

**De Interne Geneeskunde:  
het schaap met de vele poten**  
(met een samenvatting in het Engels)

Afscheidsrede uitgesproken door

**Prof.dr. A.E. Meinders**



## Inhoudsopgave

	Blz.
Inleiding	4
Hoofdstuk 1:      Onderwijs aan studenten geneeskunde	5
Hoofdstuk 2:      De opleiding tot internist	6
Hoofdstuk 3:      De rol van het lichamelijk onderzoek	12
Hoofdstuk 4:      Algemene Interne Geneeskunde	17
Hoofdstuk 5:      Vetzucht en de Vetcel	19
Hoofdstuk 6:      Antidiuretisch hormoon (ADH) en de waterhuishouding	25
Dankwoord	31
Engelse samenvatting	33
Literatuur	36

## Inleiding

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Mijn overgrootvader was huisarts in “De Rijk” in Noord-Holland en naast zijn praktijk verrichtte hij anthropologisch onderzoek o.a. met behulp van schedelmetingen bij bewoners in Friesland, Urk, Katwijk en Zeeland. Zijn zoon, mijn grootvader dus, zette het huisartsenberoep voort in Zaandam en werd eveneens een in die tijd bekend anthropoloog. Mijn andere grootvader was huisarts in Hengelo, Gelderland en hij behandelde patiënten met een krop uit heel Nederland met behulp van een zelf bereide jodiumdrank. Mijn vader was internist, radioloog in Apeldoorn en mijn oudste zoon is nu internist, intensivist in Nieuwegein.

De vraag die ik met deze vereenvoudigde beroepstamboom wil stellen, luidt: heb ik mijn beroep wel vrij kunnen kiezen? Het juiste antwoord blijf ik u schuldig, maar het zal ongetwijfeld ongeveer luiden: genetische predispositie in combinatie met omgevingsfactoren hebben mijn keuze bepaald. Nu ik terugkijk naar de periode tussen mijn 18<sup>de</sup> jaar en heden, kan ik alleen maar constateren dat ik mij altijd als een vis in het water heb gevoeld als student, assistent en internist, met ook nog twee deelspecialisaties, in Amsterdam, Arnhem en Leiden. Het is mij daarom moeilijk gevallen één onderwerp uit te kiezen voor dit afscheidscollege. Ik ben daarin bewust niet geslaagd, ook vanwege u als toehoorders van zo verschillende pluimage. Om die reden zal ik iets zeggen over onderwijs aan studenten geneeskunde, de opleiding tot internist, de rol van het lichamenlijk onderzoek, de algemene interne geneeskunde en tenslotte over ontwikkelingen op een tweetal wetenschappelijke gebieden waar ik zelf het meest bij betrokken ben geweest.

