

University of Groningen

Geneeskunde en geneeskunst: één werkelijkheid

Gans, R.O.B

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2001

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Gans, R. O. B. (2001). *Geneeskunde en geneeskunst: één werkelijkheid: De Patiënt in interactie met de omgeving*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

ORATIE prof.dr. R.O.B. Gans

Geneeskunde en Geneeskunst: één Werkelijkheid de Patiënt in Interactie met de Omgeving

Vanuit de oudheid kennen wij het begrip heling of genezing. Zieken verbleven in een soort sanatorium en werden (hopelijk) in hun slaap bezocht door de god Aesklepios. Priesters gaven aan de hand van droominterpretatie adviezen. Het daadwerkelijk door interventie genezen van aandoeningen had toentertijd een beperkte omvang.

Descartes (1596-1650) introduceerde het concept waarbij lichaam en ziel scherp uiteen werden gehouden, als ware het lichaam een, uiteraard ingewikkelde, natuur- en scheikundige machine. De arts kreeg hierbij de rol van mechaniker van het zieke lichaam. In navolging hiervan heeft de geneeskunde zich ontwikkelt tot een natuurwetenschap, die het zieke lichaam van de mens in maat en getal vastlegt. Dit heeft de baan geëffend voor de orgaanpathologie. De clinicus voelde zich het best wanneer een ziekte in een bepaald orgaan te lokaliseren bleek. Vele specialismen en (deel)specialismen kwamen tot bloei. Technologische ontwikkelingen stonden en staan aan de wieg van vele innovaties.

De keerzijde van deze ontwikkelingen wordt geleidelijk ook duidelijk. Er is sprake van een toenemende medicalisering van de maatschappij. De gezondheidszorg wordt planeconomische benaderd: collectieve lastendruk en niet de behoefte aan zorg wordt maatgevend gesteld. De rationele onderbouwing van het medisch handelen wordt te licht bevonden en toenemend wenden patiënten zich tot alternatieve hulpverleners.

Welke plaats behoort de *algemene interne geneeskunde*?

Wanneer wij de van Dale opslaan, treffen wij de volgende beschrijvingen bij het bijvoeglijk naamwoord algemeen aan:

1. *Alle personen betreffend, waaraan allen deel hebben*
2. *Voor alle bijzondere gevallen geldig*
3. *Het geheel betreffend, niet in bijzonderheden afdalend*
4. (onbepaald)

Deze definities karakteriseren bij uitstek de wijze waarop ik de interne geneeskunde in het algemeen zie en zal de rode draad in mijn betoog zijn. Hierbij zal ik komen te spreken over onderzoek, en opleiding en onderwijs, waarbij de patiënt in interactie met zijn omgeving centraal zal staan.

Onderzoek is historisch orgaangebonden georganiseerd. Zekere orgaanspecificiteit valt niet te ontkennen, maar een relatief beperkt repertoire aan processen blijkt ten grondslag aan orgaanfalen te liggen. Inzichten in cel- en moleculair biologische processen toont het tot op zekere hoogte artificiële karakter van indeling naar organen. Zo zijn de cellulaire interacties bij het proces van atherosclerose niet fundamenteel verschillend van chronisch inflammatoir-

fibroproliferatieve aandoeningen van lever (cirrhose), nier (glomerulosclerose), gewrichten (RA), long (fibrose) of alvleesklier (pancreatitis), ofschoon de functionele en morfologische uitingen afhankelijk zijn van de karakteristieke cellen en architectuur van een specifiek orgaan.

Om dit toe te lichten neem ik U mee naar het mitochondrium. Het mitochondrium is de energiefabriek van de cel. **M**etabolieten van de intermediaire stofwisseling worden hier via het proces van oxidatieve fosforylering omgezet tot ATP, de cellulaire energiebron. Het mitochondrium is als het ware te vergelijken met een hoog rendementsverwarmingsketel.

Twee tot 3% van zuurstof wordt tijdens dit proces chemisch gereduceerd tot vrije zuurstofradicalen ($\cdot\text{O}_2$ en $\cdot\text{OH}$). Cellen zijn hierdoor bij voortduring onder oxidatieve stress door een ingebouwde onbalans tussen de productie en inactivatie van vrije zuurstofradicalen. Enerzijds is dit noodzakelijk voor het normaal functioneren van cellen: vrije radicaalvorming is betrokken bij groei en geprogrammeerde celdood. Anderzijds is het verantwoordelijk voor schade aan de cel: de werking van enzymen verminderd, de celmembraan raakt beschadigd en het veroorzaakt mutaties in het DNA, leidend tot cellulaire veroudering, ziekte en dood.

Inzichten in het proces van cellulaire veroudering zijn sterk toegenomen. De capaciteit van een cel om delingen te ondergaan en zich te vermenigvuldigen is eindig. Verschillende factoren waaronder tumorsuppressorgenen, telomeerverkorting en mitochondriale functiestoornissen spelen hierbij een rol. Telomeerverkorting en de rol van het mitochondrium wil ik bespreken. Na elke celdeling worden chromosomen die de erfelijke code dragen steeds korter, tenzij de uiteinden worden gerepareerd door het enzym telomerase. Somatische cellen hebben geen telomerase. Er wordt verondersteld dat telomeerverkorting uiteindelijk tot groeistop leidt. **H**et syndroom van Werner is een ziekte waarbij door een aangeboren afwijking versnelde telomeerverkorting optreedt; een ongeluk van moeder Natuur dat zeer informatief is. Deze ziekte leidt tot een verkorte levensduur en een groot aantal verschijnselen als kaalheid, lenstroeveling, botontkalking, aderverkalking, suikerziekte en vetstofwisselingsstoornissen zoals bij veroudering optreedt.

Aan het mitochondrium wordt ook een centrale rol bij veroudering van weefsels toegekend. Vrijwel alle weefsels zijn van oxidatieve fosforylering afhankelijk en kunnen bij mitochondriale disfunctie zijn aangedaan. Dit blijkt ook uit de vele organen die aangetast zijn, wanneer op erfelijke basis mitochondria niet goed functioneren. **M**et het ouder worden neemt per cel onder invloed van oxidatieve stress het percentage abnormaal functionerende mitochondria toe. Dit leidt tot ontregeling van de energieproductie van de cel en verstoring van apoptose. **A**poptose is het proces van geprogrammeerde celdood dat bij de ontwikkeling van het ongeboren kind van belang is, zonder apoptose zou bijv geen vorming van gelaat of vingers kunnen optreden, maar na de groei dient het vooral om beschadigde en/of afwijkende cellen te verwijderen. Ook nu blijkt weer dat aan verstoringen in een algemeen mechanisme op cellulair niveau een rol van betekenis wordt toebedacht bij zeer uiteenlopende ziekten, en momenteel onderwerp is van onderzoek in vele disciplines. **O**ok bij één van de grootste bedreigingen van de volksgezondheid in het post-industriële tijdperk n.l. overmatige voedselinname en lichamelijke inactiviteit, lijkt oxidatieve stress en verstoring van mitochondriale functie een rol te spelen. **D**eze situatie wordt gekenmerkt door het zgn. insulineresistentiesyndroom met als bekendste pijlers, overgewicht, hoge bloeddruk en diabetes, alle bekende risicofactoren voor aderverkalking.

