

nader onderzoek omschreven, waarbij is uitgegaan van de opvatting dat dit onderzoek de toepassing van uitkomstindicatoren bij kwaliteitsbewaking en -bevordering in de dagelijkse praktijk moet stimuleren. Op grond hiervan geven de onderzoekers prioriteit aan drie onderzoekslijnen, te weten: 1) nader onderzoek naar de relatie tussen uitkomstindicatoren en kwaliteit van zorg, 2) nader onderzoek naar de relatie tussen klinische parameters en gezondheidstoestand en 3) de ontwikkeling van een meetinstrument waarmee de zelfzorg gemeten kan worden.

Bij de eerst genoemde onderzoekslijn gaat het om de relatie tussen de kwaliteit van de zorginterventie en de uitkomstindicator. Deze is bij de meeste chronische aandoeningen moeilijk vast te stellen. Voorgesteld wordt om allereerst met betrekking tot de klinische parameters en de functionele gezondheid de relatie tussen de zorg en een aantal specifieke uitkomstindicatoren te onderzoeken. Hierbij wordt aanbevolen om bijvoorbeeld bij diabetes mellitus en CARA voor de klinische parameters, en bij invaliderende aandoeningen zoals reumatoïde artritis en CVA voor de functionele gezondheid, deze relatie nader te onderzoeken.

De tweede onderzoekslijn betreft de relatie klinische parameters en gezondheidstoestand. Onderzocht moet worden of ziektespecifieke informatie over klinische parameters gerelateerd kan worden aan generieke informatie over de gezondheidstoestand. Informatie op basis van deze indicatoren geven een zo volledig mogelijk beeld over het ziektebeloop en prognose van de individuele patiënt en bieden de beste aanknopingsmogelijkheden voor gerichte zorginterventies.

Voor het bepalen van de capaciteit voor zelfzorg en de mate van autonomie dient een generiek meetinstrument met ziektespecifieke onderdelen ontwikkeld te worden. Daarbij dient onderzocht te worden voor welke patiëntencategorieën zelfzorg een relevante uitkomstindicator zou kunnen zijn.

[Deze bijdrage is de derde in een reeks van zes. Eerder verschenen bijdragen in MEDIATOR jaargang 5, nummer 3 en 5]

#### Literatuur

Driessen S, Casparie AF, Bos GAM van den. Uitkomstindicatoren voor kwaliteitsbewaking en -bevordering in de zorg voor chronisch zieken, Overzichtstudie 4, 1994.1.

S. Driessen, Nationale Commissie Chronisch Zieken, Zoetermeer, A.F. Casparie, Instituut Beleid en Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit Rotterdam, G.A.M. van den Bos, Instituut voor Sociale Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.

## Voorop

### De cholesterolverhogende factor uit koffiebonen

M.B. Katan

Drie jaar geleden startte onze groep met een NWO-pro-

gramma getiteld: "Identity and mechanism of action of the cholesterol-raising factor from coffee beans". Dit artikel licht de achtergronden en de eerste resultaten toe.

Het effect van koffie op hart en bloedvaten is al geruime tijd controversieel. In 1963 rapporteerden Paul et al. dat koffiegebruik een risicofactor zou zijn voor hart- en vaatziekten<sup>1</sup>. Andere epidemiologische onderzoeken konden dit echter niet bevestigen. Een probleem is dat mensen die veel koffie drinken ook veel roken; het verband tussen koffieconsumptie en hart- en vaatziekten was hierdoor moeilijk te ontrafelen.

Bloeddruk lijkt voor dit verband geen grote rol te spelen, want het effect van chronisch gebruik van koffie of cafeïne op de bloeddruk is slechts klein. De relatie tussen koffie en serumcholesterol was lange tijd omstreten, maar in 1983 rapporteerden Thelle en medewerkers<sup>2</sup> een onloochenbaar verband tussen koffiegebruik en serumcholesterolgehalte bij mannen in Tromsø, een vissersstad in Noord-Noorwegen. In een experiment vond deze groep bovendien dat stoppen met koffie drinken een daling in het serumcholesterolgehalte veroorzaakte van 0,55 mmol/L<sup>3</sup>. In andere bevolkingen werd echter geen relatie tussen koffie en cholesterol gevonden.

