

Willem Gerrit Zijlstra

14 mei 1925 - 23 februari 2015



‘Tout dans les sciences expérimentales départ de la méthode, car c’est la méthode qui donne le resultat.’¹

1

Op 23 februari 2015 is Willem Gerrit Zijlstra (Pim), emeritus hoogleraar fysiologie aan de Rijksuniversiteit Groningen (RUG), op 89-jarige leeftijd overleden. Sinds 1972 was hij lid van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW).

Levensloop

Pim Zijlstra werd op 14 mei 1925 in Groningen geboren. Hij groeide op als enig kind in de binnenstad en werd, zoals toen gebruikelijk, daar naar één van de jongensscholen (de Gemeente-HBS) ‘gestuurd’. De HBS werd vlot doorlopen. De keuze om later geneeskunde te gaan studeren was niet zo vreselijk weloverwogen en het had, naar zijn eigen zeggen, net zo goed scheikunde kunnen zijn. Door de oorlogsjaren liep zijn studie al in het eerste jaar spaak (1942) en kon deze pas na de bevrijding in 1945 met dubbele energie worden hervat. Zoals hij het in een uitgebreid interview met Jolanda Oosterheert in 2005 verwoordde: ‘de belangstelling voor geneeskunde was enorm. Je zat bij wijze van spreken tot in de gordijnen. Er werd heel hard gewerkt. Er was ’s avonds practicum, anders kon je natuurlijk ook nooit in die korte tijd zo ver komen. Er werd gestudeerd als nooit tevoren en ook misschien nooit later meer. Het was eigenlijk heel mooi.’²

Pim kwam al snel tijdens zijn studie geneeskunde in aanraking met de fysiologie. Eigenlijk stom toevallig, doordat één van zijn vriendjes de zoon van professor Robert Brinkman³ was en hij wel eens bij de familie thuis kwam.³ De relatie met Brinkman is voor de wetenschappelijke ontwikkeling van Pim van grote betekenis geweest. Twee totaal verschillende karakters die wonderwel bij elkaar pasten, maar toch in alles anders waren. ‘Hij (Brinkman)

1 Tekst op de muur van het oude Fysiologisch Laboratorium in Groningen. Auteur onbekend.

2 Interview met Jolanda Oosterheert in het kader van het project ‘prominenten’, Commissie Geschiedsschrijving RUG, 2005.

3 Prof. dr. R. Brinkman, hoogleraar fysiologie, 1938-1960, KNAW-lid van 1951-1994

had zo sterk het vermogen om altijd iets nieuws te bedenken, ik heb dat helemaal niet, maar ik zie wel heel gemakkelijk, en vaak heel snel, wat er in een redenatie of in een plan klopt en wat er niet klopt. Om een principe in de praktijk te brengen moet je vaak een heleboel sprongen maken en die sprongen hebben een logisch verband. Die sprongen kan ik wel maken. En je moet geduld hebben en dat heb ik ook rijkelijk.⁴ Brinkman werd niet alleen zijn grote leermeester maar ook degene met wie hij de instrumenten heeft ontwikkeld (vooral de oxymeters) die later zo een brede klinische toepassing hebben gevonden. Behalve hun passie voor wetenschap en de ontwikkeling van nieuwe fysiologisch-chemische meetmethoden, deelden Brinkman en Zijlstra ook de opvatting dat de fysiologie in dienst moest worden gesteld van de klinische geneeskunde. In dit opzicht kunnen zij zeker als pioniers van de translationele geneeskunde worden beschouwd. Zijn promotieonderzoek bestaat dan ook voor een groot deel uit proeven die hij tijdens hartkatheterisaties en hartoperaties bij patiënten met eigen laboratoriumapparatuur uitvoerde. In 1951 promoveerde hij cum laude op het proefschrift '*Fundamentals and Applications of Clinical Oximetry*' (promotor: R. Brinkman).

Toen Brinkman in 1960 overging naar de radiobiologie volgde Pim hem op 35-jarige leeftijd op als hoogleraar in de fysiologie, in het bijzonder de chemische fysiologie. Zijn onderzoek in de hartkatheterisatiekamer werd, nu samen met Gerrit Mook, voortgezet, zo wel bij de kindergeneeskunde als bij de interne geneeskunde.⁵ Hartkatheterisatie bevond zich toen nog in een pril stadium van ontwikkeling en voor het meten van cardiale shunts, hartminuutvolume, klepinsufficiënties, ejectiefracties, zuurstofspanning/verzadiging, etc. was in die tijd nog een gespecialiseerde fysioloog nodig. De beslissing wel of niet te opereren werd veelal op grond van deze metingen genomen. De ontwikkeling van betrouwbare klinische meetmethoden en instrumenten, waar Pim zo een belangrijke bijdrage aan heeft geleverd, is voor de stormachtige ontwikkeling van de invasieve cardiologie en de cardiochirurgie in Nederland van onschatbare waarde gebleken.