Mijn interesse in het insulineresistentiesyndroom is gewekt in de jaren tachtig door Ab Donker, destijds hoogleraar Interne Geneeskunde te Amsterdam. Afgezien van de rol die het hormoon insuline speelt bij de bloedsuikerregulatie heeft insuline een groot aantal andere cellulaire effecten. In eerste instantie heb ik de mogelijke bloeddrukverhogende werking van insuline zelf onderzocht. **V**oortzetting van dit onderzoek heeft vorig jaar geresulteerd in een proefschrift waarbij de effecten van insuline op de nier beschreven werden. De afgelopen jaren heeft dit onderzoek zich meer verschoven naar de gevoeligheid van verschillende weefsels om al dan niet op circulerend insuline te kunnen reageren. **H**et bestuderen van de functie van endotheel, de bekleedende laag van bloedvaten heeft hierbij een prominente plaats gekregen. Endotheel is in tegenstelling tot wat lang gedacht is niet slechts een vorm van bekleding, maar blijkt een actieve rol te spelen bij vaatwandcontractiliteit, bloedstolling en ontsteking. In samenwerking met prof. Coen Stehouwer aan de VU, hebben wij de invloed van insuline en insulinegevoeligheid op de vaatwandcontractiliteit onderzocht. **O**ok ditmaal werd aangetoond dat over het gehele traject van bloeddruk een relatie bestaat met insulinegevoeligheid: hoe lager de insulinegevoeligheid hoe hoger de bloeddruk. In de microcirculatie bleek dit samen te hangen met acetylcholine-gemedieerde vaatverwijding, een endotheel-afhankelijke functie. **D**aarnaast konden wij ondersteuning vinden voor de hypothese van Barker. Deze hypothese veronderstelt ondermeer dat ziekten als diabetes mellitus en hart- en vaatziekten op middelbare leeftijd mede hun oorsprong vinden in de groei- en ontwikkeling van het kind in de baarmoeder. Wij konden bij gezonde proefpersonen aantonen dat een laag geboortegewicht als vermeende uiting van intra-uteriene groeivertraging op de jongvolwassen leeftijd samenhangt met een verlaagde insulinegevoeligheid, een eigenschap die zij gemeen hebben met patiënten met diabetes mellitus. Momenteel zijn wij betrokken bij onderzoek op de afdeling Verloskunde alhier waarbij vaat- en nierfunctie wordt onderzocht in een cohort volwassenen met een laag geboortegewicht vergeleken met een groep met normaal geboortegewicht. **O**ppvallend is dat juist die kinderen met een laag geboortegewicht op middelbare leeftijd de welvaartsziekten als diabetes krijgen, die tijdens het leven juist het meeste in gewicht aankomen. Oxidatieve stress samenhangend met het insulineresistentiesyndroom speelt hierbij wellicht een rol. **E**r is al langer een omgekeerde relatie tussen levensduur en stofwisseling bekend. Dierexperimenteel onderzoek heeft laten zien dat caloriebeperking tot verlenging van de levensduur leidt. **R**ecent is bij de draadworm aangetoond dat manipulatie met enzymen die tegen oxidatieve stress beschermen door het wegvangen van vrije zuurstofradicalen de levensduur sterk verlengen. Door genetische manipulatie kon bij zgn. transgene muizen ontkoppeling van oxidatieve fosforylering worden bereikt waarbij warmte in plaats van ATP wordt gegenereerd. Deze interventie bleek door dieet veroorzaakte vetzucht en insulineresistentie te voorkomen. De betekenis van dit mechanisme voor de humane situatie is nog niet opgehelderd. Oxidatieve stress is in de humane situatie ook moeilijk te meten. **O**nderzoek van bloedvaten bij zwangeren waarvan de zwangerschap gecompliceerd werd door preeclampsie of te wel zwangerschapvergiftiging heeft verminderde activiteit van superoxide dismutase, een antioxidant, getoond. **T**egelijkertijd werd een toegenomen hoeveelheid peroxynitriet gevonden dat onder invloed van oxidatieve stress wordt gevormd. **I**n eigen onderzoek konden wij bij vrouwen die een verhoogd risico op zwangerschap gerelateerde verhoogde bloeddruk en preeclampsie liepen, een meer uitgesproken insulineresistentie tonen dan gebruikelijk tijdens zwangerschap. Dit ging ook gepaard met hogere fibronectinespiegels

als maat voor endotheelschade. Opvallend was dat de vrouwen die deze complicaties tijdens de zwangerschap ontwikkelden reeds bij aanvang te zwaar waren. Naar verwachting zullen deze vrouwen op middelbare leeftijd diabetes mellitus en hart- en vaatziekten ontwikkelen. Overgewicht en overmatige voedselinname blijken ook risicofactoren voor kanker van de prostaat, dikke darm, maag en borst. Insulin-like growth factor I speelt hierbij mogelijk een rol. Hiervan is aangetoond dat het de gevoeligheid voor mutagenen verhoogt. Dieronderzoek heeft laten zien dat hoge voedselinname in de vroeg postnatale periode geassocieerd is met toegenomen kankerrisico. Beperkt humaan onderzoek ondersteunt deze waarneming.