De verklaring bleek te liggen in de bereidingswijze. In Noorwegen en Finland werd koffie traditioneel bereid door grof gemalen koffie te koken met water. De bovenstaande vloeistof wordt vervolgens gedronken zonder filtreren. Ahola en medewerkers in Helsinki<sup>4</sup> en Bak en Grobbee uit Rotterdam<sup>5</sup> toonden aan dat deze zogenaamde "gekookte" koffie het bloedcholesterolgehalte verhoogde, terwijl snel-filterkoffie geen effect had. Koffie die gekookt was, had een even sterk effect als koffie bereid door gemalen koffie met water van 93°C enige tijd in een thermoskan te laten staan, en vervolgens ongefilterd te drinken<sup>5</sup>. Essentieel voor het cholesterol-verhogende effect was dus niet het koken van de koffie, maar het ontbreken van een filter. Ook de epidemiologische gegevens vielen nu op hun plaats: het cholesterolgehalte is alleen hoger bij mensen die ongefilterde koffie drinken.

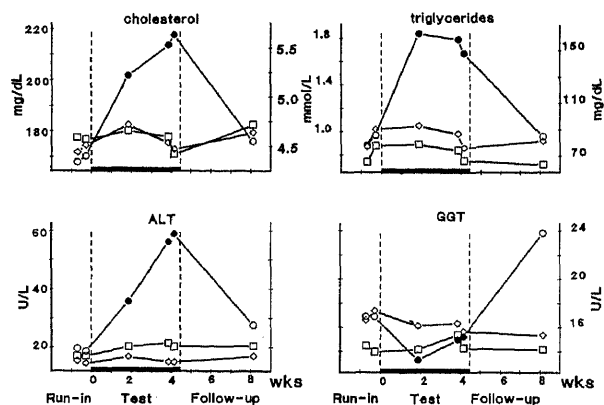
Zock en collega's in Wageningen wilden onderzoeken of de hypercholesterolemische factor zich bevond in de koffiedikdeeltjes die rondzweven in ongefilterde koffie. Na centrifugatie van kookkoffie werd inderdaad wat koffiedrab op de bodem van de buizen aangetroffen, maar bovendien dreef bovenop een dun laagje olie. Het bleek dat gekookte koffie 1-2 gram lipiden per liter bevatte en gefilterde koffie bijna niets, en dat de lipiden uit kookkoffie door een papierfilter worden weggevangen. Toediening van 1,3 gram van deze koffielipiden per dag aan vrijwilligers veroorzaakte een sterke stijging van het serumcholesterol<sup>6</sup>. De cholesterolverhogende factor was dus een lipide.

Koffiebonen bevatten 10-15 % olie, grotendeels bestaande uit triglyceriden, die zelf weer bestaan uit vetzuren plus glycerol. Een paar gram vetzuren heeft nauwelijks effect op de bloedlipiden, maar koffiëolie bevat ook nog 6-11 % onverzeepte lipiden, waaronder vetzuur-esters van diterpeen alcoholen en verschillende steroïden, tyramineverbindingen en kleine hoeveelheden koolwaterstoffen. Een van deze verbindingen kon de cholesterolverhogende factor zijn.

Ons onderzoek naar de identiteit van de factor begon met een

experiment waarbij vrijwilligers olie kregen die rechtstreeks was geperst uit koffiebonen. Deze bleek een verhogend effect op het serumcholesterol te hebben, zodat het moeizame proces van bereiden en centrifugeren van grote hoeveelheden kookkoffie kon worden vermeden. Vervolgens richtten wij ons op het ontwikkelen van een diervorm, maar bij geen van de geteste proefdieren - ratten, Mongoolse woestijnratjes, hamsters, konijnen, Cebusapen of Rhesusapen - steeg het cholesterol, ook niet met grote hoeveelheden koffieolie<sup>7,8</sup>.

Het effect van de koffiefactor leek dus specifiek voor de mens, en de rest van het onderzoek moest bij vrijwilligers worden uitgevoerd. In een experiment van 6 weken met 63 deelnemers toonden Weusten-van der Wouw en medewerkers om te beginnen aan dat de factor inderdaad één van de onverzeebare organische verbindingen uit koffieolie moest zijn<sup>9</sup>. Vervolgens werd koffieolie verkregen waaruit de diterpenalcoholen, die een belangrijk deel van de onverzeebare verbindingen vormen, waren verwijderd. In een onderzoek met 43 vrijwilligers gedurende 5 weken bleek dat daarmee ook de cholesterolverhogende werking was verdwenen<sup>9</sup>, waarmee de identificatie dicht was genaderd (Figuur 1).

