

In vivo watermanagement

Van verzilten tot verzuipen

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. PETER DEEN

Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE
PROF. DR. PETER DEEN



Zoet water is essentieel voor ons leven op aarde. De hoeveelheid zoet water op aarde is echter beperkt, onevenwichtig verdeeld en wordt verspild, met grote problemen als gevolg. Als mens bestaan we voor 60 procent uit water. Ook speelt water een belangrijke rol bij fysiologische processen, zoals zweten en ademhaling, en

bij het vervoer en uitscheiding van hormonen en lichaamsafvalproducten via het bloed en urine.

Om deze processen goed te laten verlopen heeft de mens een goede regulatie van de waterbalans ontwikkeld. Deze waterbalans wordt gestuurd door de osmolariteit en het volume van ons bloed. Verstoringen van de waterbalans, die leiden tot hypernatremie (te weinig water; verzilten) of hyponatremie (te veel water; verzuipen), komen vaak voor bij bijvoorbeeld nefrogene diabetes insipidus, hartfalen, zwangerschapsvergiftiging en levercirrose en hebben serieuze gevolgen voor de mens.

In zijn oratie toont prof.dr. Peter Deen, hoogleraar Cellulaire fysiologie aan de Radboud Universiteit Nijmegen, de parallellen tussen het *in vivo* watermanagement van de mens en het geologische watermanagement, waar Nederland zo bekend om staat. Deen onderzoekt de moleculaire oorzaken van de verstoringen in het watermanagement van de mens, om op basis daarvan therapieën te ontwikkelen. Hij zal enkele verrassende potentiële therapieën bespreken.

Prof.dr. Peter Deen (Bovenkarspel, 1960) is hoogleraar Cellulaire fysiologie aan de Radboud Universiteit Nijmegen/ het UMC St Radboud. Prof. Deen werkt sinds 1991 bij de afdeling Fysiologie in het Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences van de Radboud Universiteit Nijmegen. Deen is een van de weinige deskundigen op het gebied van waterbalansregulatie in de wereld. In 2006 verwierf hij een Vici-subsidie voor zijn onderzoek naar de rol van de nier en de regulatie van de zout- en waterhuishouding in het lichaam.

IN VIVO WATERMANAGEMENT
VAN VERZILTEN TOT VERZUIPEN

***In vivo* watermanagement**

Van verzilten tot verzuipen

Rede (in verkorte vorm) uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Fysiologie, in het bijzonder de celfysiologie, aan het Universitair Medisch Centrum St Radboud/de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 7 januari 2011

door prof. dr. Peter Deen

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Gerard Verschooten
Drukwerk: Van Eck & Oosterink

ISBN 978-90-816813-1-5

© Prof. dr. Peter Deen, Nijmegen, 2011

Digitale kleurenversie te verkrijgen via osmoregulation, publications op
<http://www.physiology-nijmegen>

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus, mijne dames en heren, lieve familie en vrienden,

Heeft u wel eens stilgestaan bij wat dorst is? Of waarom urine 's morgens veel geler is dan tijdens de dag? Weet u dat dit dagelijks zichtbare aspecten zijn van een normale waterbalans, maar dat er ook mensen zijn bij wie deze balans verstoord is? Als het verstoord is, weten we dan waardoor dit komt en kunnen we daar wat aan doen? De regulatie van deze zogenaamde *in vivo* waterbalans bij gezondheid en ziekte intrigeert mij al zo'n 20 jaar. Ik hoop u tijdens deze lezing mijn kennis en fascinatie voor dit onderwerp over te brengen en u te laten zien hoe wij vergaarde kennis hierover proberen om te zetten naar mogelijke klinische toepassingen.

Echter, voordat ik hierop in zal gaan wil ik het eerst met u hebben over de verschillende betekenissen van water voor ons.

GEVOELEN EN WATER

Wat is water voor ons? Bètawetenschappers zullen zeggen: 'dat is een uitstekend oplosmiddel bestaande uit bi-polaire moleculen van twee waterstofatomen en één zuurstofatoom'. Water heeft voor velen van ons echter ook een emotionele betekenis. Het geluid van de zee, waarbij golven op het strand hun einde vinden, wordt als groots en rustgevend ervaren. Het geluid en de aanblik van een waterval stralen kracht uit. Het geluid van het stromen van een rivier wordt geassocieerd met een gevoel van energie, reinheid en vruchtbaarheid, terwijl het geluid van een doorspoelend toilet naast een gevoel van reinheid, meestal ook een gevoel van opluchting geeft. Water speelt ook een belangrijke rol bij rituelen: op de nieuwjaarsviering brengen inwoners van Laos offers aan hun 'moeder aller wateren', de Mekong rivier, als dank voor de vruchtbaarheid die ze brengt. Daarnaast wordt bij de doop in de christelijke kerk de wedergeboorte in het leven van Christus gerealiseerd door het kind onder te dompelen of te overgieten met water (Figuur 1) (Altman, 2005).



Figuur 1. Doop van een Turks jongetje

MEDICINAAL WATER

Sinds mensenheugenis worden er ook medicinale krachten toegeschreven aan water (Boot *et al.*, 2007). Al in de Griekse oudheid werden kuuroorden, maar ook het baden in badkuipen, gezien als helend voor het lichaam. De bekende Griekse medicus Hippocrates (460-377 v.Chr.) was een hydrotherapeut *avant la lettre*. Hij beschreef dat het voor een juiste menging van de vier levenssappen, zijnde bloed, slijm, gele gal en zwarte

gal, essentieel is te baden in water. Terwijl we tegenwoordig bedrust voorgeschreven krijgen om te genezen van een ziekte was het in de middeleeuwen niet vreemd dat medici thermale baden voorschreven om te genezen van een kwaal (Figuur 2). Hierbij verbleven de patiënten soms wel acht dagen in een groot bad, waar aan drijvende tafels werd gegeten, gedronken en waar spelletjes gedaan werden. Ze zullen dus wel aardig doorweekt zijn geweest. Arme patiënten konden zich doorgaans geen overnachting in een nabijgelegen herberg permitteren en verbleven daarom vaak ook 's nachts in het bad. Je zou denken dat zij daarom bijna opgelost zouden moeten zijn. Kwam je op ziekenbezoek, dan kon je met de badgasten converseren vanuit galerijen en muzikanten zorgden voor de nodige afleiding. Hoewel de medicinale krachten van het badwater tegenwoordig minder onderschreven worden omdat de wetenschappelijke bewijsvoering hiervoor doorgaans zwak is, is het stomen met water bij verkoudheid en het nemen van een warme douche bij gewrichtsklachten nog heel gangbaar.



Figuur 2. Baden ter genezing van kwalen in de middeleeuwen.

WATERSCHAARSTE

Het is wetenschappelijk wel overduidelijk dat er zonder water geen leven is. Het belang hiervan zien we terugkomen in onze gedragingen, die te maken hebben met het gebrek aan en de verdeling van drinkbaar zoet water over de wereld. Hoewel tweederde van onze aarde bedekt is met water, is slechts 3 procent hiervan zoet water. Daarnaast is van deze 3 procent tweederde bevroren. Slechts 1 procent van het totale watervolume op aarde is dus beschikbaar voor de mens.

Naast de schaarste is ook de *verdeling* van zoetwater over de wereld scheef. Terwijl wij, met onze rivieren en onze goede waterzuiveringsinstallaties zo veel zoet water hebben dat het opslaan van water voor ons water naar de zee dragen is, zijn er vele landen waar een chronisch tekort aan drinkbaar water is, met name in Afrika en Azië. In deze landen, die naast droogte ook grote armoede kennen, lopen met name vrouwen soms wel zes uur per dag om drinkwater te halen (Figuur 3). Daarnaast staan ze vaak uren te wachten tot ze water uit de put of tank kunnen krijgen. De verkoop van drinkwater is dus een goede handel. Landen die droog maar minder arm zijn, zoals Israel en de Arabische landen, hebben grote installaties aangelegd om zeewater te ontzouten (Figuur 4).



Figuur 3. Afrikaanse vrouwen lopen lange stukken om water te halen.



Figuur 4. Zeewater ontziltingsinstallaties in het midden Oosten.

Anderen voeren zoetwater aan per containerschip, zoals de Caribische eilanden doen met water uit het waterrijke Suriname.

In landen waar een gemeenschappelijke rivier doorheen stroomt is het doorgaans moeilijk goede afspraken te maken en deze na te komen. De behandeling en verdeling van het water leidt dan ook vaak tot conflicten. Een voorbeeld hiervan is het water van de Golan-hoogvlakte en de Jordaan die hieruit ontspringt (Figuur 5). Deze behoorden in 1948 nog niet tot Israël, maar vormden de opmaat voor de zesdaagse oorlog die Israël in de jaren zestig voerde met Syrië. Ook het dammenplaatsen in rivieren aan de bovenloop van de Jordaan door onder andere Libanon en Jordanië zijn zwaar bevochten en hebben ertoe geleid dat de Jordaan vandaag eerder vloeibaar afval dan een rivier genoemd mag worden. Naast het Midden-Oosten speelt het veiligstellen van water voor de toekomst ook een belangrijke rol in het conflict over afscheiding van Tibet van China. Immers, op de Tibetaanse hoogvlakte in de Himalaya ontspringen de drie grote Chinese rivieren: de Gele rivier, de Yangtze, en de Mekong.