4 Interview met Jolanda Oosterheert in het kader van het project 'prominenten', Commissie Geschiedsschrijving RUG, 2005.

5 Prof. dr. G.A. Mook, hoogleraar fysiologie, in het bijzonder de toegepaste fysiologie, 1969-1999.

Na zijn emeritaat in 1990 werd hij benoemd als (onbezoldigd) hoogleraar B bij de vakgroep kindergeneeskunde van de Rijksuniversiteit Groningen. Dit illustreert op treffende wijze hoe zeer de translationele geneeskunde in zijn bloed zat.

Zijn onderzoek

Pim Zijlstra heeft als fysioloog een aantal belangrijke bijdragen aan het wetenschappelijk onderzoek geleverd. Hierbij werd hij sterk gedreven door zijn liefde voor methoden en technieken van onderzoek. Zoals hij zelf eens zei: 'Ik denk dat dat een aangeboren afwijking is. Je moet me niet drie keer achter elkaar vragen of ik de methode belangrijker vind dan het resultaat, want dan zou ik daar onvermijdelijk drie keer 'ja' op zeggen.'⁶ De ontwikkeling van nieuwe methoden voor klinisch toepasbare metingen van het zuurstoftransport in het bloed en het hartminuutvolume stonden hierbij centraal. Zijn eerste uitvinding deed hij als kandidaat assistent samen met Robert Brinkman. Het betreft de zogenaamde *cycloop*, waarmee bij patiënten met hypoxie continue de zuurstofverzadiging in het bloed kon worden gemeten. Het principe van deze oxymeter berustte op meting van de reflectie van opvallend licht op de huid. De kleur van het gereflecteerde signaal was afhankelijk van de graad van zuurstofverzadiging van de hemoglobine in de huidvaten. Proefondervindelijk bleek de beste plaats hiervoor het midden van het voorhoofd te zijn, vandaar de naam *cycloop*. Hoewel in die tijd het woord *valorisatie* nog moest worden uitgevonden, werd deze 'Hemoreflector' door de firma Kipp in Delft in productie genomen en in grote getalen verkocht. De reflectie oxymeter kan dan ook met recht worden beschouwd als de voorloper van de pulsatie-oxymeter die thans overal routinematig wordt gebruikt. Hierna ontwikkelde PimZijlstra samen met Gerrit Mook de cathetercuvette-oxymeter waarmee tijdens hartkatheterisatie de zuurstofverzadiging van het bloed in diverse delen van de circulatie rechtstreeks kon worden bepaald. Ook meting van het hartminuutvolume met behulp van de kleurstofverdunningsmethode was gebaseerd op het principe van reflectie fotometrie.

Daarna richtte Pim Zijlstra zijn aandacht op het hemoglobine molecuul zelf. Niet alleen hielp hij patiënten met koolmonoxidevergiftiging te

⁶ Interview met Jolanda Oosterheert in het kader van het project 'prominenten', Commissie Geschiedsschrijving RUG, 2005

diagnosticeren door het percentage carboxy-hemoglobine in het bloed te bepalen, maar liet hij ook zien hoe alle andere hemoglobine derivaten gemeenten konden worden.

Misschien wel zijn belangrijkste bijdrage is de invoering van de hemoglobine-standaard (samen met collega Esso van Kampen).⁷ Meting van een zuurstofverzadigingspercentage zegt nog niets over de absolute hoeveelheid zuurstof in het bloed. Pogingen om de werkelijke hoeveelheid aanwezige hemoglobine te meten lieten met de bestaande methoden een enorme spreiding zien. De groep van Zijlstra heeft laten zien dat dit werd veroorzaakt door het gebruik van verkeerde extinctie coëfficiënten. Door de juiste extinctie coëfficiënt van hemoglobine snel en nauwkeurig te bepalen, is het hun gelukt een standaardisatie voor de kwantificering van hemoglobine in te voeren. Mede door de hulp van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, dat ampullen met een stabiele hemoglobinestandaardoplossing aan de verschillende landen beschikbaar stelde, is de door hen ontwikkelde hemoglobinestandaard thans internationaal algemeen erkend.