Oxidatieve stress en daaruit voortkomende weefselschade kenmerken vrijwel alle chronische ziekten. De vorming van AGE's zgn. advanced glycation end products zijn hiermee onlosmakelijk verbonden. Het is een proces dat men bij koken kent als karameliseren. Het prototype van deze formatie van bruine fluorescerende cross-link structuren is pentosidine. Diabetespatiënten en patiënten met chronische nierinsufficiëntie tonen dit proces het meest uitgesproken; beiden zijn gekenmerkt door oversterfte aan hart- en vaatziekten. **E**en nauw samenwerkingsverband met dr. Henk J.G. Bilo, internist te Zwolle, heeft het mogelijk gemaakt een prospectieve studie op te zetten om de voorspellende waarde van AGE accumulatie in de huid voor micro- en macrovasculaire complicaties bij diabetespatiënten te onderzoeken. Hiertoe is recent een subsidie van het Diabetes Fonds Nederland verworven. De wijze waarop transmurale diabeteszorg in de regio Zwolle gestalte heeft gekregen verdient

overigens navolging. **D**e gepostuleerde centrale rol voor mitochondriale disfunctie en ontkoppeling van oxidatieve fosforylering als mediator van met insulineresistentie samenhangende ziekten zal vanuit onze afdeling in nauwe samenwerking met vele anderen in klinisch epidemiologisch- en laboratoriumonderzoek verder worden onderzocht. Het is goed om in dit kader te realiseren dat vetweefsel niet alleen opslag van calorieën voor slechte tijden betekent. Het is een zeer actief orgaan en produceert allerlei mediators waarvan leptine en tumor necrosis factor (TNF) alpha de bekendste. TNF is een door vele cellen geproduceerde stof die een prominente plaats inneemt bij allerlei ontstekingsprocessen.

Een kleine studie heeft een relatie tussen het insulineresistentiesyndroom en merkers voor ontsteking laten zien. Opvallend is dat stoffen die de insulinegevoeligheid van vetcellen verhogen de productie van TNF tegenwerken.

Atherosclerose wordt ook door laaggradige ontstekingsactiviteit gekenmerkt. Dit leidt tot progressieve plaquevorming en vaatvernauwing. Wanneer een dergelijke plaque scheurt leidt dit tot acute afsluiting van het bloedvat met versterf van weefsel dat door dat bloedvat van

nutriënten werd voorzien. **O**p het niveau van de binnenbekleding van het bloedvat komt dit tot uiting door endotheeldisfunctie. Het bloedvat kan zich minder goed ontspannen, neigt tot trombose en brengt adhesiemoleculen tot expressie die als ankerplaats dienen om

ontstekingscellen (witte bloedcellen) de vaatwand binnen te leiden. **V**erschillende risicofactoren als verhoogd cholesterol, diabetes en roken leiden via o.a. TNF tot activatie van NF-(kappa)B die als transcriptiefactor het aflezen van verschillende bij ontsteking betrokken genen aanstuurt. Deze genen coderen op hun beurt voor eiwitten die als mediator van het ontstekingsproces fungeren. Oxidatieve stress, maar ook andere factoren als infecties kunnen NF-(kappa)B activeren, en daardoor de ontsteking versterken en continueren.

Ook nu weer zijn deze mechanismen niet uniek voor, in dit geval, aderverkalking. Bij alle chronisch inflammatoire aandoeningen zoals artritis, astma, inflammatoir darmlijden, en andere ontstekingsziekten, worden mede onder invloed van oxidatieve stress ontstekingscellen door endotheelcellen die adhesiemoleculen tot expressie brengen naar de plaats van onheil gerekruteerd en een proces op gang gebracht en gehouden dat op den duur

tot verlittekening van weefsel en afgenomen orgaanfunctie leidt. **V**oorbeelden welke deze geschetste gang van zaken illustreren zijn chronisch obstructief longlijden en steato-hepatitis, een vorm van leververvetting. Recent is het verhoogd voorkomen van het insulineresistentiesyndroom bij steato-hepatitis aangetoond. Behandeling met een medicament dat de insulinegevoeligheid van de lever doet toenemen heeft bij een diermodel van deze vorm van leverziekte herstel van schade getoond. Therapie met het zelfde middel leidt bij vrouwen met het polycysteus ovariumsyndroom, een vruchtbaarheidstoornis die samenhangt met insulineresistentie, tot herstel van ovariële cyclus. Er zijn derhalve vele overeenkomsten tussen ontstekingsprocessen bij voornoemde aandoeningen te herkennen, ofschoon er vanzelf ook altijd verschillen in het type ontstekingscellen en relevante cytokines zijn te onderscheiden.

Bij het onderhouden van chronisch inflammatoire aandoeningen moet ook aandacht worden gevraagd voor de mogelijk potentierende rol van infecties. Bij hart- en vaatziekten zijn er allerlei verbanden met infecties door o.a. Cytomegalovirus (CMV) en Chlamydia pneumoniae gelegd. De rol van deze infecties is m.i. in zoverre specifiek dat zij naar alle waarschijnlijkheid een immuunrespons teweegbrengen die een reeds in gang gezet ontstekingsproces versterken. In Groningen is door de groep van Prof. Hauw The succesvol onderzoek verricht naar de rol van CMV infecties bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Opvallend is dat ook na behandeling van deze infectie de functie van het getransplanteerde orgaan sneller verloren gaat dan wanneer iemand een dergelijke infectie niet heeft doorgemaakt. Analooft blijkt ook bij de door HIV veroorzaakte ziekte AIDS co-infecties als hepatitis C, een virus dat leverontsteking veroorzaakt, en CMV de progressie van de ziekte te versnellen. **I**n samenwerking met de afdeling nefrologie hebben wij recent een subsidie verworven van de Nierstichting Nederland om de rol van oxidatieve stress in het kader van het insulineresistentiesyndroom te onderzoeken bij patiënten met een langer dan 1 jaar functionerend niertransplantaat. Deze populatie leent zich ook goed om de mogelijke interactie met opportunistische infecties als CMV nader te bestuderen. Omdat deze gepostuleerde mechanismen algemeen ten grondslag lijken te liggen aan chronische inflammatoire aandoeningen, zal deze populatie ook op macrovasculaire vaatschade worden onderzocht. Interessant is in deze context een waarneming bij kinderen die een beenmergtransplantatie vanwege een kwaadaardige ziekte hadden ondergaan. Ook zij bleken nadien kenmerken te tonen van het insulineresistentiesyndroom, waarbij zich een oorzakelijke rol van beenmergtransplantatie en daarmee gepaard gaande therapie en complicaties bij het ontstaan van insulineresistentiesyndroom opdringt.

Een ander populatie die zich goed leent voor onderzoek hiernaar is de PREVENT populatie. In dit onderzoek dat opgezet is vanuit de afdelingen nefrologie, klinische farmacologie in samenwerking met de afdeling cardiologie en later de afdeling algemene interne, wordt de voorspellende waarde van microalbuminurie voor schade aan hart en nieren onderzocht. Microalbuminurie is het verlies van geringe hoeveelheden albumine met de urine dat nog niet met routineonderzoek aantoonbaar is. Reeds na 2 jaar is een verschil in overlevingsduur ten nadele van de microalbuminuriegroep getoond. Ook in deze populatie bleek overgewicht, m.n. een centrale vetverdeling, een belangrijke determinant van microalbuminurie en nierfunctie. Wij zullen trachten te bevestigen dat deze groep gekenmerkt wordt door het insulineresistentiesyndroom en daarmee samenhangende endotheeldisfunctie.