De beschikbare hoeveelheid zoetwater is laag en wordt steeds schaarser, want door de grote bevolkings-explosie en waterverspilling wordt er op alle continenten meer grondwater opgepompt voor consumptief gebruik dan dat er bij komt. Verder zullen er over 15 jaar 1.8 miljard mensen wonen in gebieden met een groot gebrek aan zoet water. Het staat als een paal boven water dat zuinigheid, bewust gebruik, en goed beleid aangaande beheer en verdeling van zoet water geboden is. De waarde van zoet water zal de waarde van olie overstijgen. Het zwarte goud wordt blauw.



Figuur 5. Strijd om zoetwater: meer van Galilea en Jordaan

REGULATIE VAN DE WATERBALANS VAN NEDERLAND

In Nederland hebben wij de luxe dat we een groot surplus aan water hebben. Sterker nog, door de eeuwen heen hebben wij Nederlanders grote stukken land ingepolderd, waardoor een groot deel van ons land onder zeespiegel ligt (donkergrijs/lichtblauw in Figuur 6). Het is voor ons dus noodzaak, en wij zijn er vermaard om, om water juist buiten te houden. Dit geologisch watermanagement is een belangrijk verkoopproduct van Nederland en heeft duidelijk overeenkomsten met de regulatie van de waterbalans

in ons lichaam, waar ik het straks met u over ga hebben en daarom wil ik hier kort even op de geologische waterbalans ingaan. In dit verband is het jammer dat Zijne Koninklijke Hoogheid prins Willem-Alexander verhinderd is bij mijn oratie aanwezig te zijn (Figuur 9), want hij is een expert op dit gebied. Zo was hij voorzitter van de VN adviesgroep water, zoals aangegeven op het waterlandtientje van 2010 (Figuur 7). Verder lijkt ZKH ook nog op de hoogte te zijn van ons werk (Figuur 8).



Figuur 6. Nederland onder zeespiegel.



Figuur 7. Waterland tientje 2010.



Figuur 8. ZKH prins Willem-Alexander en genen.

DIENST VAN HET KONINKLIJK HUIS

De Hooggeleerde Heer
Professor dr. P.M.T. Deen
Universitair Medisch Centrum
St. Radboud
Afdeling fysiologie
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN

NO.
690/10/wa/evs

'S-GRAVENHAGE
11 oktober 2010

ONDERWERP

NOORDEINDE 64A

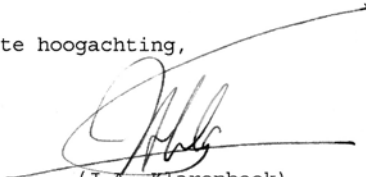
Zeer geachte Heer Deen,

Namens Zijne Koninklijke Hoogheid de Prins van Oranje zeg ik U hartelijk dank voor de vriendelijke brief van 1 oktober jl. en voor Uw uitnodiging om op 7 januari a.s. de inaugurale rede met als titel "in vivo watermanagement: van verzilten tot verzuipen" te Nijmegen bij te wonen.

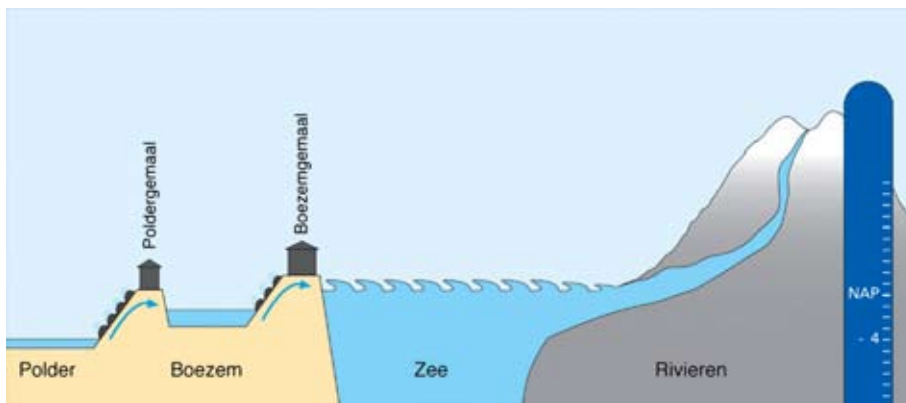
De Prins heeft het op prijs gesteld dat U aan hem hebt willen denken; het spijt hem dan ook U te moeten laten weten dat hij niet in de gelegenheid is om aan deze uitnodiging gevolg te geven.

Gaarne vraag ik om Uw begrip voor deze voor U ongetwijfeld teleurstellende beslissing. Ik wens U en allen die bij de organisatie betrokken zijn veel succes met alle voorbereidingen toe. Prins Willem-Alexander zou het bijzonder op prijs stellen als U te gelegener tijd Uw inaugurele rede toe zou willen zenden.

Met gevoelens van de meeste hoogachting,



(J.A. Klarenbeek)
Particulier Secretaris van
Zijne Koninklijke Hoogheid
de Prins van Oranje



Figuur 10. Geologisch watermanagement: Nederland polderland.

Behalve onder zeeniveau ligt ingepolderd Nederland ook beneden de waterspiegel van onze rivieren (Figuur 10). Om de waterbalans dus goed te kunnen regelen zijn de polders omringd door duinen en dijken en wordt er doorgaans continu water weggepompt. Gebeurde dit vroeger nog door onze vertrouwde windmolens, tegenwoordig gebruiken we hiervoor gemalen. Met de invoer van zoet rivierwater door middel van sluisen, zoals voor de Rijnlandpolder gebeurt via de Julianasluis bij Gouda, wordt het zoute grondwater teruggedrongen en verdund. In zo'n geval staan onze tulpen er goed bij (Figuur 11).

Ons geologisch watermanagement gaat echter ook wel eens fout. Als er in de zomer te weinig regen valt en het rivierpeil laag staat, dan kan dit leiden tot een tekort aan zoet water in de polder. Hierdoor wordt het grondwater te zout. De poldergrond verzilt en onze tulpen gaan er slap bijhangen.

Aan de andere kant, als we in de winter te veel regen en rivierwater krijgen en de dijken houden het bijna niet meer, dan moeten we het achterliggende land wel eens laten onderlopen, zoals hier in het land van Maas en Waal in februari 1995 (Figuur 12). Je zou hier kunnen zeggen: de grond verzuipt.

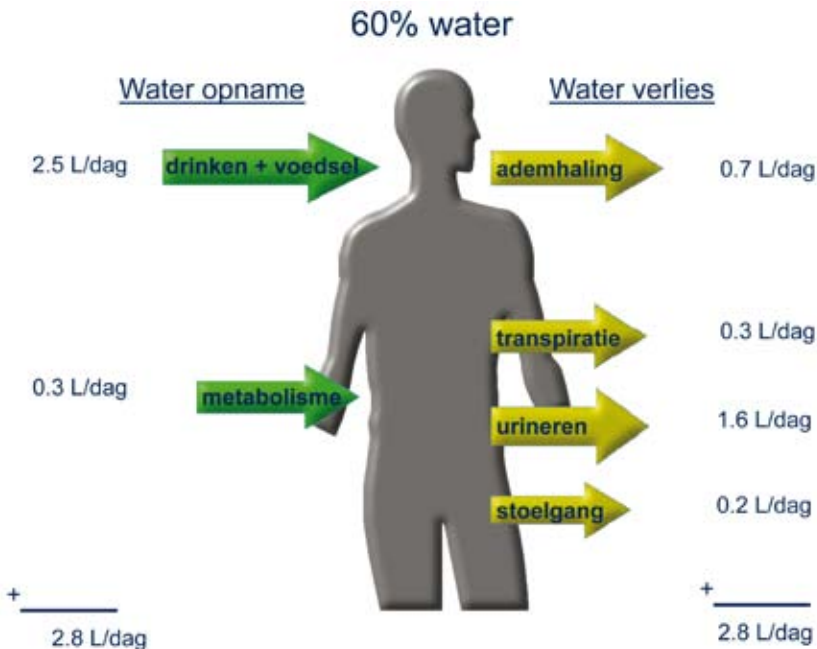


Figuur 11. Tulpen bij voldoende water.

Figuur 12. Nederland bij verzuipen: Maas en Waal, Februari, 2005.