## Hoofdstuk: 1. Onderwijs aan studenten geneeskunde

Het onderwijs aan studenten heeft mij altijd na aan het hart gelegen. Bij mijn sollicitatie vroeg ik aan de benoemingsadviescommissie wat mijn rol in het onderwijs zou kunnen zijn. Het antwoord luidde: een bescheiden rol in het blok “inleiding in de klinische geneeskunde”. Ik had echter een toentertijd gedateerd idee van de onderwijsrol van een hoogleraar interne geneeskunde: het doceren “aan de hand van een door de patiënt gepresenteerd probleem” van de mogelijkheden en onmogelijkheden van de interne geneeskunde, tegelijkertijd onderwijs gevende in de kennis behorend tot het gebied van de interne geneeskunde. Zo had ik zelf onderwijs gehad, dat ik zeer had gewaardeerd, en zo wilde ik het ook geven, zij het in een modern jasje. Dergelijk onderwijs in de interne geneeskunde bestond niet meer in Leiden, hoewel Leiden in dit opzicht een rijke traditie had. Samen met de hoogleraar heelkunde, die eenzelfde opvatting had over het onderwijs aan de studenten op het gebied van de heelkunde, zijn de, wat later de “klinische demonstratie colleges” zouden gaan heten van de grond gekomen. Deze colleges zijn naderhand bij de laatste curriculum herziening, na bijna gesneuveld te zijn, ondergebracht in de lijn “medisch probleem oplossen”. De naam doet er niet toe, waar het op neerkomt is de uitvoering: het gehele studiejaar worden patiënten gedemonstreerd, bij wie getracht wordt hun probleem op te lossen en daarbij wordt achtergrondinformatie gegeven over de pathofysiologie, de therapie en de prognose van ziekteprocessen (in mijn geval behorend tot het hele brede gebied van de interne geneeskunde en haar deelspecialismen). Zo heb ik in de afgelopen periode ruim 1000 patiënten gedemonstreerd. Geen van deze patiënten heeft ooit achteraf bezwaar gemaakt tegen deze vorm van college. Het tegengestelde is waar. Vele patiënten voelden zich betrokken bij het onderwijs, droegen daaraan positief bij en stelden de extra aandacht die zij kregen zeer op prijs. Opmerkingen in de trant van “dit kan men de patienten niet aandoen” missen dan ook iedere grond. Ook de studenten hebben in de loop der jaren op verschillende wijze hun waardering betuigd voor deze onderwijsvorm en inspanning. Tijdens deze colleges ervoeren zij waar het in de geneeskunde om gaat: het oplossen, voor zover mogelijk, van het probleem van de patiënt gebruik makend van diens aanwezigheid. Hiervoor zijn een aantal ingrediënten nodig, tegenwoordig vaardigheden genoemd: anamnese afnemen, lichamelijk onderzoek uitvoeren, correcte omgangsvormen hebben, empathie tonen enz., zoals vermeld in het raamplan artsopleiding. Kortom het hele arsenaal van diagnostiek, therapie en begeleiding (prognose!) komen in een patiëntendemonstratie aan bod. Daarvoor is echter kennis onontbeerlijk. Deze kennis wordt grotendeels, maar niet volledig op de praktijk afgestemd, verkregen in de onderwijsblokken. De kwaliteit van dit blokonderwijs wordt in het algemeen door de studenten als goed beoordeeld. Toch wordt overzicht betreffende het normale functioneren van het menselijk lichaam en van algemene pathofysiologische mechanismen op een aantal punten niet verkregen. Recent is daarom in de opleidingscommissie in samenspraak met de studenten gekozen voor invoering van een blok waarin overzicht van de menselijke anatomie wordt gegeven (“morphologie van de mens”) en een blok

over de algemene pathofysiologie. Beide blokken moeten vroeg in het curriculum vallen. Toch is dit nog onvoldoende en zullen ook blokken normale fysiologie, biochemie en stofwisseling moeten worden ingevoerd.

Clinici zullen vanuit hun praktijkervaring een sterke inbreng moeten houden in de opbouw van het curriculum geneeskunde teneinde een goede keuze te kunnen maken voor de onderwerpen in het curriculum, de diepgang daarvan en de relevantie ervan. Laten wij ons als docenten niet vergissen over de diepgang die de studie aantrekkelijk maakt en de studenten intellectueel uitdaagt. Nu, heden ten dage, klagen de studenten soms over de te geringe belasting van hun intellectuele vermogen. Laat dat de faculteit een signaal zijn!

De mode van de dag is: kleinschalig onderwijs en zelfwerkzaamheid, de docent niet als deskundige maar als procesbegeleider. De studenten vragen nu terecht naar synthetiserende overzichtscollages met een gewogen oordeel door een deskundige op het betreffende gebied. Laten we daar gehoor aan geven! Van de onderwijsdeskundigen, die veelal geen medici zijn, moeten wij alleen datgene overnemen wat naar ons oordeel een verbetering is. We moeten niet het gehele curriculum op de kop zetten, zoals nu in vrijwel alle faculteiten is gebeurd. Men kan er gerust van uit gaan dat iedere geneeskunde faculteit zeker twintig of meer "topdocenten" heeft die de studenten kunnen enthousiasmeren door hun kennis, presentatie en inzet. Deze mensen moeten worden opgespoord en ingezet bij onderwijs aan alle studenten en niet alleen als procesbegeleider bij één onderwerp, waarvan zij geen verstand hebben.