Ook deed hij onderzoek buiten het hemoglobinedomein. Zo toonde hij op overtuigende wijze het bestaan van vagale cardioacceleratie aan, een nogal paradoxaal fenomeen waarbij het hart onder invloed van de nervus vagus, in plaats van langzamer, juist sneller gaat kloppen. Samen met professor Jaap Kuipers deed hij in een lammerenmodel onderzoek naar de hartfunctie bij aangeboren hartafwijkingen.⁸

Samenvattend beslaat het wetenschappelijke onderzoek van Pim Zijlstra de bestudering van de functie van hemoglobine in erythrocyten, in al zijn facetten, en het kwantitatief beschrijven van het zuurstoftransport in het bloed. Zijn bijdragen hieraan worden vooral gekenmerkt door de ontwikkeling van nieuwe methoden en het verfijnen van de bestaande, nodig voor nauwkeurige kwantificatie. Eerst voor de bepaling van zuurstofverzadiging en -concentratie, daarna voor de bepaling van de zuurstofcapaciteit en vervolgens voor de bepaling van de zuurstofaffiniteit van hemoglobine. De door Pim Zijlstra verworven kennis vormt een belangrijke pijler voor de hedendaagse behandeling van

7 Dr. E.J. van Kampen, klinisch chemicus, Diakonessenziekenhuis Groningen.

8 Prof. dr. J.R.G. Kuipers, hoogleraar kindergeneeskunde, 1987-2004.

patiënten met hart- en longziekten. Pim heeft 43 promovendi afgeleverd waaronder een relatief groot aantal latere clinici.

Internationaal is Pim actief geweest in diverse commissies. Zo was hij, lid van het Expert Panel Haemoglobinometry van de International Council for Standardisation in Haematology en was hij van 1980 tot 1992 lid van het Expert Panel pH, blood gases and electrolytes van de International Federation of Clinical Chemistry en de hieruit ontstane werkgroep Selective Electrodes.

Als persoon

Wij hebben Pim Zijlstra leren kennen als een door en door integer en zeer kritisch wetenschapper, ook ten aanzien van zijn eigen handelen en zijn eigen wetenschappelijke bevindingen. In wetenschappelijke discussies bracht hij zijn kritiek op een duidelijke, maar altijd vriendelijke en opbouwende wijze, over. Zijn opmerkingen en commentaar waren voor de jongeren in zijn omgeving van grote waarde. Pim was puriteins in zijn definities. Haalde het als jongere niet in je hoofd om begrippen als variabele en parameter door elkaar te halen. Dan stond je een college definities te wachten. Wij hebben dit jaren lang waar kunnen nemen binnen de Werkgemeenschap Hartfunctie van het toenmalige FUNGO/MEDIGON van Nederlandse Organisatie voor Zuiver-Wetenschappelijk Onderzoek (ZWO). Pim is instrumenteel geweest bij het opzetten en tot bloei brengen van deze werkgemeenschap. Het is onze stellige overtuiging dat het succes van deze werkgemeenschap in belangrijke mate heeft bijgedragen tot de sterke internationale positie van het cardiovasculaire onderzoek in Nederland in latere jaren. Ook nu is het cardiovasculaire onderzoek in Nederland, internationaal gezien, één van de best scorende wetenschapsgebieden binnen de medische wetenschappen.

Pim Zijlstra was bescheiden. Zichzelf aanbieden, kwam in zijn woordenboek niet voor. Wel altijd bereid de helpende hand te bieden als hij gevraagd werd. Hij had een hang naar individualisme in het onderzoek en grote bewondering voor onderzoekers die zich, onafhankelijk van de ontwikkelingen om hen heen, consequent bezig hielden met hun eigen onderzoekslijn.

Pim had de neiging zaken gelaten over zich heen te laten komen. Het loopt, zoals het loopt. Dit kwam heel duidelijk naar voren toen hij in het eerder

vermelde uitgebreide interview vertelde over zijn ervaringen tijdens de oorlog, zowel in Groningen als in Duitsland.⁹ Karakteristiek was zijn opmerking: 'Ja, je moest je studie afbreken, ik was niet op tijd weg, dus werd ik afgevoerd'. Stug doorgaan waar je mee bezig bent en niet te veel veranderen hoort bij hem. Dit werd ook nog eens duidelijk in dit zelfde interview waarin hij aangeeft het bij de opvolging van Robert Brinkman, die zich met een ander vakgebied ging bezig houden, het fijn gevonden te hebben dat hij 'in een gespreid bedje' kwam. 'Heerlijk alles bij het oude'.

Toch waren er momenten dat Pim in het algemeen belang opstond en zich in redelijk felle bewoordingen uit kon laten. Dit was bijvoorbeeld het geval in de proefdierdiscussie, waarin hij helder en duidelijk de noodzaak van het verichten van proeven met dieren verwoordde. Goed onderbouwde standpunten, maar met duidelijke ergernis richting degenen die ongenueanceerd voor afschaffing pleitten. Het onderwerp ging hem zeer aan het hart en hij is dan ook jarenlang lid geweest van de toenmalige commissies Dierproeven, Transgene en Biotechnologie en Transgene Organismen van de KNAW. Daarnaast is Pim in diverse andere commissie van de Akademie actief geweest. Van 1975 tot 1977 was hij bijvoorbeeld secretaris van de Sectie Geneeskunde en zo lang zijn gezondheid het toeliet, was Pim een trouw bezoeker van de Afdelingsvergaderingen van de KNAW.