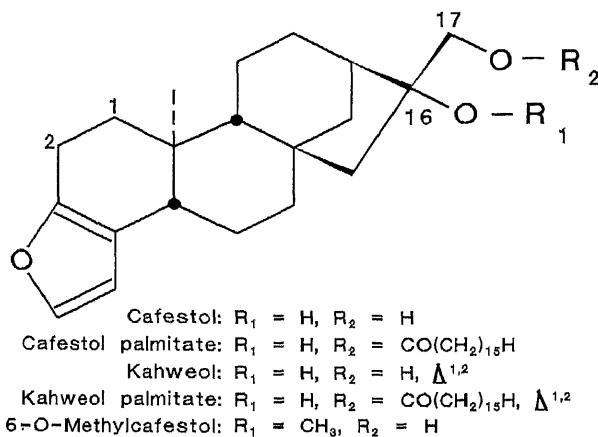


Figuur 1. Effect van 2 gram per dag placebo-olie (□), koffieolie (●) of koffieolie zonder cafestol en kahweol (○) op serum cholesterol, triglyceriden, ALAT (SGPT) en GGT bij gezonde vrijwilligers (12 tot 16 per groep). De zwarte balk geeft de testperiode aan. Alle deelnemers slikten placebo-olie tijdens de inlooperperiode. Er werd geen behandeling gegeven tijdens de follow-up periode.

In de sera van de vrijwilligers werd voorts de activiteit bepaald van enzymen die iets zeggen over het functioneren van de lever. Een hoeveelheid koffieolie van 2 gram per dag bleek tijdelijk de activiteit van alanine aminotransferase (ALAT, vroeger SGPT) te verhogen, zij het niet tot onrustbarende hoogte. Het verloop van gamma-glutamyltransferase (GGT) was nog opmerkelijker: het daalde enigszins tijdens consumptie van koffieolie en steeg na staken van de behandeling<sup>9</sup>.

In het volgende experiment werden gezuiverde diterpenen uit koffie getest in de vorm van een mengsel van de twee voornaamste verbindingen, cafestol en kahweol. Inderdaad bleek cafestol plus kahweol sterk cholesterolverhogend te werken, en ook de andere effecten van koffieolie, verhoging van triglyceriden, verlaging van serum HDL en creatinine, stijging van ALAT, daling van GGT gevolgd door een "rebound" stijging na staken van de behandeling, traden op met de zuivere stoffen<sup>9</sup>. Daarmee was de identificatie grotendeels voltooid: cafestol plus eventueel kahweol is de cholesterolverhogende factor (Figuur 2).

De vraag was of deze effecten op de lever ook optreden met "gewone" kookkoffie. Via collega's uit Helsinki verkregen wij sera van deelnemers aan een experiment met kook- versus filterkoffie, en inderdaad bleek ook kookkoffie ALAT te verhogen en GGT te verlagen<sup>9</sup>. Vervolgens organiseerden wij met collega's in Noorwegen een patient-controleonderzoek naar het effect van langdurig kookkoffie drinken. Bij 150 gebruikers van kookkoffie bleek het cholesterol hoger en het GGT lager te zijn dan bij 159 gematchte controles, maar het verschil in ALAT was heel gering; het effect op ALAT zou dus voorbijgaand kunnen zijn<sup>9</sup>. Het tijdsverloop van de klinische effecten van cafestol en kahweol zal een van de onderwerpen zijn voor verder onderzoek.



Figuur 2. Structuur van de voornaamste diterpenen uit koffie. Tijdens het roosteren van de bonen ontstaan voorts nog kleine hoeveelheden cafestoleen en kahweoleen door vorming van een C15,16 dubbele binding onder eliminatie van water.