In de wetenschapsfilosofie wordt van oudsher nadrukkelijk onderscheid gemaakt tussen soma en psyche. De beperkingen van diermodellen ter bestudering van gedrag heeft de ontwikkeling van kennis over de biologie van gedrag lang gehinderd. In het brein treden evenwel vergelijkbare fysiologische processen op als elders in het lichaam, waarbij ziekten

van dit orgaan zich uiten in neurologische stoornissen en/ of gedragsstoornissen. De scheiding tussen soma en psyche is ook om andere redenen kunstmatig. De hersenen en organen buiten het centraal zenuwstelsel gelegen, beïnvloeden elkaar wederzijds. In 1936 stelde Selye vast dat ratten die aan stressoren werden blootgesteld grotere bijniere en een kleinere thymus en lymfklieren hadden. De bijniere zijn verantwoordelijk voor de productie van stresshormonen, en thymus en lymfklieren zijn onderdeel van het immunologisch apparaat betrokken bij afweer tegen infecties. Een belangrijke rol in deze communicatie is weggelegd voor de hypothalamus-hypofyse-bijnieras en het onwillekeurige zenuwstelsel. De rol van bij afweer betrokken immuuncompetente cellen en daarmee samenhangende ontstekingsreactie wordt hierbij geleidelijk opgehelderd. Als voorbeeld kan de bij ernstige infecties optredende verwardheid dienen. **D**e door de infectie geactiveerde afweercellen maken cytokines als TNF en interleukine-1, polypeptiden die het ontstekingsproces stimuleren. Op hun beurt zetten deze stoffen de lever tot de zgn. acute fase reactie aan, waarbij de synthese van verschillende eiwitten wordt gestimuleerd dan wel geremd. Het bekendste voorbeeld is het C-reactive protein (CRP), een eiwit dat tegen een kapselwandbestanddeel van de pneumokok, een bacterie, is gericht. De verwardheid of delier verloopt in voorkomende gevallen parallel aan deze acute fase reactie van de lever. Het cytokine interleukine-1 blijkt tevens de secretie van acetylcholine te remmen, een belangrijke neurotransmitter betrokken bij geheugenprocessen, die dan ook verstoord raken tijdens het delier. Ook andere hormoon producerende organen dan de bijnier zijn betrokken. De verstoring van de gonadale functie moet hierbij teleologisch als wenselijk worden geïnterpreteerd omdat het voortplanting van in beginsel zieke mensen tegengaat.

Uit voorgaande volgt dat omgekeerd de emotionele status en respons op stress als potentiële modifier van het vermogen van een persoon om met infectie, kanker en auto-immuunziekten om te gaan moet worden gezien. Hiertoe moet het begrip allostasis worden geïntroduceerd. Allostasis is het vermogen om stabiliteit te behouden door verandering. Door allostase beschermen het autonome zenuwstelsel, de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, het cardiovasculaire systeem en het afweeraarsapparaat het lichaam tegen interne en externe stress. De prijs voor deze accommodatie aan stress wordt allostatische last genoemd en leidt tot “wear and tear” van allostatische systemen en daarmee tot toenemende kwetsbaarheid bij veroudering.

Er zijn aanwijzingen dat chronische stress, gedefinieerd als gevoelens van vermoeidheid, gebrek aan energie, geïrriteerdheid, demoralisatie en vijandigheid, gepaard gaat met de ontwikkeling van insulineresistentie en een abdominale (centrale) vetdistributie. Roken, alcoholgebruik en (gebrek aan) lichaamsbeweging, d.w.z. gedrag, dragen aan deze allostatische last bij. Mensen met “hogere” niveaus van fysiek en mentaal functioneren hebben een lager voorkomen van diabetes, hart en vaatziekten, cognitieve stoornissen en dementie. Ook binnen deze groepen gaat evenwel een hogere allostatische last (gemeten aan bloeddruk, bijnierhormoonuitscheiding, vet- en bloedsuikergehalte en vetverdeling) op termijn met sterkere achteruitgang in fysiek en mentaal functioneren gepaard. Bekende risicofactoren kunnen ook maar voor ongeveer de helft het voorkomen van een hartinfarct verklaren. **S**temmingstoornissen en stressvolle gebeurtenissen (echtscheiding, dood van kind of partner) vormen mogelijkwerwijs een deel van de ontbrekende schakel. Stemmingstoornissen zijn voorspellend voor zowel behandelde als nieuw te diagnosticeren, verhoogde bloeddruk. Stressvolle levensgebeurtenissen in de voorafgaande vijf jaar blijken geassocieerd met het vaststellen van niet eerder gediagnosticeerde diabetes mellitus en centrale vormen van overgewicht. **S**ociaal isolement en gebrek aan controle op de werkplek dragen eveneens aan allostatische last bij. Hier verdient het dan ook om gememoreerd te worden dat de sociaal-

economische situatie van personen een betere predictor voor mortaliteit is dan bijvoorbeeld het cholesterolgehalte. Dit is een niet te veronachtzamen gegeven wanneer op nationaal niveau vanuit planeconomisch perspectief naar de gezondheidszorg wordt gekeken.

Zorgen over prognose en behandeling van ziekten als kanker of hartfalen, maar ook door nadelige effecten van lichamelijke beperkingen op de sociale rol en relaties met anderen zijn een bron van stress. Interventies die het sociale netwerk en eigen coping-mechanismen versterken blijken bij patiënten met bijvoorbeeld kanker de kwaliteit van leven maar ook de levensduur te verlengen. Hierom trachten wij psychosociaal onderzoek van patiënten met aandoeningen met op voorhand verstrekkende gevolgen op psychosociaal vlak door gespecialiseerde verpleegkundigen te stimuleren.

Om voor de hand liggende redenen ben ik met enthousiasme ingegaan op het verzoek van dr. Jan Neeleman van de afdeling sociale psychiatrie om deel te nemen aan een door NWO met een pioniersubsidie gehonoreerd onderzoek naar generieke kwetsbaarheid als determinant van allerhande vormen van ziekten op bio- en psychosociaal vlak.

