials involving children'. *J Pediatr* 2002;141:798-803
19. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde Ned. Huisartsen Genootschap. 'Richtlijn Obstipatie bij kinderen van 0 tot 18 jaar'. Utrecht 2009
20. Dijk M van, Bongers ME, Vries GJ de, et al. 'Behavioral therapy for childhood constipation: a randomized, controlled trial'. *Pediatrics* 2008;121:e1334-e1341
21. Burnett CA, Juszczak E, Sullivan PB. 'Nurse management of intractable functional constipation: a randomised controlled trial'. *Arch Dis Child* 2004;89:717-722
22. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. 'The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review'. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1868-1875
23. Bradford K, Shih W, Videlock EJ, et al. 'Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome'. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:385-390
24. Lovell RM, Ford AC. 'Global Prevalence of, and Risk Factors for, Irritable Bowel Syndrome: a Meta-analysis'. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 (Epub ahead of print)
25. Ginkel R van, Benninga MA, Voskuil WP, et al. 'Childhood irritable bowel syndrome: alterations in rectal sensitivity and gastrorectal response measured by barostat'. *Gastroenterology* 2001;120:31-38
26. Drossman DA. 'Abuse, trauma, and GI illness: is there a link?' *Am J Gastroenterol* 2011;106:14-25
27. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. 'Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome'. *Gastroenterology* 2011;141:1782-1791
28. Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. 'Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome'. *Lancet* 1984;2:1232-1234
29. Vlioger AM, Menko-Frankenhuys C, Wolfkamp SC, et al. 'Hypnotherapy for Children With Functional Abdominal Pain or Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial'. *Gastroenterology* 2007;133:1430-1436
30. Vlioger AM, Rutten JM, Govers AM, et al. 'Long-Term Follow-Up of Gut-Directed Hypnotherapy vs. Standard Care in Children With Functional Abdominal Pain or Irritable Bowel Syndrome'. *Am J Gastroenterol* 2012 (Epub ahead of print)
31. Rainville P, Duncan GH, Price DD, et al. 'Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex'. *Science* 1997;277:968-971
32. Vermeulen R. 'Feest bij de complementaire en alternatieve genezers na een positieve trial'. *Ned Tijdschr td Kwakz* 2009;120:21-22
33. Vlioger AM, Blink M, Tromp E, Benninga MA. 'Use of Complementary and Alternative Medicine by Pediatric Patients With Functional and Organic Gastrointestinal Diseases: Results From a Multicenter Survey'. *Pediatrics* 2008;122:e446-e451
34. Holla M, Ijland MM, Vliet AM van der, et al. 'Diseased infant after "craniosacral" manipulation of the neck and spine'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:828-831
35. Tilburg MA van, Chitkara DK, Palsson OS, et al. 'Audio-recorded guided imagery treatment reduces functional abdominal pain in children: a pilot study'. *Pediatrics* 2009;124:e890-e897