Bij iedere verandering in het curriculum zou de verplichting moeten bestaan op enigerlei wijze aan te tonen dat de wijziging in het curriculum ook inderdaad een verbetering is, die leidt tot betere (in alle opzichten) artsen.

Tenslotte dit: de studie moet nu niet verkort worden omdat de politiek dat om opportunistische redenen wil. Mocht er tijd te vinden zijn, laat de studenten die dan gebruiken voor hun academische vorming: Leiden heeft vele mogelijkheden, filosofie, geschiedenis o.a. van de geneeskunde, rechten, talen en ga zo maar door. Trouwens, activiteiten in het studentenleven dragen ook bij tot de algemene vorming en moeten dus aangemoedigd en niet ontmoedigd worden door een te schematisch en te sterk samengeperst curriculum.

## **Hoofdstuk: 2. De opleiding tot internist**

Aan de nieuwe opleidingseisen voor de opleiding tot internist is gedurende enige jaren intensief gewerkt. Dit resulteerde in goedkeuring en publicatie in de Staatscourant per 1 november 2003. De procedure was logisch: eerst een raamplan maken met daarin eindtermen, vervolgens nieuwe opleidingseisen opstellen, teneinde te kunnen voldoen aan het behalen van de eindtermen en tenslotte het dienovereenkomstig reconstrueren van de opleiding, de opleidingsafdelingen en opleidingsregio's.

Een aantal vernieuwingen in de opleiding verdient extra commentaar. Om te beginnen

het onderwijs. Opleiden tot medisch specialist gebeurt van oudsher volgens het meester-gezel model. Dat betekent veel kennis en ervaring opdoen in de praktijk van het dagelijks medisch handelen. Hierbij nemen de voorbeeldrol en de corrigerende functie van de opleider een voorname plaats in. Via dit model speelt de directe dagelijkse patiëntenzorg een centrale rol in het opleidingsproces. Of, in iets andere bewoordingen: een groot gedeelte van de directe patiëntenzorg, en dan met name op ongelukkige momenten van de dag, moet in het belang van de opleiding door de op te leiden assistenten worden verricht. Op deze wijze krijgt de assistent onderwijs en wordt hij gecorrigeerd op grond van de geleverde prestaties. Deze manier van opleiden ondergaat nu een verandering. Werktijden van assistenten zijn bekort, waardoor de expositie aan patiënten is afgenomen met afname van het aantal potentiële leermomenten en de patiëntenzorg wordt in toenemende mate verplaatst van de klinische zorg naar de poliklinische zorg of kortverblijf afdelingen. Niet één opleider maar een team van opleiders is verantwoordelijk geworden voor het behalen van de eindtermen. Deze eindtermen bestonden enige jaren geleden nog niet eens, zodat het te behalen eindniveau ongedefinieerd was en daardoor discutabel en verschillend per opleidingsafdeling en regio. De kennis van de interne geneeskunde is toegenomen waarbij ook accenten anders zijn komen te liggen en alleen een team van opleiders kan in alle redelijkheid geacht worden een volledig onderwijspakket aan te kunnen bieden. Dit betekent allerminst dat rolfiguren in de dagelijkse praktijk overbodig zijn geworden als houvast voor de aankomend internist. Dat de voorbeeldrol van een opleider ook door de assistenten als zodanig wordt onderkend en gewaardeerd blijkt uit een onderzoek van Wright in 1998.<sup>(1)</sup> Hieruit bleek dat door de assistenten minder dan 50% van de opleiders één of meerdere keren als “excellent attending-physician role model” werden genoemd. Algemeen internisten, die meer dan 25 uur per week aan onderwijs besteden, zelf daartoe opgeleid zijn, aandacht besteden aan de arts-patiënt relatie en de psychosociale consequenties van ziekte en geïnteresseerd zijn in het wel en wee van de assistenten en ook nog tevreden zijn over hun eigen carrière als internist, scoren het best als rolmodel. De ontwikkelingen zijn echter wel zodanig dat voor een afwijkend individueel inzicht bij verreweg het merendeel der aandoeningen geen plaats meer is. De opleidingen in Nederland, regionaal geclusterd, moeten dan ook in de nabije toekomst alle hetzelfde eindproduct conform de in het raamplan genoemde eindtermen afleveren. In de bovengenoemde optiek is er dan ook plaats voor cursorisch onderwijs, dat lokaal en regionaal kan worden gegeven en eventueel getoetst. Bij dit onderwijs komen de top twintig aandoeningen van de interne geneeskunde aan bod. Het betreft dan niet alleen de diagnose, het gaat ook om de pathofysiologie, de epidemiologie, de pathologie, de klinische presentatie, de aanvullende diagnostiek, de therapie, het beloop, de prognose en de somatische en (medisch)psychologische begeleiding. De assistenten bereiden zelf het leeuwendeel voor en vullen hiermede, ondersteund door de opleiders, één onderwijsdag per maand. Het doel om het onderwijs op deze wijze in te richten is: zorgdragen dat de voornaamste onderwerpen van de interne geneeskunde aan bod komen, stimuleren van zelfstudie en (betrekkelijk) kleinschalig en persoonlijk onderwijs, inzicht