Wanneer wij nu komen tot het medisch *onderwijs en de opleiding* tot medisch specialist worden we geconfronteerd met een aantal dilemma's. Er is sprake van een exponentiele toename van kennis, die over het gehele medische veld niet bij te houden is. Als voornaam effect heeft deze toename van kennis die voortkomt uit ontwikkelingen op moleculaire biologisch en genetisch terrein tot een reductionistische benadering van ziek zijn geleid, terwijl het van oorsprong juist onze taak was om deze kennis te integreren in onze benadering van de patiënt met zijn of haar ziekte. Voor de zo belangrijke psychische factoren is in dit biomedische model zelfs geen plaats. Arbeidsmarktontwikkelingen met voorspelde tekorten aan doktoren leggen een maatschappelijke druk om de opleidingsduur te bekorten. Parallel aan de toename van onze diagnostische en therapeutische mogelijkheden wordt de medische zorg steeds kritischer beschouwd. Steeds grotere aantallen patiënten wenden zich tot de zgn. alternatieve of complementaire zorgverleners. **U**it onderzoek in de Verenigde Staten blijkt dat het aantal bezoeken aan alternatieve geneeswijzers het aantal bezoeken aan de 1^e lijn inmiddels overtreft. Bovendien is men alleszins bereid hiervoor te betalen.

Gemeten aan de eigen bijdrage in ziektekosten gaat binnen het alternatieve circuit evenveel geld om als in het reguliere zorgcircuit. Een deel van de verklaring voor deze ontwikkeling wordt gezocht in de therapeutische relatie tussen patiënt en in dit geval alternatieve

zorgverlener. **M**et de toename van kennis op geneeskundig gebied lijkt de kunst van het genezen verloren te gaan. "Lost Art of Healing". Een oud adagium luidt: "er zijn geen ziekten, slechts zieke mensen". Herintegratie van klinische geneeskunde met de zorg voor de zieke is op haar plaats.

Op het eerste gezicht lijkt deze wens om integraal geneeskundige benadering van patiënten binnen het onderwijs aan medische studenten en opleiding van arts-assistenten een prominente plaats te geven haaks te staan op de noodzaak ook steeds meer kennis en technische vaardigheden te accommoderen. U moet zich dan realiseren dat de formele duur van de medische opleiding de afgelopen veertig jaar niet wezenlijk is veranderd ondanks de gememoreerde explosie van kennis. Dit heeft alleen zo kunnen zijn, omdat het onderwijs zich steeds minder ging richten op absolute kennisvergaring en steeds meer op probleemoplossend en kritisch denken. Veel kennis is encyclopedisch van aard en kan men zeker met hulp van moderne technologieën makkelijk opzoeken. Dit laat onverlet dat dokters zich nog steeds een grote hoeveelheid feitenkennis eigen moeten maken, die evenwel vooral op de dagelijkse praktijk gericht moet zijn om slagvaardig te kunnen handelen. Onderwijs en opleiding dienen zich niet te richten op het bijbrengen van een absolute hoeveelheid kennis (die is toch snel

achterhaald), maar te richten op een op wetenschappelijke concepten gebaseerde intellectuele en tegelijkertijd empathische benadering van patiënten. Kennis van concepten afkomstig uit de basisvakken als fysiologie, pathologie, biochemie, en inmiddels moleculaire biologie en genetica dienen nadrukkelijk in het curriculum aanbod te komen. In Groningen wordt getracht hieraan invulling te geven middels kleinschalig en probleem- georiënteerd medisch onderwijs.

In de jaarlijkse Elsevier-enquête springt ons onderwijs er de afgelopen jaren telkenmale gunstig uit, hetgeen zelfs aanleiding is geweest tot een vermetele advertentie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde “betere dokters komen uit Groningen”. Hier is m.i. sprake van verwarring tussen procesbewaking en productbewaking. Onze gunstige beoordeling in de enquête berust op een subjectief oordeel van studenten. Het ontbreekt m.i. nog aan voldoende inhoudelijke bewaking van het curriculum en kunnen wij de vraag of ons onderwijsproduct, de basisarts, aan de eindtermen van het raamplan voldoet niet beantwoorden.

Recent zijn ook de eindtermen voor de opleiding interne geneeskunde beschreven. Op een ander niveau spelen hier vergelijkbare problemen. Toename van kennis en productiviteit van biomedisch onderzoek heeft tot verre gaande subspecialisatie geleid. Begin jaren 90 heeft meer dan 2/3 van assistent-geneeskundigen in opleiding tot internist (zgn. AGIO's interne geneeskunde) voor subspecialisatie gekozen. Achterliggende gedachte was dat de toekomst van de klinische praktijk lag in subspecialistische kennis en generalisten geleidelijk het vermogen zouden verliezen om met verdere toename van kennis serieuze en complexe ziekten te behandelen. Zonder twijfel heeft deze subspecialisatie de patiënt veel goeds gebracht. Tegelijkertijd heeft het geleid tot verre gaande vertechnisering van de zorg, fragmentatie van patiëntenzorg en verdunning van verantwoordelijkheid voor de zorg over verschillende hulpverleners, daarmee onduidelijkheid én onzekerheid bij de patiënt in de hand werkend. Bovendien is subspecialistische zorg doorgaans kostbaarder dan generalistische zorg en maakt zij vanzelf meer gebruik van technologieën. Het gevaar dreigt zelfs dat subspecialistische afdelingen intellectueel gedefinieerd zullen worden door hun technologieën. Eenmalige consultatie buiten beschouwing gelaten, moeten, op een enkele uitzondering na, goed opgezette uitkomststudies duidelijke voordelen van blijvende zorg door een subspecialist nog laten zien. Bovendien resulteert dit in verwijzingspatronen naar andere subspecialisten voor problemen die niet direct binnen de expertise van het eigen subspecialisme vallen. Coördinatie van de zorg luistert dan zelfs meer, maar laat nogal eens te wensen over.