REGULATIE VAN DE WATERBALANS VAN ONS LICHAAM

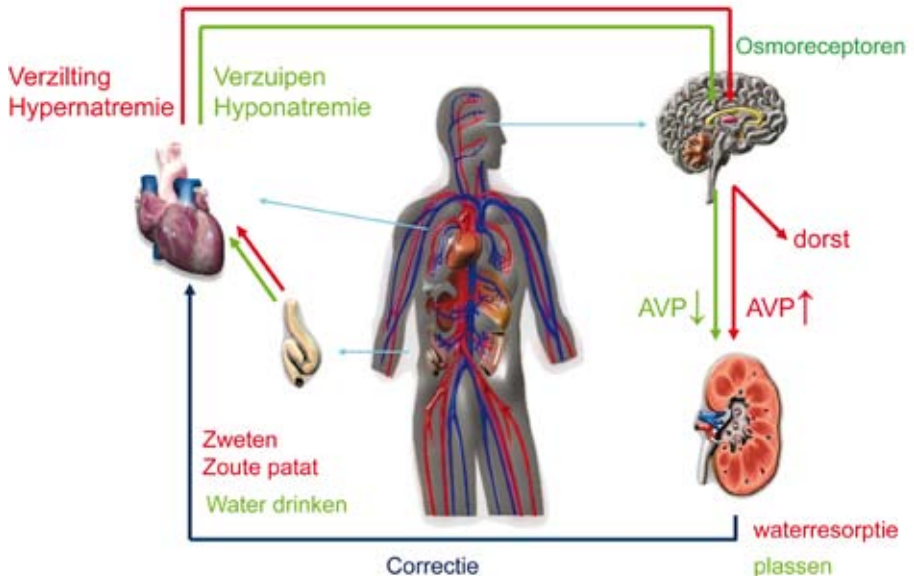
Net als ons land heeft ook ons lichaam een goede regulatie van de waterbalans opgezet om een tekort of overmaat aan water te voorkomen. Wij hebben een goed *in vivo* watermanagement. Wij bestaan voor 60 procent uit water, wat neerkomt op 42 liter bij een persoon van 70 kilo. Dit volume is echter continue onderhevig aan veranderingen. Zo verliezen we water bij ademhalen, lichaamstemperatuurregulatie door middel van transpiratie, het realiseren van een fijne stoelgang, en bij de afvoer van afvalproducten via de urine (Figuur 13). Bij elkaar opgeteld is dit zo'n 2,8 liter per dag. Om niet uit te drogen moet ditzelfde volume natuurlijk weer worden aangevuld. Van de 2,8 liter vocht dat we binnen dienen te krijgen komt ongeveer 300 ml uit het metabolisme en 2,5 liter water uit voedsel en drinken. We regelen de balans voornamelijk met drinken en urineren. Van de 2,5 liter water die we consumeren komt doorgaans circa 1 liter uit ons eten. U denkt misschien dat dat veel is, maar bedenk hierbij dat een appel van 200 gram voor 160 gram uit water bestaat. De resterende 1,5 liter vocht verkrijgen we dan nog uit drinken. In de huidige tijd waarin velen van ons dikker worden is het raadzaam water te drinken, omdat water geen calorieën bevat. Koffie en thee zouden niet kunnen, want cafeïne is dehydrerend. Ik kan de koffie- en theedrinkers onder u echter geruststellen,



Figuur 13. In vivo waterbalans.

want dit is een fabel. Cafeïne zorgt bij hoge concentratie inderdaad voor meer plassen. Echter, de cafeïneconcentratie in onze koffie en thee is doorgaans te laag om enige vochtuitdrijving te realiseren (Maughan and Griffin, 2003). Mocht de concentratie hoger dan gangbaar zijn, dan zal nog steeds slechts een fractie van het water uitgeplast worden dat met de koffie geconsumeerd wordt en is het nog niet dehydrerend. In het laatste geval zou men, voor wat betreft de waterbalans, gewoon iets meer moeten drinken.

Om te weten of we water nodig hebben heeft ons lichaam een vernuftig systeem opgezet. Hierin speelt de osmolariteit, oftewel verziltinggraad, van ons bloedplasma de belangrijkste rol. Osmolariteit is een maat voor het wateraantrekkend vermogen van een vloeistof en dit wordt puur bepaald door het aantal moleculen in een vloeistof. Omdat natrium het meest voorkomend molecuul in ons bloedplasma is, is voor de waterbalans, naast water, natrium dan ook het belangrijkste. De natriumconcentratie bepaalt de osmolariteit van ons bloed. Om goed te kunnen functioneren wordt de concentratie van water en zouten van ons bloedplasma tussen nauwe grenzen gehouden. Zoals de Franse fysioloog van het eerste uur Claude Bernard (1813-1878) al halverwege de negentiende eeuw stelde, is (vrij vertaald vanuit het Frans) 'het constant houden



Figuur 14. In vivo watermanagement.

van ons intern milieu essentieel voor een vrij en onafhankelijk leven'. Als we in balans zijn heeft ons bloed een natriumconcentratie van 140 millimol/l en een osmolariteit van 290 milliosmol. (Voor de kenners onder ons: vanwege de complexiteit worden de effecten van de volumebalansregulatie op de water(osmo)balans hier buiten beschouwing gelaten).

Het systeem werkt als volgt: als we door zweten water verliezen of met het eten van zoute patat veel natrium tot ons nemen gaat de natriumconcentratie, en dus osmolariteit, van ons bloed wat omhoog (Figuur 14). We verzilten iets. We worden hypernatremisch. Dit wordt gedetecteerd door zogenaamde osmoreceptoren in de hersenen en dit leidt tot twee responsen. Enerzijds krijgen we dorst en willen dus gaan drinken. Anderzijds geven onze hersenen het hormoon arginine-vasopressine oftewel AVP af aan ons bloed. In de nieren zorgt vasopressine vervolgens dat we meer water terughalen uit de voorurine. Hiermee corrigeren we enerzijds de verzilting van ons bloed en vormen we anderzijds geconcentreerde urine. Het tegenovergestelde gebeurt als we bijvoorbeeld water drinken. Er treedt een lichte daling van de bloedosmolariteit op. We verzuipen iets. We worden hyponatremisch. Met de verminderde vasopressineafgifte gaan we meer plassen en vormen we verdunde urine. Dit mechanisme zorgt er voor dat u 's morgens na het slapen, waarbij u veel vocht verliest met ademen en zweten, geconcentreerde gele urine heeft, maar ook dat u de consumptie van 1 liter water binnen 1 uur weer uitplast.

De dorstprikkel van ons is heel sterk. Na zuurstof, waar zelfs een ervaren Polynesische parelduiker maar vijftien minuten buiten kan, is water het tweede molecuul waar we slechts kort zonder kunnen. Terwijl we enkele maanden zonder voedsel overleven, hebben we na een paar uur niet drinken al dorst en sterven we als we langer dan twee dagen geen vocht binnenkrijgen. Een voorbeeld dat de sterkte van de dorstprikkel goed weergeeft zien we bij de gijzelneming van Russische kinderen door Tsjetsjeense terroristen/vrijheidstrijders zoals dat plaatsvond in Beslan in september 2004. Om hun eis van onafhankelijkheid van Rusland kracht bij te zetten werden deze kinderen 2,5 dag gevangen gehouden in hun snikhete school en mochten niet naar de kraan om te drinken. Om hun dorst te lessen en te overleven dronken ze daarom hun eigen urine op. Hoewel het bij de senioren onder ons wat afneemt is de gevoeligheid voor toename in verzilting van ons bloedplasma dus zeer gevoelig afgestemd. Slechts 1 procent waterverlies zal ons al stimuleren om te drinken en leiden tot het vasthouden van meer water in de nier. Dit komt overeen met 420 ml van de 42 liter water dat een persoon van 70 kilo in zich heeft. Nog in 2008 is er door enkele waterproducenten sterk campagne gevoerd om u erop te wijzen dat u zeker acht glazen water per dag moet drinken om gezond te blijven, wat neerkomt op zo'n 1600 milliliter. Het drinken van water is gezond en het is prima om gespreid over de dag 1,5 liter water te drinken. Dit volume is echter geen must, want uw dorstgevoel geeft doorgaans prima aan wanneer u water nodig heeft.

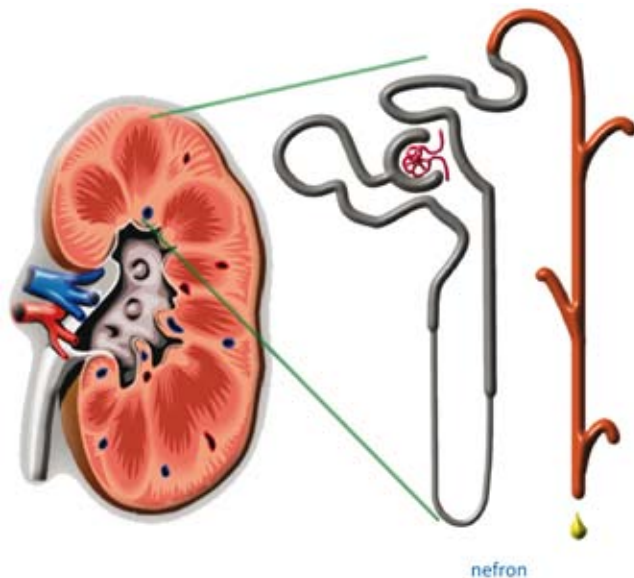
MIJN ONDERZOEK

Fysiologie van de waterbalans

In mijn onderzoek richt ik mij met name op de regulatie van de waterbalans in de nier. Elk van onze nieren bestaat uit een miljoen nefronen, de basale eenheid van de nier (Figuur 15). Deze nefronen zijn buisjes die al het werk doen. Om ons bloed te zuiveren van afvalstoffen wordt ons bloedvolume van circa 5 liter elke dag zo'n 30-40 keer gefiltreerd in de glomerulus. Er wordt dus elke dag circa 180 liter zogenaamde voorurine geproduceerd. Aangezien u en ik op een normale dag maar 1,5 liter urine uitplassen, betekent dit dat onze nieren weer bijna 180 liter water uit de voorurine terughalen. Dit gigantische volume moet door de cellen van onze nierbuisjes heen en hiervoor zijn speciale eiwitten nodig, de zogenaamde aquaporine waterkanalen. Dit zijn eiwitten die in het membraan van de niercellen zitten en door een minuscuul gaatje snel maar selectief water doorlaten. In het eerste gedeelte van het nefron wordt altijd 90 procent van het water teruggehaald via het AQP1 waterkanaal. In het laatste gedeelte, de verzamelbuis, kan de resterende 18 liter geresorbeerd worden, wat geregeld wordt door het eerder genoemde vasopressine. Vasopressine bindt hier aan zijn type-2 receptor, wat leidt tot een verandering aan de binnenkant van de cel, waardoor AQP2-waterkanalen naar het membraan aan de urine zijde gaan (Figuur 16). Water uit de voorurine gaat dan via AQP2 de cel in en gaat er via twee andere waterkanalen, zijnde AQP3 en AQP4, aan de onderkant weer uit richting ons bloed. Bij verzilting geven we meer vasopressine af,