verkrijgen in wat verschillende andere specialismen kunnen en moeten betekenen voor de interne geneeskunde (radiologie, pathologie, medische microbiologie, klinische chemie, klinische farmacie en alle andere klinische vakken, die een rol spelen bij de optimale zorg voor de behandelde patiënt (consultatief werken)) en inzicht verwerven omtrent de betekenis van de interne geneeskunde voor de andere specialismen. Een viertal van de vele aspecten van deze regionale onderwijsactiviteiten wil ik extra benadrukken. Allereerst het regionale karakter, waardoor tezamen met het UMC de geaffilieerde opleidingsafdelingen verantwoordelijk zijn voor inhoud en vormgeving van dit onderwijs. Dit stimuleert éénvormigheid van het onderwijs per kliniek en het betreft alle opleidingsafdelingen bij de verantwoordelijkheid voor het geven van toponderwijs. Ten tweede wordt de verhouding tussen tijd besteed aan bedrijfsvoering, met vaak een laag onderwijsrendement, tot tijd besteed met een hoog onderwijsrendement verplaatst naar de laatste. De hieraan gebonden logistieke problemen zullen door de opleiders moeten worden opgelost. Een uiteindelijk doel zou kunnen zijn te komen tot een verhouding van 50% opleiding en 50% bedrijfsvoering voor de werktijd van de assistent in opleiding. Overigens zij hierbij wel aangetekend dat goed georganiseerde en gesuperviseerde bedrijfsvoering belangrijke opleidingselementen (=tijd) bevat. Ten derde moet tijdens deze opleidingsdagen nadrukkelijk aandacht besteed worden aan het lichamelijk onderzoek. Voor internisten is het anamnese afnemen waarschijnlijk de belangrijkste vaardigheid, onmiddellijk gevolgd door het lichamelijk onderzoek. Op grond van de resultaten van deze twee vaardigheden kan veelal met grote nauwkeurigheid bepaald worden of, en zo ja welk, aanvullend onderzoek noodzakelijk is voor het verdere beleid. Het lichamelijk onderzoek wordt tijdens de studie geneeskunde geleerd. Verschillende docenten, waaronder internisten, dragen hieraan bij. Het resultaat is vrijwel niet te meten en tijdens de verdere studie geneeskunde wordt lichamelijk onderzoek matig of niet meer onderwezen, hoewel daaraan in de verschillende vernieuwde curricula wel (meer) aandacht wordt besteed (invoering minicex). Tijdens de opleiding tot internist bestond geen systematisch onderwijs in de uitvoering van het lichamelijk onderzoek. Daar komt nog bij dat door het ontbreken van absolute (*evidence based*) waarheden verschillende opleiders hun, naar eigen ongecontroleerde methodes, specifieke technieken propageerden. Door lichamelijk onderzoek te integreren in de studiedagen, kan deze vaardigheid, met enige uniformiteit (althans regionaal) systematisch worden onderwezen. Dat goed uitgevoerd lichamelijk onderzoek van het allergrootste belang is voor de internistische patiëntenzorg werd recentelijk nog onderstreept door het onderzoek van Reilly.<sup>(2)</sup> Van de 100 onderzochte patiënten bleek dat door een nauwkeurig lichamelijk onderzoek bij liefst 26 een andere diagnose werd gesteld dan de oorspronkelijk, minder dan zeven uur tevoren, gestelde. Bij zeven patiënten kon alleen op grond van goed uitgevoerd lichamelijk onderzoek de juiste diagnose worden gesteld terwijl bij 19 patiënten uiteindelijk via aanvullend (overbodig?) onderzoek ook de juiste diagnose kon worden gesteld, uiteraard met de nodige vertraging. Hoewel de auteur niet stelt dat het uiteindelijke resultaat beter is voor de patiënt, is hij mijns inziens terecht van mening dat *sick patients need careful physical examination, the more skilled*