De bijna-identificatie van de factor maakte het mogelijk het cholesterolverhogende effect van diverse soorten koffie te schatten. Naast kookkoffie bleek cafetièrekoffie, gezet door kokend water op gemalen koffie in een glazen kan te gieten waarna het koffiemaatsel van de drank wordt gescheiden door het neerdrukken van een zeef, relatief hoge gehalten aan cafestol te bevatten: 3-5 milligram per kop. Bij 5 koppen per dag leidt een dergelijk inneming van cafestol en kahweol tot een cholesterolstijging van 0.20 - 0.30 mmol/L. Ook Turkse koffie, bereid door zeer fijn gemalen koffie op te koken met water, levert veel cafestol, en wel via de erin zwevende koffiedeeltjes. Het cafestol uit deze partikels wordt goed geabsorbeerd en verhoogt het cholesterol<sup>10</sup>. In espressokoffie is het cafestolgehalte per liter hoog, maar omdat van espresso veel kleinere hoeveelheden worden gedronken is het totale effect beperkt. Oploskoffie (instantkoffie) bevat nauwelijks diterpenen. Caffeinevrije koffie tenslotte bevat evenveel cafestol en kahweol als niet gedecaffeineerde koffie.

Koffiebonen en sommige soorten koffie, maar niet de in Nederland populaire filterkoffie, bevatten dus verbindingen die in hoeveelheden van enige tientallen milligrammen per dag sterk cholesterolverhogend werken. Opheldering van het werkingsmechanisme zou dan ook nieuwe ideeën zou kunnen opleveren over hoe bloedlipidengehalten beïnvloed kunnen worden. Bestudering van het werkingsmechanisme zal dan ook een belangrijk onderdeel zijn van het vervolg van het onderzoek.

[Met dank aan vele medewerkers en collega's in binnen- en buitenland voor hun bijdragen aan het onderzoek en aan de Nederlandse Hartstichting.]

## Referenties

1. Paul O, Lepper MH, Phelan WH, Dupertuis GW, Macmillan A, McKean H, Park H. A longitudinal study of coronary heart disease. *Circulation* 1963; 28:20-31.
2. Thelle DS, Arnesen E, Frde OH. The Troms Heart Study. Does coffee raise serum cholesterol? *New Engl J Med* 1983; 308:1154-1157.
3. Arnesen E, Frde OH, Thelle DS. Coffee and serum cholesterol. *Brit Med J* 1984; 288:1960.
4. Ahola I, Jauhiainen M, Aro A. The hypercholesterolaemic factor in boiled coffee is retained by a paper filter. *J Intern Med* 1991; 230:293-297.
5. Bak AAA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *New Engl J Med* 1989; 321:1432-1437.
6. Zock PL, Katan MB, Merkus MP, Van Dusseldorp M, Harryvan JL. Effect of a lipid-rich fraction from boiled coffee on serum cholesterol. *Lancet* 1990; 335:1235-1237.
7. Terpstra AHM, Katan MB, Weusten-van der Wouw MPME, Beynen AC. Coffee oil feeding does not affect serum cholesterol in Rhesus or Cebus monkeys. In voorbereiding.
8. Beynen AC, Weusten-van der Wouw MPME, De Roos B, Katan MB. Unfiltered boiled coffee fails to raise serum cholesterol in rats and hamsters. In voorbereiding.
9. Weusten-van der Wouw MPME, Katan MB, Viani R, Huggett AC, Liardon R, Lund-Larsen PG, Thelle DS, Ahola M, Aro A, Meyboom S, Beynen AC. Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 1994; 35:721-733.
10. Urgert R, Schultz AGM, Katan MB. Effects of cafestol and kahweol from coffee grounds on serum lipids and serum liver enzymes in humans. Geaccepteerd voor publicatie in the American Journal of Clinical Nutrition (1994).

*Dr. M.B. Katan is biochemicus. Hij is als Universitair Hoofddocent verbonden aan de Vakgroep Humane Voeding van de Landbouwniversiteit Wageningen. Tevens is hij bijzonder hoogleraar in de Voedingsleer van de Mens aan de Faculteit der Medische Wetenschappen van de Katholieke Universiteit Nijmegen.*

## Medeblik

### Wetenschapsbeoefening en tekstverwerking

N.S. Klazinga en J.J.E. van Everdingen

Het lijkt allemaal al zo gewoon, het verrichten van wetenschappelijke schrijftarbeid achter een computerscherm. "Als jij nu even een eerste opzet van het artikel op floppy zet en dat maandag aan mij geeft, ga ik ermee verder. Jij gebruikt toch ook WP 5.1? Of zullen we het via E-mail sturen? Wanneer je wilt kun je het ook direct naar m'n huisadres doorgeven, ik heb een modem op m'n portable zitten". De computer is voor vele academici een onmisbaar instrument. Die positie heeft het apparaat echter pas een tiental jaren.