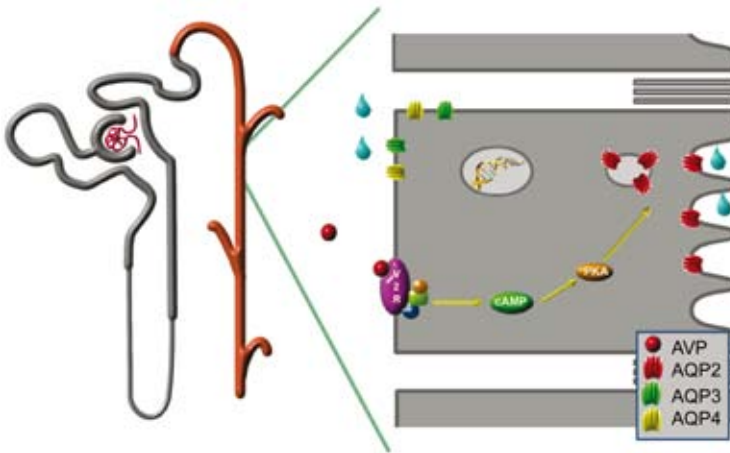
halen we meer water uit de voorurine en krijgen we geconcentreerde urine. Als we genoeg water hebben geresorbeerd om de verzilting te corrigeren valt vasopressine weer weg, wordt AQP2 weer naar binnen gehaald, en gaan we meer plassen (Figuur 17). Bij verzuipen geven we minder dan normaal vasopressine af waardoor we meer water via de urine afvoeren en onze urine dus verdund wordt.

Het is belangrijk te weten hoe in de cel AQP2 naar en van het urine-

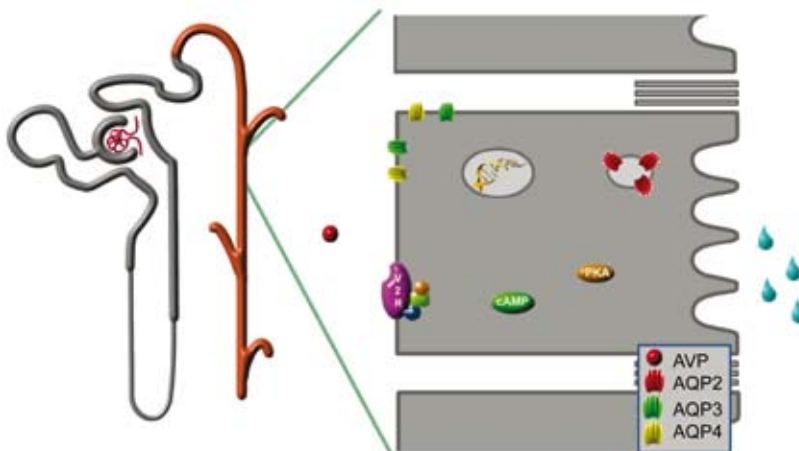


Figuur 15. Het nefron: de basale eenheid van de nier.

zijdemembraan verplaatst wordt. Dit blijkt te gebeuren door andere eiwitten die door middel van het hangen van vlaggetjes aan AQP2 de cel vertellen of AQP2 naar dit membraan moet gaan of niet. Zo hebben de doctores Bas van Balkom, Erik-Jan Kamsteeg en Michelle Boone in mijn groep laten zien dat de vlaggetjes fosforylatie en ubiquitine essentieel zijn om AQP2 respectievelijk naar en van het urinezijdemembraan te transporteren (Van Balkom *et al.*, 2002; Kamsteeg *et al.*, 2006). Welke eiwitten deze vlaggetjes op AQP2 zetten is nog onbekend en die vraag willen we in de komende jaren beantwoorden.



Figuur 16. Vasopressine-gereguleerde waterreabsorptie: respons op verziltten.



Figuur 17. Vasopressine-gereguleerde waterreabsorptie: respons op verzuipen.

PATHOFYSIOLOGIE VAN DE WATERBALANS

Verzuipen

Ook in ons lichaam komen verstoringen van de waterbalans voor, zowel situaties van verzuipen als van verzilten. Als er veel water in korte tijd gedronken wordt kan een situatie van acuut verzuipen ontstaan. Het komt gelukkig weinig voor, maar er zijn sprekende voorbeelden van waarvan ik er hier twee wil noemen. De eerste zijn marathonlopers die met het zweten bij hardlopen veel water en wat zout verliezen, maar dit alleen aanvullen met het drinken van veel en zoutloos water. De tweede betreft hier een voorval in 2005 waarbij als onderdeel van een ontgroening een aspirant lid van de studentenvereniging Albertus Magnus in Groningen in korte tijd zes liter water moest drinken. Hierdoor raakte de student in coma. Oplettende jongeren onder ons zouden uit dit voorbeeld kunnen afleiden dat water een goedkoop alternatief is voor dure alcoholische dranken als je wilt comazuipen. Ik hoop echter dat het feit dat deze student de watervergiftiging ternauwernood overleefde u op andere gedachten brengt.

Chronisch verzuipen wordt gevonden bij 30 procent van gehospitaliseerde patiënten en is daarmee de meest voorkomende elektrolytenstoornis. Deze stoornis wordt doorgaans zelden behandeld omdat het niet zo belangrijk geacht wordt. Recente data geven echter aan dat chronisch verzuipen leidt tot verlies van concentratie en balans, tot osteoporose, hartinfarcten en een verhoogde kans op vroege sterfte. In de meeste gevallen is een verhoogde non-osmotische afgifte van vasopressine hiervan de oorzaak, maar recente data laten zien dat chronisch verzuipen ook andere oorzaken kan hebben. Samen met onze epidemiologische en klinische collega's Stricker, Snieder, Zietse, Hoorn, van den Born en Navis uit Rotterdam, Amsterdam en Groningen, hopen collega Bindels en ik dan ook hartstochtelijk hiervoor financiële middelen te verkrijgen om de verschillende oorzaken van hyponatremie te ontrafelen, zodat we op termijn patiënt-specifieke therapie kunnen aanbieden.

De reden waarom acuut verzuipen ernstigere gevolgen heeft dan chronisch verzuipen heeft te maken met het verschil in doorlaatbaarheid van de celmembranen voor water en natrium. Van de 42 liter water in een persoon van 70 kilo bevindt zich 24 liter in de cellen (intracellulaire compartiment). De resterende 14 liter bevindt zich in het extracellulaire compartiment, waar het circulerende bloed en intercellulaire vloeistof als lymfe deel van uitmaken. De scheiding tussen het circulerend bloed en de intercellulaire vloeistof wordt gevormd door de verbindingen tussen de endotheelcellen die de binnenkant van onze bloedvaten bekleden. Hier kunnen water en natrium vrijelijk doorheen bewegen. Als door water drinken de osmolariteit van het bloedplasma afneemt zal het water vanuit het bloedplasma naar het intercellulaire compartiment bewegen door de hogere osmolariteit aldaar. Tegelijkertijd zal echter de osmolariteit van het intercellulaire compartiment afnemen door diffusie beweging van natrium vanuit dit compartiment naar het bloedplasma. Uiteindelijk zullen natrium en water zich

gelijkelijk verdeeld hebben zonder netto water beweging te realiseren van het ene naar het andere compartiment.

De membranen van cellen zijn echter semi-permeabel: ze zijn wel permeabel voor water, maar niet voor natrium. Met de verlaagde osmolariteit van het bloedplasma en intercellulaire vloeistof zal dus uitsluitend water de cellen in gaan, waardoor ze zwellen. In principe kunnen cellen van ons lichaam zich hierop aanpassen door wateraantrekende moleculen (osmolytes) uit de cel te laten gaan, waarmee ze hun osmolariteit verlagen, maar dit gaat langzaam. Cellen zullen dus beduidend zwellen bij een snelle verlaging van de bloedosmolariteit zoals gebeurt bij acuut verzuipen, terwijl cellen bij chronisch verzuipen de tijd hebben om hun osmolariteit aan te passen. Met name onze hersencellen hebben last van een snelle zwelling omdat deze door de rigide schedel niet kunnen uitdijen. Hierdoor ontstaat er overdruk, wat kan leiden tot coma en eventueel overlijden.