*the better*. Een breed gedragen misvatting in de interne geneeskunde is de vermeend almachtige rol van de ondersteunende beeldvormende diagnostiek: deze zou altijd betere en nauwkeuriger informatie verschaffen dan het lichamenlijk onderzoek. Natuurlijk is dat in vele gevallen juist, maar zoals het onderzoek van Reilly onderstreept niet altijd en deze beeldvormende technieken maken het lichamenlijk onderzoek niet overbodig of ondergeschikt. Eerder het omgekeerde is waar, omdat zonder een goede vraagstelling vaak geen bruikbaar antwoord wordt geleverd door het aanvullende onderzoek en de aanvrager kan worden opgezadeld met (een aantal) niet relevante bevindingen. Bovendien moet er niet van worden uitgegaan dat de aangevraagde aanvullende diagnostische handelingen een 100% sensitiviteit en specificiteit hebben, nog daargelaten de ervaring en kundigheid van de uitvoerder van het onderzoek. Het is dan ook van het grootste belang dat de vaardigheid van het internistisch lichamenlijk onderzoek nauwgezet wordt onderwezen en tevens tijdens de opleiding meerdere malen wordt getoetst.

Ten vierde moet tijdens deze onderwijsdagen aandacht besteed worden aan de rol die medische besliskunde, *evidence based medicine* en protocollaire geneeskunde spelen in de dagelijkse praktijk van de internist.

Hier wil ik een uitstapje maken naar EBM en de meta-analyse. De term EBM is zo overtuigend dat alleen al op grond hiervan geen arts zich meer zou durven permitteren EBM te negeren. In de praktijk wordt EBM meestal verbonden met de resultaten van grote, dure prospectieve multicenter studies met als onderwerp o.a. een therapeutische soms diagnostische interventie. Op zich zijn dergelijke studies beslist noodzakelijk, ten einde te voorkomen dat onwerkzame of zelfs schadelijke therapeutische interventies plaatsvinden of onjuiste onproductieve diagnostische strategieën worden gevolgd. Bij de uitkomsten van deze studies en de consequenties daarvan voor de individuele patiënt moeten wel een aantal kanttekeningen worden geplaatst. Bij de inclusie van de studiepatiënten is het ideaal een jongere patiënt, helder van geest, lijdend aan één aandoening, die geen andere therapie gebruikt dan de te bestuderen interventie. Het is onmiddellijk duidelijk dat de andere, geestelijk wat gehandicapte patiënt, lijdend aan multipathologie die een veelheid aan geneesmiddelen gebruikt eerder geëxcludeerd dan geïnccludeerd zal worden in een studie. Ook is het van belang het beloop te kennen van de niet in de studie geïnccludeerde maar toch grotendeels vergelijkbare patiënten. Immers bij deze niet geselecteerde groep, die toch wat betreft fenotype dicht bij de wel geïnccludeerde patiënten staat en wel behoort tot de te behandelen patiënten, wordt veelal een (veel) slechter resultaat bereikt dan bij de studiepatiënten. Ze behoren echter wel tot de patiënten, voor wie de behandelend arts verantwoordelijk is.