Pim kon zich ook duidelijk uitspreken wanneer in het fundamenteel biologisch onderzoek onvoldoende aandacht besteed werd aan de functionele consequenties van de bevindingen. Alles moest, ons inziens terecht, vertaald worden in de gevolgen voor het functioneren van organen en orgaansystemen, teneinde uiteindelijk de consequenties voor de patiënt te kunnen begrijpen. De functionele aspecten waren voor hem als fysioloog heilig. Dit kwam nog eens naar voren in het eerder genoemde interview.⁹ Hierin uitte hij verholten kritiek op het moleculair-genetisch onderzoek. 'Heel belangrijk genen te vinden om een diagnose te stellen, maar het is geen fundamenteel onderzoek. Het is een trucje'. Zo liet Pim zich zelden uit.

⁹ Interview met Jolanda Oosterheert in het kader van het project 'prominenten', Commissie Geschiedsschrijving RUG, 2005.

Zijn betekenis voor de fysiologie in Nederland

In de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw waren Pim Zijlstra en Ferdinand Kreuzer, toenmalig hoogleraar fysiologie in Nijmegen, de boegbeelden van het wetenschappelijk onderzoek in de vegetatieve fysiologie in Nederland. Hun onderzoek trok internationaal de aandacht. Dit werd ook weerspiegeld in het Chief Editorship van Kreuzer en het *Field Editorship* van Zijlstra van *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, één van de belangrijke internationale, fysiologische tijdschriften. Pim bekleedde deze functie van 1971 tot 1988.

Pim Zijlstra heeft veel onderwijs gegeven en was zeer begaan met goede overdracht van fysiologische kennis aan studenten en klinici. Van de onderwijsvernieuwingen in de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw moest hij niet veel hebben en hij uitte verborgen kritiek op deze vernieuwingen, met name op het probleemgestuurde onderwijs. 'Dit kan alleen maar werken wanneer men over voldoende theoretische kennis beschikt'. Uit ervaring sprekend, voor ons een juiste stellingname.

Hij heeft met zijn medewerkers twee leerboeken voor de fysiologie geschreven. Een leerboek over de *Fysiologie van het Interne Milieu* en een *Fysiologieboek voor paramedische beroepen*. Bij het schrijven van het eerste boek, een standaardwerk, had hij de gedachte een kwantitatief model van het interne milieu te kunnen maken dat gebruikt kon worden bij het diagnosticeren van ziekten en het begrijpen van ziekteprocessen. Later beschrijft hij deze gedachte als zeer naïef en ondoordacht: 'de geneeskunde is helemaal niet de kwantitatieve kant op gegaan'. Heerlijk kritisch ten aanzien van zijn eigen denken!

In de jaren tachtig van de vorige eeuw heeft Pim Zijlstra de Nederlandse fysiologie een grote dienst bewezen. De Nederlandse Vereniging voor Fysiologie leefde in die jaren een zieltoegend bestaan; wetenschappelijke activiteiten werden niet meer georganiseerd en ontmoetingen tussen de fysiologen in Nederland waren sporadisch. Pim heeft toen een zeer belangrijk initiatief genomen. Door zijn optreden werd de vereniging nieuw leven ingeblazen en kwam deze weer tot bloei en floreert tot op de dag van vandaag.

Wanneer hij het idee had dat er beslissingen dreigden te worden genomen die niet in het belang van de fysiologie in Nederland waren, kon Pim ook in actie komen, zoals – in een periode dat adviezen van de zusterfaculteiten nog een belangrijke rol speelden – wanneer een belangrijke kandidaat voor een benoeming voor een leerstoel in de fysiologie naar zijn mening hiervoor niet in aanmerking kwam. Door zijn interventie werd dan een kandidaat benoemd die wel de goedkeuring van het Fysiologen Convent kon wegdragen.

Voor zijn wetenschappelijk oeuvre werd hij in 1990 benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw. In datzelfde jaar werd hij door de Nederlandse Vereniging voor Fysiologie onderscheiden met de Dussert de Barenne-Penning vanwege zijn belangrijke bijdragen aan de ontwikkeling van de fysiologie.

Wij hebben met het overlijden van Pim Zijlstra een integere en bescheiden collega verloren; een fysioloog van de oude stempel met een zeer karakteristieke persoonlijkheid.