Verzilten

In mijn rede richt ik mij verder op twee vormen van verzilten, te weten erfelijke en lithium-geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus (NDI), omdat ons onderzoek daaraan interessante mogelijkheden biedt voor therapie. NDI kenmerkt zich door het onvermogen van de nier om onze urine te concentreren ondanks aanwezigheid van vasopressine. Volwassenen met erfelijke NDI plassen zonder medicatie 15-20 liter urine per dag en moeten dus, om niet uit te drogen, dagelijks hetzelfde volume aan water drinken (Figuur 18). De naam NDI klinkt ingewikkeld en lijkt op die van diabetes mellitus, beter bekend als suikerziekte, maar de betekenis is duidelijk anders en vrij gemakkelijk te onthouden. Nefrogeen betekent dat de oorzaak in de nier ligt, diabetes komt van het Griekse woord diabainein en betekent vloeistofstroom. Het woord insipidus betekent smaakloos en komt nog uit de tijd dat de artsen urine proefden om te kijken of een patiënt die veel plaste suikerziekte had of NDI. Smaakte het zoet dan was het suikerziekte. Was het smaakloos, dan was het NDI.



Figuur 18. Nefrogene diabetes insipidus.

CONGENITALE NEFROGENE DIABETES INSIPIDUS

Voor wie geboren wordt met deze afwijking is uitdroging het grootste risico (Figuur 19). Sterke uitdroging gaat gepaard met een lage bloeddruk wat voorheen vaak tot mentale retardatie op latere leeftijd leidde, omdat de hersenen dan te weinig bloedaanvoer en dus zuurstof kregen. Tegenwoordig worden de genetische vormen snel onderkend en zorgt het geven van voldoende water voor de oplossing.



Figuur 19. Patientje met erfelijke nefrogene diabetes insipidus voor (links) en na (rechts) geven van water.

Toen ik in 1991 bij de afdeling Fysiologie begon, waren waterkanalen nog niet bekend

en mijn taak als postdoc bij het toenmalige afdelingshoofd prof. Carel van Os was het moleculair identificeren van het eerste waterkanaal. In die tijd had mijn collega humane genetica prof. Nine Knoers, onder begeleiding van kindernefroloog prof. Leo Monnens, onderzoek gedaan aan kinderen geboren met NDI. Zij had ook door het inzamelen van

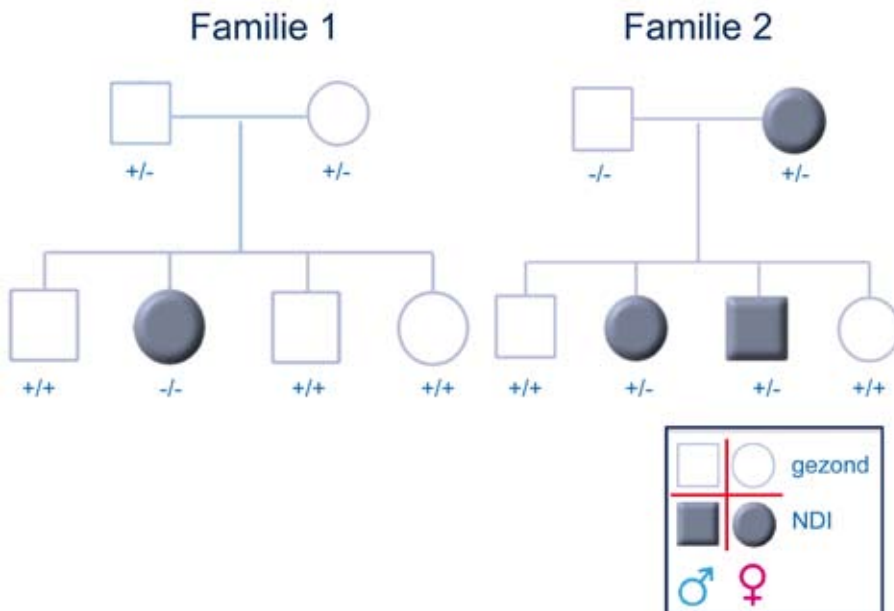
DNA van deze patiënten ons UMC St Radboud gemaakt tot het wereldwijde referentiecentrum voor erfelijke NDI. Bij het lezen van haar proefschrift begreep ik dat een fout in het DNA van een waterkanaal een oorzaak kon zijn van erfelijke NDI en daar zijn we naar gaan zoeken. De basale genetische kennis die nodig is om dit te volgen zal ik u hier uitleggen. Elke cel van ons lichaam bevat 23 paar chromosomen, de ene helft van de vader, de ander van de moeder. Chromosomen bestaan uit DNA (Figuur 20) en elk eiwit, dus ook AQP2, wordt gecodeerd door een stukje DNA, dat een gen wordt genoemd. Elk persoon erft zowel een AQP2-gen van de vader als van de moeder. Hoewel mijn collega en Nobelprijswinnaar chemie van 2003, prof. Peter Agre, ons voor was in het identificeren van de eerste



Figuur 20. Chromosoom en DNA.

aquaporine, waren wij de eersten die konden laten zien dat een mutatie in het AQP2-gen NDI veroorzaakte. Zoals in de stamboom aangegeven met twee minnetjes bleek de patient van onze eerste familie twee foute AQP2-genen geërfd te hebben (Figuur 21). Deze ontdekking was wetenschappelijk zeer bijzonder. Het was namelijk bekend dat water over membranen van cellen kon bewegen en er werd al dertig jaar gediscussieerd of we überhaupt wel waterkanalen nodig hadden. Met onze ontdekking dat een fout AQP2-waterkanaal leidt tot NDI bewezen we tegelijkertijd dat waterkanalen nodig zijn om gezond te zijn. Wij waren dan ook heel blij met onze publicatie in het topblad *Science* (Deen *et al.*, 1994).

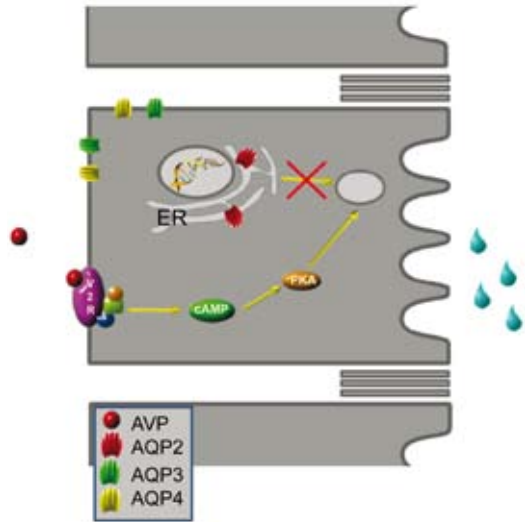
Nu hadden we mutaties gevonden in het AQP2-gen, maar waarom zorgden deze mutaties nu voor NDI? Om dit te onderzoeken lieten we de normale en foute waterkanalen maken in cellen die lijken op niercellen en bekeken wat er met deze eiwitten gebeurde. In tegenstelling tot normaal AQP2, dat met vasopressine naar de urinezijde-membraan gaat, bleken de foute eiwitten van onze patiënt hangen in de eiwitfabriek van de cel, het zogenaamde endoplasmatisch reticulum, hier aangeduid met ER (Deen *et al.*, 1995) (Figuur 22). Naast de synthese van membraaneiwitten heeft deze fabriek ook de kwaliteitscontrole van de cel. De AQP2-eiwitten van onze patiënt bleken een



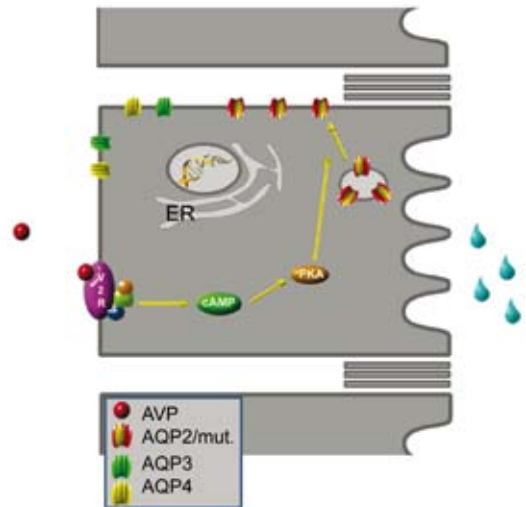
Figuur 21. Stamboom van eerste en tweede NDI familie met AQP2 mutaties

constructiefout te hebben, waardoor ze niet door de kwaliteitscontrole kwamen en daarom afgebroken werden. Onze patiënt heeft dus geen AQP2-eiwitten, wat zijn NDI verklaarde.

Het was een verrassing toen mijn collega Daniel Bichet uit Canada mij vertelde dat hij een familie had waarbij elke NDI-patiënt maar één fout AQP2-gen had (Figuur 21; tweede familie). We voelden aan ons water dat we hier iets bijzonders hadden. Immers, de ouders van onze vorige patiënte hadden ook maar één fout gen, maar waren gezond. Dit betekende dat er bij deze familie een ander mechanisme ten grondslag moest liggen aan hun NDI. Dit mechanisme hebben we kunnen ophelderen. Van belang hierbij is te weten dat AQP2-waterkanalen als een pakketje van vier in het membraan zitten. Bij deze patiënt worden zowel goede als foute AQP2-eiwitten gemaakt. Bij controle in cellen bleek dat het foute AQP2-eiwit, hier in grijs/geel, echter als goed geconstrueerd werd gezien en niet werd afgebroken, waardoor dit foute eiwit samen met het normale AQP2-eiwit (in zwart/rood) een pakketje van vier kon vormen (Figuur 23). Echter, het foute eiwit leidde het pakketje naar de verkeerde kant van de cel. Met andere woorden, een foute adressering van het AQP2-pakketje door het foute eiwit was de reden waarom deze patiënten NDI kregen (Kamsteeg *et al.*, 2003).