Hoe het medisch onderwijs en de opleiding van artsen tot internist in de zojuist geschetste context te structureren? Studenten en AGIO's moeten leren om met grote hoeveelheden informatie om te gaan en moeten een intellectueel denkraam verwerven om biomedische kennis te kunnen vertalen naar de kliniek. Tijdens alle fasen van de opleiding moeten telkenmale lacunes in klinische kennis worden geïdentificeerd door het kritisch formuleren van vragen vanuit op dat moment gangbare fysiologische en pathofysiologische concepten. Routinematig moeten oude gewoonten ter discussie worden gesteld en actief de mogelijkheid tot kennisvergroting worden geëxploreerd. Het gaat er niet om –tig verschillende oorzaken van hartfalen te benoemen, maar vooral waarom leidt deze infectie bij deze patiënt tot hartfalen en hoe zou je dat willen bestuderen. Het aanleren van verwondering en het ter discussie stellen van ogenschijnlijke zekerheden moet vanaf het begin worden gestimuleerd en vormt daarmee een integraal onderdeel van de wetenschappelijke vorming binnen het medisch onderwijs en de opleiding. Niet iedere aankomende dokter en ook niet elke internist moet en wil dit in hoge mate cultiveren. Velen willen uiteindelijk het maatschappelijke beroep van dokter uitoefenen. Ook in dat geval is echter een kritische attitude naar eigen medisch denken en handelen van het grootste belang. Wanneer een dergelijke attitude is eigen gemaakt, is tegelijkertijd de belangrijkste drijfveer voor na- en bijscholing voor de rest van de

beroeps carrière ingebouwd. **D**e klinisch wetenschappelijk onderzoeker in spé met academische ambities moet bij uitstek deze kunst verstaan omdat alleen op deze wijze daadwerkelijk translationeel onderzoek gerealiseerd kan worden. Translationeel onderzoek is typisch pathofysiologisch onderzoek dat moet leiden tot nieuwe diagnostische en therapeutische strategieën. Prof. Hauw The heeft aan deze universiteit het initiatief genomen om middels zgn. scientific master classes veelbelovende studenten voor een mogelijke academische onderzoekscarrière te rekruteren. De zojuist geëffectueerde integratie van de afdeling algemene interne geneeskunde met de afdeling klinische immunologie heeft ook tot doel dit translationeel onderzoek binnen de nieuw gevormde onderafdeling en de opleiding verder te stimuleren.

De opleiding tot internist wordt momenteel in Groningen tegen het licht gehouden. Een commissie Revisie Opleiding o.l.v. plaatsvervangend opleider dr. Jan Zijlstra samen met Prof. Dirk Sleijfer, Prof. Jan Kleibeuker en Prof. Joris Slaets heeft de taak op zich genomen om de opleiding in Groningen te herzien rekening houdend met de eindtermen interne geneeskunde en de vigerende opleidingseisen. De herziene opleiding dient een op basis van de literatuur gebaseerd (“evidence-based”), probleem-georiënteerd karakter te hebben met onderwijsmiddelen, die nauw aansluiten op die in het Groninger curriculum C 2000 voor de opleiding tot basisarts ontwikkeld zijn. Aan het onderbrengen van ontwikkelingen op het gebied van genetica en moleculaire biologie moet expliciet aandacht worden besteed. In een eerdere fase is het ochtendrapport binnen dezelfde kaderstelling gereviseerd en een zgn.

evidence-based ochtendrapport is inmiddels geëffectueerd. **K**linische vragen worden na literatuuronderzoek beantwoord. Relevante studies uit de literatuur worden volgens een vast format kritisch op hun waarde beoordeeld. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van een artikelenreeks “Users’ Guide to the Medical Literature” uit de JAMA. **E**r is daarbij een duidelijke hiërarchie in de bewijskracht van onderzoek aan te geven. Altijd wordt hierbij de patiënt en het klinisch redeneren centraal gesteld. Hiertoe blijven vaardigheden in afnemen van anamnese, het uitvoeren van lichamelijk onderzoek, en het formuleren van een probleemlijst met werkdiagnose nog immer van groot belang. Ook heden ten dagen kan middels anamnese en lichamelijk onderzoek nog steeds bij ruim 80% van de patiënten reeds een diagnose worden gesteld. Aanvullend laboratorium- en afbeeldend onderzoek is vooral van waarde om een aantal andere diagnostische mogelijkheden uit te sluiten en het vertrouwen van de dokter in zijn of haar diagnose te vergroten. Ook bij anamnese en lichamelijk onderzoek moet men gebruik maken van kennis over de diagnostische waarde van gedane bevindingen, die op zich weer gekleurd wordt door frequentie van voorkomen van de vermoedde aandoening. Als terechte tegenhanger van het ongebreideld verrichten van aanvullend onderzoek, wordt toenemend de waarde van klinische beslisregels prospectief onderzocht. Aansprekende voorbeelden zijn vragen als welke klinische determinanten zijn bepalend voor het al dan niet aanwezig zijn van diepe veneuze trombose en longembolie, of op grond van welke klinische determinanten moet een patiënt met een verhoogde bloeddruk op de aanwezigheid van een vernauwde nierslagader worden onderzocht. Wanneer gebieden worden geïdentificeerd waar geen studiegegevens voor handen zijn, en dit komt maar al te vaak voor, moet men terugrijpen naar pathofysiologische concepten of een beroep doen op ervaringsdeskundigen. Besluitvorming op grond van bestaande pathofysiologische concepten is in voorkomende gevallen waar goed prospectief onderzoek naar een bepaalde therapeutische interventie ontbreekt volstrekt gerechtvaardigd. Meestal blijkt later alsnog dat dit op rationale gronden ingegeven besluit juist is geweest. Soms blijkt achteraf de plank mis te zijn geslagen. Het vigerende pathofysiologische concept waarop vele jaren besluitvorming heeft plaatsgevonden blijkt dan te moeten worden bijgesteld. Zo hebben wij jarenlang therapie

met β -blokkers aan patiënten met hartfalen onthouden omdat dit door een negatieve werking op de pompfunctie het hartfalen zou verergeren. Inmiddels is op grond van verschillende studies gebleken dat het behandelen van hartpatiënten met deze middelen een imponerend overlevingsvoordeel biedt en heropnames voorkomt. Andere problemen die zich voordoen is hoe de verkregen studiegegevens te vertalen naar de dagelijkse praktijk. De meeste patiënten die mogelijk baat zouden kunnen hebben zijn juist vaak van deelname aan onderzoek

uitgesloten. **K**linische expertise is daarom altijd nodig om op grond van beschikbare studiegegevens relevante diagnostische en therapeutische mogelijkheden af te wegen. Hierbij moeten baten én lasten voor de patiënt worden meegewogen. Begrip van de omstandigheden van de patiënt (psychosociale context, waarden en normen, en voorkeuren van de patiënt, maar ook de maatschappij) nemen bij deze afweging en advisering een plaats in. Hierin schuilt m.i. mogelijk ook één van de verklaringen waarom op basis van dezelfde

studieresultaten tot een verschillend beleid en advies kan worden gekomen. **Z**o blijkt het aantal openhartoperaties en ballondilataties voor kransslagaderaandoeningen in aansluiting aan een hartinfarct tussen Canada en de Verenigde Staten belangrijk te verschillen terwijl zich dit niet in verschil in overleving vertaalt. Op het eerste gezicht lijkt de meer agressieve benadering door de Amerikaanse cardioloog niet gerechtvaardigd vergeleken met de conservatieve benadering van zijn Canadese collega. Een deel van de verklaring kan heel goed gelegen zijn in verschillen in maatschappelijke normen en waarden en daarmee samenhangende organisatie van patiëntenzorg tussen beide landen. Om dezelfde reden nemen wij geen genoegen met Amerikaanse richtlijnen en worden eigen Europese richtlijnen opgesteld. Op nationaal niveau wordt dit geïllustreerd door het feit hoe moeizaam het proces verloopt van opstellen van richtlijnen, die door zowel huisartsen als specialisten gedragen worden.