Op veel plaatsen wordt onderzoek gedaan naar de invloed van de computer op de maatschappij, maar onderzoek naar de effecten van tekstverwerkingsprogramma's op de kwaliteit van wetenschappelijke publikaties is ons niet bekend. Wij behoren beiden tot de generatie die tijdens de artsopleiding nog niets met computers van doen had en scripties uitwerkte op typemachines. Door ons werk zijn wij meegegaan met de opmars van de geautomatiseerde tekstverwerking en hebben we ons vanaf Word Star, via WP 4.2 en 5.1 opgewerkt om binnenkort de wereld van WP 6.0 te verkennen. De in 1988 aangeschafte IBM kloon, met bijbehorende matrix printer is inmiddels afgeschreven voor gebruik en fiscus, en tegenwoordig zijn wij de trotse eigenaars van

een notebook.

Ons schrijfgedrag heeft zich in de loop der jaren aangepast aan het gemak van de tekstverwerker. Aanvankelijk werden eerste versies van manuscripten nog op papier uitgeschreven en daarna met de bekende tweevingermethode in de tekstverwerker gestopt. Tegenwoordig verschijnen onze taaluitingen, zoals verwoord in deze en omringende zinnen, rechtstreeks op het computerscherm. De ruwe versie van de tekst wordt vervolgens uitgeprint, met de hand op papier gecorrigeerd, en daarna volgen de tekstcorrecties in de computer. Met name de correctiemogelijkheden en het verplaatsen van alinea's zijn een enorme vooruitgang vergeleken met de typex en het handmatig plakken en knippen. Al doende hebben we ook geleerd hoe literatuurverwijzingen op een gemakkelijke manier in de tekst kunnen worden verwerkt en met een beetje hulp kunnen we zelfs grafieken maken en deze invoegen in onze tekst. Nu een van onze werkgevers een scanner heeft aangeschaft lijken de mogelijkheden voor geautomatiseerd tekstknutselen onbeperkt.

Toch bekruipt ons regelmatig het ongemakkelijke gevoel dat met deze vooruitgang ook een aantal essentiële kenmerken van het schrijven van een wetenschappelijke publikatie verloren is gegaan dan wel een aantal nieuwe gevaren is geïntroduceerd. Dit gevoel kan natuurlijk teruggebracht worden tot valse sentimenten; weinig promovendi zullen nog een riem papier aanschaffen en bij schaarse verlichting met kroontjespen de vellen in een geleidelijke cadans vol schrijven. We moeten er mee leren leven dat de vervoering van het schrijven het uitvoeren van tekst is geworden. En met deze constatering komen we meteen aan een eerste vraag voor nader onderzoek; maakt het voor de menselijke geest iets uit of uitingen van wetenschappelijke creativiteit met de zwerige halen van het schrift of door de mechanische eenvormigheid van het toetsenbord naar buiten worden gebracht?

Een tweede vraag zou kunnen luiden of het maken van manuscripten met een tekstverwerker een grotere hoeveelheid papier vergt dan de getypte manuscripten van 15 jaar geleden. Hoewel op het eerste gezicht de automatisering tot een reductie van papiergebruik zou moeten leiden, is onze ervaring met het schrijven van artikelen dat maar al te gemakkelijk diverse versies van een manuscript in omloop worden gebracht. Het gemak waarmee een stuk kan worden uitgeprint leidt tot een gemiddeld grotere stapel bedrukt papier dan voor de introductie van de tekstverwerker. De functie van het papier is namelijk niet alleen gelegen in het feit dat er op kan worden geschreven, maar ook dat het de drager is van wat kan worden gelezen, en voor deze laatste functie zijn de schermen van computers nog ongeschikt.

Schrijven op de computer levert geen problemen op, maar lezen doet de academicus (en ook non-academicus), afgezien van korte berichten in de mail, toch liever vanaf een overzichtelijk en hanteerbaar stuk papier of, nog beter, een boek of tijdschrift. De snelheid waarmee men in een boek, in allerlei omstandigheden, kan lezen en bladeren laat zich niet door een statisch computerscherm evenaren. Zolang de gebruiker het gevoel heeft dat hem bij het naderen van de rand van het scherm met de cursor, het zicht op een zin als deze, die hij aan het tikken is, gedeeltelijk wordt ontnomen en zolang hij ook voor de samenhang van het nu geproduceerde met twee minuten eerder gecreëerde alinea een visuele feedback moet ontberen, zolang blijft het schrijven op een