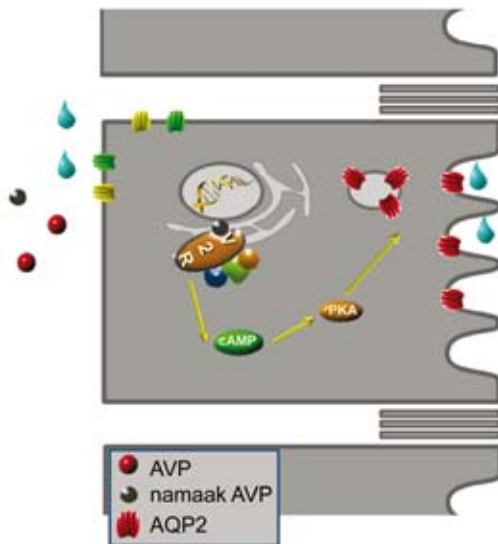


Figuur 22. NDI door constructiefout en retentie van AQP2 mutant.



Figuur 23. NDI door verkeerde adressering van AQP2 mutant.

cellen bleek namaak vasopressine de v2R-mutanten in de cel te activeren en AQP2 naar de urinezijde-membraan te transporteren, waarmee we het probleem omzeild hadden (Robben *et al.*, 2009) (Figuur 25). Hiermee lieten wij voor het eerst zien dat zulke namaakhormonen ideale medicijnen kunnen zijn voor ziekten als gevolg van receptoren met constructiefouten. Aangezien er vele andere ziekten zijn die veroorzaakt worden door receptoren met constructiefouten verwacht ik dat onze ontdekking een veel bredere toepassing zal gaan hebben dan alleen op NDI.



Figuur 25. Namaak vasopressine: het medicijn voor NDI-v2R patiënt?

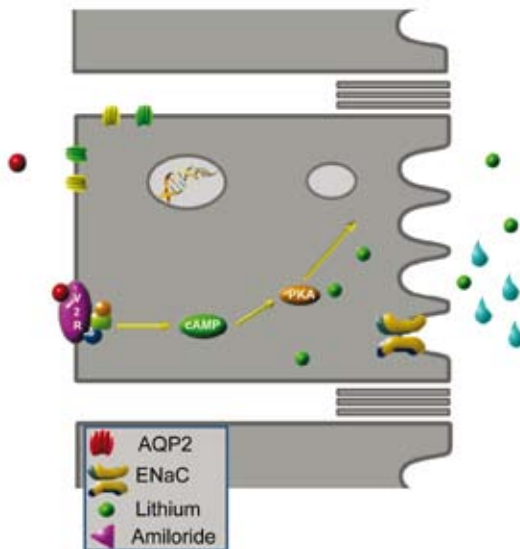
Het is jammer dat Vantia namaak vasopressine, dat met hun studies nu in klinische fase 2 zit, nog niet aan ons beschikbaar stelt om als medicatie te testen op onze NDI-patiënten. Om het ontwikkelen van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten, zoals hier het geval is, te stimuleren hebben de Amerikaanse en Europese regeringen rond 2000 wetgeving geïntroduceerd, waarbij bedrijven onder andere een verlenging van hun patent tot tien jaar kunnen krijgen als ze hun product als weesgeneesmiddel zouden laten registreren bij de FDA of EMEA (Heemstra *et al.*, 2009). De weigering van Vantia om deze weg met ons te gaan laat zien dat dit niet voldoende is. Ik pleit dan ook voor verdergaande economische voordelen voor bedrijven om hierin te participeren, voor het opzetten en uitbreiden van publiek-private partnerschappen voor zeldzame ziektes op Europees niveau, zoals bijvoorbeeld gebeurt in het European Innovative Medicine Initiative (http://www.erditi.org/__PP__o.html). Ook ondersteun ik het streven van de Nederlandse stuurgroep weesgeneesmiddelen voor verdergaande erkenning en financiële steun voor het ontwikkelen van medicatie voor zeldzame ziektes (<http://www.weesgeneesmiddelen.nl>). Vooralsnog wachten wij op het vrij op de markt komen van namaak vasopressine. Het onlangs binnen het UMC St Radboud opgerichte Clinical Research Center Nijmegen (CRCN) biedt ons een ideale infrastructuur om de studies met namaak vasopressine bij NDI-patiënten op een wetenschappelijk verantwoorde en veilige manier uit te voeren. Het kan zijn dat er nog veel water door de Rijn moet stromen, maar u kunt er op rekenen dat zodra namaak vasopressine vrijkomt wij de eerste zijn die zullen testen of het inderdaad hét medicijn van de toekomst zal zijn voor onze NDI-patiënten.

LITHIUMGEÏNDUCEERDE NEFROGENE DIABETES INSIPIDUS

NDI komt echter het meeste voor als gevolg van lithiumtherapie. 2 procent van onze populatie heeft een bipolaire stoornis die wordt gekenmerkt door wisselende stemmingen (dan weer manisch of hypomaan, dan weer depressief) en die niet te genezen is (Figuur 26). Lithiumchloride is het gangbare medicijn hiertegen. 20 procent van deze mensen ontwikkelt op termijn NDI. Toediening van lithium aan ratten leidt ook tot NDI en bij deze dieren bleek intrede van lithium, hier de grijze/groene bolletjes, in de AQP2-cellen te leiden tot het verdwijnen van het AQP2-eiwit (Figuur 27). Lithium is toxisch voor deze cellen. Als we kunnen zorgen dat lithium de cel niet binnenkomt zou dat NDI kunnen voorkomen. Maar dan moesten we wel weten via welk eiwit dat gebeurde. Samen met nefroloog prof. Jack Wetzels hadden Yuedan Li, Marleen Kortenoeven en ik het vermoeden dat dit het epitheliale natriumkanaal van de verzamelbuis ENaC (Epithelial Na Channel) kon zijn om de volgende redenen: Zoals het periodiek systeem laat zien is lithium, net als natrium, één-waardig positief geladen en bijna net zo groot als natrium (Figuur 28). Daarnaast is NDI een verzamelbuisziekte, zit ENaC in de AQP2-cel van de verzamelbuis, en zorgde de ENaC-blokker, Amiloride, voor minder urineproductie bij NDI-patiënten. Onze gedachten waren correct (Kortenoeven *et al.*, 2009). ENaC bleek het kanaal te zijn waardoor lithium de cel binnenkwam, want in ons celmodel bleek lithium de cel binnen te komen aan de urinezijdekant, waar ENaC zit. Daarnaast



Figuur 26. Bipolaire stoornis.

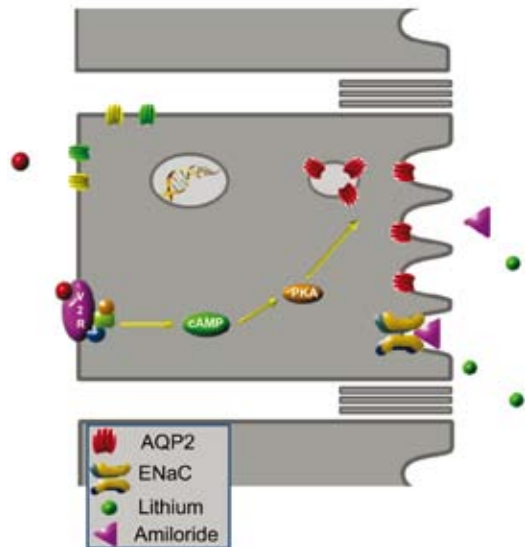


Figuur 27. NDI door lithium therapie.

H																	He																														
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne																														
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar																														
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr																														
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe																														
Cs	Ba			Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn																													
Fr	Ra			Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt																																						
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>La</td><td>Ce</td><td>Pr</td><td>Nd</td><td>Pm</td><td>Sm</td><td>Eu</td><td>Gd</td><td>Tb</td><td>Dy</td><td>Ho</td><td>Er</td><td>Tm</td><td>Yb</td><td>Lu</td> </tr> <tr> <td>Ac</td><td>Th</td><td>Pa</td><td>U</td><td>Np</td><td>Pu</td><td>Am</td><td>Cm</td><td>Bk</td><td>Cf</td><td>Es</td><td>Fm</td><td>Md</td><td>No</td><td>Lr</td> </tr> </table>																		La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu																																	
Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr																																	

Figuur 28. Lithium en natrium in periodiek systeem.

bleek in onze cellen en in ratten het gebruik van Amiloride de instroom van lithium te blokkeren, waardoor we meer AQP2 kregen (Figuur 29). Verder was de mate van NDI door Amiloride beduidend minder dan in de ratten die alleen lithium kregen (Kortenoeven *et al.*, 2009). In een latere studie konden we verder aantonen dat lithium geen NDI veroorzaakt bij muizen die ENaC missen (Christensen *et al.*, 2010). We hebben dus onomstotelijk aangetoond dat lithium de AQP2-cel binnenkomt via ENaC en dat de ENaC-blokker Amiloride het ontstaan van NDI door lithium in cellen en dieren kan voorkomen. Amiloride gaf dus bescherming tegen lithium in cellen en dieren.