Tijdens ziekte grijpen bij voortduring somatische, psychische en omgevingsfactoren in elkander over en dienen derhalve in hun onderlinge samenhang te worden gezien. De geriatrische benadering van een patiënt kan in dezen als voorbeeld dienen. Deze specialisten passen bij uitstek de integrale benadering van in dit geval oudere patiënten toe. Wij prijzen ons dan ook gelukkig met de komst van de hoogleraar geriatrie binnen de afdeling interne

geneeskunde. **P**rof. Joris Slaets is mede met de consultatief werkzaam psychiater dr. Frits Huysel en een aantal anderen, verantwoordelijk geweest voor de ontwikkeling van een onderzoeksinstrument om patiënten met hoge complexiteit van zorg te herkennen. Met behulp van een aanvullend interview (IDIS; INTERMED) is een patiënt op alle relevante domeinen in kaart te brengen om vervolgens een op maat gesneden behandeling te kunnen initiëren. Voor mijn komst naar Groningen ben ik hierbij betrokken geweest en overtuigd geraakt van het nut en haalbaarheid van een dergelijk instrument om patiënten in kaart te brengen en een op de individu toegesneden behandeling te bieden. Het voornemen om dit concept op patiëntuitkomsten te testen moet worden uitgewerkt. De wijze waarop deze benadering van patiënten in het onderwijs aan de VU is geïmplementeerd verdient brede navolging. Zolang echter klinisch onderwijzers zowel in de academische als perifere ziekenhuissetting, de goeden niet te na gesproken, in hun klinisch handelen een integrale benadering van een patiënt op zowel het biologische, als psychische en sociale vlak niet zelf voorstaan, zullen de medisch student en co-assistent, en de AGIO terugvallen op een reductionistische wijze van patiëntenzorg en q.q. niet voldoen aan de eindtermen zoals beschreven in het raamplan 1994 voor de basisartsopleiding, resp. de eindtermen interne geneeskunde.

Met op bewijsgebaseerde geneeskunde heeft een vorm van probabilistische geneeskunde haar intrede gedaan. Veel patiënten zijn oncomfortabel met een expliciete discussie van voor- en nadelen in percentages uitgedrukt. Probleem hierbij is dat het risico niet gemeten is aan een

specifieke patiënt maar aan de hand van een groep personen die wat een bepaalde eigenschap betreft gelijk op de patiënt in kwestie. Er is hier sprake van onwetendheid onzerzijds, het daadwerkelijke risico van de patiënt is namelijk niet bekend en wordt ingeschat op grond van groepsgegevens. Hoe vertalen waarschijnlijkheden in een groep gemeten zich naar het individu? Hiertoe wordt vaak gebruik gemaakt van begrippen als relatieve risicoreductie en “number needed to treat”. De vraag die zich bij de patiënt opdringt is de volgende. Wanneer je bijvoorbeeld een bepaalde therapie toepast die succesvol is bij 1 op de 13 patiënten, betekent dat dan dat wanneer je dezelfde persoon 13 keer behandelt de behandeling slechts 1 keer succesvol is of dat dit in zijn geval altijd wel of altijd niet succesvol is. **M**ensen denken binair; kijk naar de massale deelname aan de oudjaarloterij. Je wint of je wint niet; je gaat dood of niet. Evidence-based medicine berust niet op stochastisch denken en is derhalve niet te vergelijken met het opwerpen van een munt. Er wordt hierbij gewerkt met waarschijnlijkheden die het beste stroken met de tot dan toe beschikbare onderzoeksgegevens. Naar de patiënt toe is de relatieve verbetering onder therapie bruikbaar: het persoonlijk risico wordt door therapie in principe verlaagd en bij 1 op de 13 wordt een bepaalde ongewenste uitkomst vermeden. **D**it laat onverlet dat empathie en goede communicatieve vaardigheden de arts in staat moeten stellen om inzicht te krijgen in de psychosociale context van een patiënt om een op de individu toegesneden advies te kunnen geven.

Communicatieve vaardigheden verdienen tijdens de opleiding meer aandacht dan zij nu krijgen. Het uitoefenen van geneeskunde moet zoveel mogelijk gebaseerd zijn op wetenschappelijk onderzoek, maar blijft bovenal een sociale vaardigheid. Patiënten communiceren vaak (in)direct persoonlijke aspecten van hun leven of emoties tijdens hun conversatie met dokters. Bij slechts een vijfde wordt dit door dokters opgepikt (betreft vaak psychologische of sociale zorgen in het leven van patiënt). Dokters missen vaak kansen om adequaat gevoelens van patiënten te (h)erkennen en blijken moeite te hebben om over dood en sterven te spreken. Ouderen krijgen in de spreekkamer nog geen halve minuut de tijd om zonder interventie door de dokter hun probleem toe te lichten. Het is dan ook niet verwonderlijk dat het merendeel van klachten over dokters haar oorsprong vindt in wijze van communicatie en bejegening. **D**e tweede mening zoals wij die zien bij de algemene interne geneeskunde heeft ook alles te maken met het vertrouwen dat een patiënt in het gestelde advies heeft. Vaak betreft dit vragen over niet goed te duiden algemene klachten van onwelbevinden. Veelal hebben patiënten verschillende specialisten bezocht en vaak blijkt dit bezoek te worden afgedaan met de mededeling “op mijn terrein geen afwijkingen”. Bij uitzondering stellen wij bij deze patiënten een nieuwe diagnose, maar duidelijk is dat het gezondheidszorgsysteem gefaald heeft om de patiënt te ondersteunen met zijn of haar klachten om te gaan. Het begeleiden van patiënten met functionele klachten als chronisch moeheid en fibromyalgie is één van de eindtermen van de interne geneeskunde waaraan op dit moment tijdens de opleiding onvoldoende aandacht wordt besteed. Dit heeft zeker ook te maken met het feit dat in de fase waarin wij AGIO's strak begeleiden, hij of zij in een fase van ontwikkeling steekt waarbij alle aandacht vooral gericht is op het eigen maken van praktische en technische vaardigheden, het stellen van diagnoses en geven van behandelingsadviezen. Pas in een later stadium, wanneer doorgaans nog slechts supervisie op afstand plaatsvindt, leert de AGIO te reflecteren en te relativeren. **I**n het algemeen wordt van AGIO's te snel verwacht dat zij het wel zullen redden. Onderzoek naar fouten door AGIO's gemaakt heeft getoond dat dit niet zozeer met werkdruk en slaapgebrek samenhangt maar vooral met onervarenheid en onwetendheid. Directe supervisie van de AGIO en feedback over communicatieve vaardigheden geschiedt niet voldoende. Het binnen de opleiding structureel