Figuur 29. De ENaC blokker, Amiloride, voorkomt lithium influx en NDI.

We weten echter nog niet of Amiloride ook bij mensen goed werkt. Om dit te onderzoeken hebben prof Wetzels en ik, tezamen met collega nefrologen en psychiaters uit Utrecht en Amsterdam, te weten de doctores De Boer, Wilting, Gaillard, Van Gerven en Kupka, recent een aanvraag voor een nierstichtingssubsidie ingediend. Wij kunnen niet wachten om hieraan te beginnen.

ONDERWIJS EN OPLEIDING

Beste dames en heren, ik hoop dat ik heb kunnen overbrengen hoe mooi het vak fysiologie is. Dit, omdat we in een tijd leven waarin fysiologie minder belangrijk lijkt te zijn, want op verschillende Nederlandse universiteiten bestaat al geen vakgroep Fysiologie meer. Ik vertel u echter, dit gaat veranderen, want fysiologie is *hét* vak van de toekomst. In een tijd waarin technieken als genomics, proteomics, metabolomics en functionomics op levende organismen op grote schaal data genereren zal een integratieve interpretatie van deze gegevens moeten volgen. Dit is een expertise die inherent is aan de fysiologie en die van groot belang is voor de vooruitgang van ons medisch inzicht en het behandelen van patiënten. Met onderwijs bij drie faculteiten in Nijmegen en Technische Geneeskunde in Twente probeert onze vakgroep het vak Fysiologie dan ook zo breed mogelijk uit te dragen. Aan de dames en heren studenten dan nog verder de tip, zorg dat u het niet gaat missen.

Dames en heren, in de afgelopen 35 minuten heb ik geprobeerd u de *ins* en *outs* van onze waterbalans over te brengen. Ik weet niet of dat gelukt is, maar ik heb wel gemerkt dat vrijwel geen van u naar het toilet is gegaan. Ik ben er dan ook van overtuigd dat onze Koninklijke Hoogheid prins Willem-Alexander het me eens is dat u allen prima watermanagers bent.

DANKWOORD

Aan het einde van mijn rede wil ik graag een aantal mensen bedanken en enkele persoonlijke woorden uitspreken.

Allereerst wil ik het college van bestuur van de Radboud Universiteit Nijmegen en de raad van bestuur van het Universitair Medisch Centrum St Radboud bedanken voor het instellen van deze profileringsleerstoel en het vertrouwen dat uit mijn benoeming spreekt.

Dirk Dekker, docent op het college Hageveld in Heemstede, ben ik grote dank verschuldigd. Hij maakte mij als eerste duidelijk dat je voor je carrière je passie moet volgen. In mijn laatste jaar van het atheneum wist ik namelijk niet wat ik erna wilde gaan doen, waarop Dirk mij vroeg wat voor hobby's ik had. Op mijn antwoord 'dierenplaatjes sparen' was het voor hem direct duidelijk, en even later ook voor mij, dat ik biologie moest gaan studeren.

Hooggeleerde Martens, beste Gerard,

Als universitair hoofddocent en een paar jaar later als hoogleraar Moleculaire Dierfysiologie bracht je mij in mijn promotietijd de beginselen en liefde voor de fysiologie bij. Met jou begon ik het avontuur van het maken van transgene padden. Je leerde mij niet alleen er voor te gaan als je ergens aan begint, maar ook dat je moet weten te stoppen wanneer het niet lukt.

Mijn eerste postdocjaren mocht ik inwonen bij de afdeling Celbiologie van professor Wieringa en doctor Hendriks. Jullie vormden mij verder in de moleculaire celbiologie. Be, jouw scherpe oog voor detail in de moleculaire celbiologie hebben er voor gezorgd dat kijk op detail ook mijn handelsmerk geworden is. Wiljan, je vermogen om op een rustige en humoristische manier je werkgroep te leiden is altijd een voorbeeld voor mij geweest. Hiervoor wil ik jullie beide danken.

Hooggeleerde van Os, beste Carel,

Helaas kon je vandaag niet aanwezig zijn, want je had al een wereldreis gepland. Gedurende mijn eerste postdocjaren was jij mijn creatieve mentor. Je overtuiging dat er waterkanalen moesten bestaan voordat ze geïdentificeerd waren, getuigt van je scherp fysiologisch inzicht. Terwijl anderen mij voor gek verklaarden als postdoc te beginnen aan die *ghost*-eiwitten, wist jij, met je aanstekelijk enthousiasme voor wetenschap en sprankelende ogen, mij ervan te overtuigen aquaporines te gaan identificeren. Als eerste bracht je mij bij voor uitdagende, innovatieve inzichten te gaan en anderen van het bijzondere hiervan te overtuigen. Waar dit toe geleid heeft, dat weten we ondertussen. Met jou had ik ook veel plezier naast het werk. Ik herinner me nog de 'O sole mio'-serenade en de *aquaporin song* die je zong op het balkon van het anatomiegebouw van de Universiteit in Aarhus, Denemarken. Mijn dank voor alles. Het duet met mij hou je nog tegoed.

Professor Caplan, dear Michael,

At Yale University, you learned me how to coach a research group and made me realize even more that doing research is a team effort, which flourishes only when one gives credit to whom it deserves. Knowing you as a very bright scientist, it struck me that, at your splendid lectures, you made it clear that your team members always had all the great ideas and data and that you were the lucky guy to be allowed to present it at the meeting. One could easily see from the smiling faces in the audience who were your team members. Being part of your research group, and enjoying your bright insights and freedom to set out my own research ideas, was a great experience. I would like to thank you for that and your continuing friendship.

Hooggeleerde Rene, Maria en Joost, beste Frank,

Als managementteam fysiologie hebben we de afgelopen jaren grote stappen gemaakt en hebben we onze 'united in diversity' verder leren waarderen. Rene, de kracht waarmee jij organiseert is ongekend en een groot voorbeeld voor mij. Maria, je oog voor publiciteit en de flair waarmee jij onze afdeling naar buiten vertegenwoordigt, zijn om jaloers op te zijn. Joost, de snelheid waarmee jij projecten schrijft en super dia's maakt zijn bewonderenswaardig. De snelheid is bijna die van je Porsche Boxter S, al is het jammer dat die geen xenonlampen heeft. Over een paar maanden mag jij je inaugurele rede geven en ik wens je daarbij alle succes toe. Rene, Maria en Joost, ik hoop dat we gezamenlijk onze afdeling tot een nog grotere hoogte kunnen tillen.

Onderzoek doen is teamwork, vele beekjes maken een groot water. Ik ben er trots op dat ik de afgelopen achttien jaar steeds deel mocht uitmaken van een groep enthousiaste en intelligente postdocs, promovendi, analisten en studenten. Zonder jullie kwaliteiten, teamgeest en doorzettingsvermogen had ik hier vandaag niet gestaan. Op dit moment zijn Anne Sinke, Joris Robben, Christiane Trimpert, Tomasz Gwozdz, Caro Ariza, Dennis van de Berg en Marion Yntema bezig met stuk voor stuk mooie projecten. Marleen Kortenoeven is haar promotie aan het afronden en de promotiedata van Michelle Boone en Yuedan Li zijn geprikt. Drs Kamsteeg en Robben wil ik nog apart benoemen. Beste Erik-Jan, naast vriendschap hebben we lang de osmogroep gedeeld. Je hebt nu je roeping gevonden als moleculair geneticus en het doet me deugd dat we weer een samenwerking hebben kunnen opzetten. Beste Joris, het is een plezier samen met je de osmogroep aan te sturen en ik vind het prachtig je te zien groeien in je eigen onderzoekslijn. Ik hoop dat we dit nog lang kunnen voortzetten.

Hooggeleerde Knoers, beste Nine,

Jij hebt een speciale plaats bij mij. Onze samenwerking dateert van de begin jaren negentig. Samen hebben wij de *bed-to-bench*-ontdekkingen van ons wetenschappelijk kindje, erfelijke NDI, gestalte gegeven. Jij wilt, net als ik, zo snel mogelijk ons namaak vasopressine testen bij onze NDI-patiënten. Je inzichten en input zijn altijd van hoog niveau en inspirerend. Boven dit echter waardeer ik je vriendschap, steun en wijze raad die je me gegeven hebt. Ik vind het jammer, maar respecteer je keuze, dat je naar Utrecht bent gegaan. Ik weet echter zeker dat onze wetenschappelijke reis nog niet ten einde is. Zo ver is Utrecht nu ook weer niet.

Hooggeleerde Monnens en Wetzels, beste Leo en Jack,

In mijn onderzoek beleef ik veel plezier aan mijn wetenschappelijke interacties met jullie. Leo, je toewijding en enthousiasme voor de Kindernefrologie en je grote interesse en inzicht klinische fenotypes te vertalen naar moleculaire mechanismen zijn ongekend en inspirerend. Met vele van mijn collega's ben ik je eeuwig dankbaar dat je, samen met

Carel en Nine, de samenwerking tussen Kindernefrologie, Antropogenetica en Fysiologie tot stand hebt gebracht. Jack, je bibliothecaire geheugen en kennis aangaande de nier in al zijn facetten bewonder ik zeer. Ik hoop dat we onze samenwerking nog lang kunnen voortzetten.

Een speciale dank wil ik uitspreken naar Bert Oostveen, prof. Russel en Smits, en dr Baumgarten. Beste Bert, Frans, Paul en Ruben, jullie vriendschap, betrokkenheid, visie en steun bij moeilijke keuzes waren hartverwarmend en heb ik zeer gewaardeerd. Jullie hebben ertoe bijgedragen dat ik hier nu sta. Ik dank jullie voor dit alles.

Op deze plaats wil ik ook mijn dank uitspreken naar de Nederlandse Nierstichting (Figuur 30) die het aandurfde aquaporine-onderzoek te financieren voordat het eerste kanaaltje geïdentificeerd was en die ook in grote mate heeft bijgedragen aan mijn vervolgonderzoek.



Figuur 30. Dank aan Nierstichting Nederland

En dan wil ik nu mijn familie bedanken:

Lieve Pa en Ma,

Mijn eerste stappen als onderzoeker – apparaten zonder toestemming uit elkaar halen en niet meer in elkaar weten te zetten en met een schaar voelen wat elektriciteit was – moeten jullie zorgen gebaard hebben. Samen met de al vroeg aanwezige eigenwijsheid alles altijd beter te weten moeten jullie soms gedacht hebben ‘dat wordt niets met die jongen’. Ik denk dat dat wel meegevallen is. Pa en ma, ondanks dat jullie er soms anders over dachten lieten jullie mij volledig vrij in mijn keuzes en groeide ik op met jullie onvoorwaardelijk vertrouwen en liefde. Jullie zijn een top opa en oma voor onze kinderen en doen zelfs mee aan elasticschieten en dansen. Ik ben blij dat jullie dit nog mogen meemaken. Uit de grond van mijn hart wil ik jullie danken voor al dit moois.

Lieve Ma Zaal,

Ondanks het feit dat we slechts twee weken geleden afscheid hebben genomen van vader heeft u toch de kracht gevonden om bij mijn oratie aanwezig te zijn. Daar ben ik zeer trots op en zegt denk ik wat over het familiegevoel van mijn familie Zaal. De warmte

waarmee we binnen de familie Zaal met elkaar omgaan is bijzonder en daar hebben u en Pa voor gezorgd. Voor mij gaat het spreekwoord 'water wordt nooit bloed', oftewel 'aangetrouwd wordt nooit als directe familie' dan ook zeker niet op en daar wil ik u voor danken.

Tenslotte, de allerdierbaarsten in mijn leven, mijn gezin.

Patrick, Michael en Myrthe, lieve kerel, kanjer en moppie. Nu zien jullie eindelijk hoe papa er op zijn werk bij loopt. Inderdaad, een jurk met een pet. Weet echter dat er niets mooiers is dan na een dag werken weer thuis te komen. Dan kunnen wij, Patrick, weer samen een mooie *ballad* zingen. Wij, Michael, gaan weer een stevig potje stoeien en wij, Myrthe, kunnen weer knuffelen totdat ik wegsmelt door je *butterfly kisses*. Ik ben trots op jullie.

En dan *last best*, mijn liefste, Connie. In alle 23 jaren dat we getrouwd zijn ben jij mijn rots in de branding. Samen zijn wij met niets in Nijmegen begonnen en jij geeft mij de inspiratie wanneer het nodig is. Jij bent de manager van ons gezin, wat voor mij een grote rijkdom is. Je hebt heel wat moeten ontberen voor mijn hobby, maar je gaf me altijd je onvoorwaardelijke steun en liefde, zonder welke ik hier niet gestaan had. Mijn promotie tot hoogleraar is daarom nog meer jouw verdienste dan de mijne. Ik hou zielsveel van je en zie er naar uit te gaan genieten van ons verdere levenspad samen.

Tenslotte wil ik u allen bedanken voor uw aanwezigheid en aandacht.

Ik heb gezegd.

SPECIALE DANK

Ik wil bij deze Prof. dr. ir, Wouter T. de Groot, afdeling Conservation Biology, Institute of Environmental Sciences (CML) van de Universiteit van Leiden bedanken voor de duidelijke uitleg van het geologisch watermanagement in Nederland. Verder wil ik dr. Joris Robben, Anne Sinke en Michael Deen bedanken voor hulp bij het vervaardigen van de figuren, en Jan Voors en Connie (Deen) voor hulp bij het begrijpelijk maken en 'vernederlandiseren' van de tekst van mijn oratie.

REFERENTIES

- 1 Altman N (2005). *Levend water: de spirituele rol van water*. Synthese Uitgeverij b.v..
- 2 Boone M and Deen PM (2009) Congenital nephrogenic diabetes insipidus: what can we learn from mouse models? *Exp Physiol*, 94, 186-190.
- 3 Boot CRL, Meijman FJ, and Vonk P (2007). *Water! als medicijn*. Veen Magazines B.V., Diemen.
- 4 Christensen BM, Mercier ZA, Loffing J, Stehle JC, Deen PM, Rossier BC, and Hummler E (2010) {alpha} ENaC-Mediated Lithium Absorption Promotes Nephrogenic Diabetes Insipidus. *J Am Soc Nephrol*.
- 5 De Mattia F, Savelkoul PJ, Bichet DG, Kamsteeg EJ, Konings IB, Marr N, Arthus MF, Lonergan M, van Os CH, van der SP, Robertson G, and Deen PM (2004) A novel mechanism in recessive nephrogenic diabetes insipidus: wild-type aquaporin-2 rescues the apical membrane expression of intracellularly retained AQP2-P262L. *Hum Mol Genet*, 13, 3045-3056.
- 6 Deen PMT, Croes H, van Aubel RA, Ginsel LA, and van Os CH (1995) Water channels encoded by mutant aquaporin-2 genes in nephrogenic diabetes insipidus are impaired in their cellular routing. *J Clin Invest*, 95, 2291-2296.
- 7 Deen PMT, Verdijk MAJ, Knoers NVAM, Wieringa B, Monnens LAH, van Os CH, and van Oost BA (1994) Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science*, 264, 92-95.
- 8 Heemstra HE, van WS, Buller HA, Leufkens HG, and de Vruhe RL (2009) Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters. *Drug Discov Today*, 14, 1166-1173.
- 9 Kamsteeg EJ, Bichet DG, Konings IB, Nivet H, Lonergan M, Arthus MF, van Os CH, and Deen PMT (2003) Reversed polarized delivery of an aquaporin-2 mutant causes dominant nephrogenic diabetes insipidus. *J Cell Biol*, 163, 1099-1109.
- 10 Kamsteeg EJ, Hendriks G, Boone M, Konings IB, Oorschot V, van der SP, Klumperman J, and Deen PM (2006) Short-chain ubiquitination mediates the regulated endocytosis of the aquaporin-2 water channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 18344-18349.
- 11 Kamsteeg EJ, Wormhoudt TA, Rijss JPL, van Os CH, and Deen PMT (1999) An impaired routing of wild-type aquaporin-2 after tetramerization with an aquaporin-2 mutant explains dominant nephrogenic diabetes insipidus. *EMBO J*, 18, 2394-2400.
- 12 Kortenoeven ML, Li Y, Shaw S, Gaeggeler HP, Rossier BC, Wetzels JF, and Deen PM (2009) Amiloride blocks lithium entry through the sodium channel thereby attenuating the resultant nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int*, 76, 44-53.
- 13 Maughan RJ and Griffin J (2003) Caffeine ingestion and fluid balance: a review. *J Hum Nutr Diet*, 16, 411-420.
- 14 Mulders SM, Bichet DG, Rijss JPL, Kamsteeg EJ, Arthus MF, Lonergan M, Fujiwara M, Morgan K, Leijendekker R, van der Sluijs P, van Os CH, and Deen PMT (1998) An aquaporin-2 water channel mutant which causes autosomal dominant nephrogenic diabetes insipidus is retained in the Golgi complex. *J Clin Invest*, 102, 57-66.
- 15 Robben JH, Knoers NV, and Deen PM (2005) Characterization of vasopressin V₂ receptor mutants in nephrogenic diabetes insipidus in a polarized cell model. *Am J Physiol Renal Physiol*, 289, F265-F272.

- 16 Robben JH, Knoers NV, and Deen PM (2006a) Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol*, 291, F257-F270.
- 17 Robben JH, Kortenoeven ML, Sze M, Yae C, Milligan G, Oorschot VM, Klumperman J, Knoers NV, and Deen PM (2009) Intracellular activation of vasopressin V2 receptor mutants in nephrogenic diabetes insipidus by nonpeptide agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 12195-12200.
- 18 Robben JH, Sze M, Knoers NV, and Deen PM (2006b) Rescue of vasopressin v2 receptor mutants by chemical chaperones: specificity and mechanism. *Mol Biol Cell*, 17, 379-386.
- 19 Robben JH, Sze M, Knoers NV, and Deen PM (2007) Functional rescue of vasopressin V2 receptor mutants in MDCK cells by pharmacochaperones: relevance to therapy of nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol*, 292, F253-F260.
- 20 Van Balkom BWM, Savelkoul PJ, Markovich D, Hofman E, Nielsen S, van der Sluijs P, and Deen PMT (2002) The role of putative phosphorylation sites in the targeting and shuttling of the aquaporin-2 water channel. *J Biol Chem*, 277, 41473-41479.