inpassen van reflectie over het functioneren als dokter is vooralsnog geen sprake, terwijl juist het relativëren van persoonlijke normen en waarden en het inleven in de ander (patiënt, maar ook andere gezondheidswerkers) essentiële voorwaarden zijn voor goede patiëntenzorg. In dit kader moet ook met openheid de alternatieve of complementaire behandelwijzen worden gezien. **Z**eker is dat het merendeel van deze therapieën opinie-gebaseerd is en enige vorm van bewijsvoering ontbreekt. De huidige status-quo met de patiënt “wij vragen het niet en U vertelt het niet” is vanuit het dokter zijn gezien geen toonbeeld van reflectief vermogen. Bovendien komt er schoorvoetend bewijs dat sommigen van deze therapieën mogelijk van nut zijn. Acupunctuur is werkzaam tegen misselijkheid en St Janskruid lijkt effectief tegen depressies. Wel worden in het laatste geval interacties met reguliere geneesmiddelen beschreven. Dit is een extra argument om naar gebruik van alternatieve therapieën bewust te vragen. Het om deze reden evenwel op voorhand verbieden van vormen van kruidentherapie is niet reëel. Vele reguliere geregistreerde geneesmiddelen kennen ook een groot aantal soms zelfs letale bijwerkingen. Onderzoek in de Verenigde Staten heeft getoond dat bij ruim 6% van in ziekenhuizen opgenomen patiënten ernstige bijwerkingen waaronder overlijden door gebruik van geneesmiddelen konden worden vastgesteld. Wel is duidelijk dat nadere regelgeving voor deze vormen van therapie dringend is gewenst.

Nu de eindtermen interne geneeskunde zijn gedefinieerd en de wens bestaat om in elk geval een eventuele subspecialisatie binnen de huidige opleidingsduur van 6 jaar en niet, zoals nu nog vaak het geval, in aansluiting aan de opleiding tot algemeen internist te laten plaatsvinden, staat de organisatie van de opleiding volop ter discussie. Momenteel wordt een brede algemene training voor een periode van vier jaar voorgestaan. De invulling geschiedt echter op arbitraire wijze en door logistiek ingegeven argumenten, waarbij grosso modo een jaar stage op een algemene interne afdeling wordt geschrappt, de algemene interne polikliniek en consultenstage, en een stage intensive care blijven gehandhaafd en de resterende periode wordt opgevuld met stages van beperkt omvang op deelspecialistische afdelingen, zgn. snuffelstages. Naar mijn mening dient een meer fundamentele discussie te worden gevoerd. Op grond van inhoudelijke argumenten moet worden bepaald in welke setting (kliniek, polikliniek; academisch en/of perifere ziekenhuis) en met welke leermiddelen de gestelde leerdoelen kunnen worden bereikt. Hierbij moet voor ogen worden gehouden dat subspecialisten ook meer kennis hebben dan van het ene orgaansysteem waarop zij zich hebben toegelegd. Ook de subspecialist dient een integraal geneeskundige benadering van patiënten voor te staan. Leidend principe moet een thematische insteek zijn, die haar oorsprong reeds zou moeten hebben in de studie geneeskunde zelf. Bijkomend voordeel is dat dit mogelijkheden biedt om met enige aanpassingen de opleiding tot basisarts en de opleiding tot basisinternist gedeeltelijk in elkaar te schuiven. Kennis van genetica, moleculaire biologie, farmacologie, infectie en immunologie, en metabolisme moet in de vervolgopleiding tot internist op een hoger niveau worden getild en toepasbaar gemaakt voor de dagelijkse praktijk. De eindtermen voor de zgn. basisinternist zouden vervolgens moeten bepalen waar en hoe deze kennis en training in praktische vaardigheden moet worden opgedaan. Evenals het ondoenlijk is om een AGIO op enig moment met alle interne ziektebeelden in aanraking te laten komen is het niet nodig om alle deelspecialistisch stages te volgen. Het is niet raadzaam in die zin volledigheid na te streven, zeker wanneer dit ten koste gaat van de daadwerkelijke stageduur die in het huidige voorstel effectief drie maanden kan zijn. Ik heb eerder geïllustreerd dat er vele overeenkomsten zijn tussen orgaangebonden ziekten wanneer naar onderliggende mechanismen wordt gekeken. Hieruit afgeleide diagnostische strategieën en therapeutische interventies zullen tussen orgaanspecialisten dan ook niet principieel verschillen. Uiteindelijk zal het erom gaan de AGIO het gereedschap te geven om in de praktijk met patiëntproblematiek om te kunnen gaan die hij of zij nog niet eerder is

tegengekomen. Afhankelijk van interesses zouden vervolgens, maar eventueel ook pas na een periode van beroepuitoefening, één of meer modules, die elk een aandachtsgebied bestrijken, moeten kunnen worden gevolgd. Andermaal zou de invulling en duur van een dergelijke module door eindtermen ingegeven moeten worden. Een dergelijke opzet biedt tevens naar de toekomst flexibiliteit qua beroepsinvulling van belang om 'burned-out' te voorkomen.

Aan het eind van mijn rede gekomen wil ik besluiten dat een geïntegreerde afdeling interne geneeskunde, zoals in Groningen het geval, optimaal geschikt is om de door mij geschetste ontwikkelingen te accommoderen. Of in de toekomst kanteling van de ziekenhuisorganisatie volgens eerdergenoemde thematische insteek in één of andere vorm zal geschieden, moet worden afgewacht. Een door functionaliteit en/ of thema's ingegeven matrixmodel voor de organisatie van zorg kan ook geleidelijk groeien zonder dat dit meteen op voorhand in veranderingen in de structuur moet worden vertaald. Een tussenfase in dezen wordt gevormd door multidisciplinaire spreekuren. Het verst in deze ontwikkeling is momenteel de medische oncologie, een subspecialisme en zelfs het eigen moederspecialisme overstijgend aandachtsgebied.

Tot slot een woord van dank.