De onderwerpen van de grote multicenter studies betreffen vaak veel voorkomende ziekten, zoals coronariaalijden, hypertensie, diabetes mellitus, hyperlipoproteïnemie, tromboembolie, antibiotica ed. De studies zijn zo kostbaar dat alleen de industrie deze kan financieren. Maar dat betekent ook dat de industrie niet-welgevallige onderwerpen weinig kans maken op deze wijze bestudeerd te worden en aan de andere kant dat meerdere geneesmiddelen uit één groep ook meerdere keren worden onderzocht. Hier

komt dan uiteraard het klasseneffect naar voren, met de vraag of verschillende preparaten uit éénzelfde klasse hetzelfde effect hebben op bijvoorbeeld hartfalen, hypertensie, lipiden enz. Zo kan een geneesmiddel in een relatief jonge groep patiënten met hypertensie effectief bloeddrukverlagend werken, maar geldt dat dan ook voor ouderen, met meerdere aandoeningen, waaronder hypertensie en multifarmacie? Multifarmacie is ook een op zichzelf staand groot probleem, nl. het combineren van meerdere geneesmiddelen voor één en dezelfde ziekte. Het aantonen van een synergistisch of antagonistisch effect van verschillende combinaties van geneesmiddelen alsmede het optreden van bijwerkingen vereist zodanig grote en langdurige studies, dat deze conform de vereisten van EBM nooit zullen en kunnen worden uitgevoerd. Zo rekende Saver<sup>(3)</sup> uit dat om de beste combinatietherapie voor de vijf geneesmiddelen, die nu ter beschikking staan voor ischemisch herseninfarct uit te zoeken 31 trials nodig zouden zijn, met deelname van 186.000 patiënten, en dat deze studies 155 jaar zouden innemen. Zo gezien blijft iedere patiënt, die nooit precies in alle opzichten lijkt op de trialpatiënten, een individueel probleem voor de behandelend arts. Wel moet de behandelend arts op de hoogte zijn van de beschikbare kennis van EBM. Maar zal, moet of kan hij al deze studies nauwkeurig lezen en correct beoordelen? Het antwoord is uiteraard ontkennend. Hij zal veelal zijn kennis opdoen door het lezen van commentaren in de wetenschappelijke literatuur en het bijwonen van wetenschappelijke (door de industrie gesponsorde?) bijeenkomsten. Hij krijgt dus niet de absolute waarheid te horen maar de interpretatie van de deskundigen. De laatsten zijn het echter nogal eens oneens, omdat de uitkomsten van deze grote studies soms moeilijk te interpreteren zijn, laat staan dat het duidelijk is wat nou precies de doelgroep (van patiënten) is, waarvoor de resultaten uiteindelijk van doorslaggevend belang zijn. Hampton<sup>(4)</sup> spreekt van de cyclus EBM, *opinion based medicine*, real world medicine. Indien uit de groep op EBM gerichte studies of eventueel kleinere (vaak uit één centrum komende) studies geen sterke en overtuigende richtlijn kan worden gedestilleerd, wordt de toevlucht nogal eens genomen tot de meta-analyse. Men dient zich daarbij te realiseren dat de samenstellende studies ieder op zich vaak slechts een gering of zelfs in het geheel niet het gewenste effect van een geneesmiddel, interventie of strategie laten zien. Tezamen genomen moeten ze dan wel tot een significante uitkomst leiden. De studies worden op hun waarde (opzet, uitvoering etc.) geïncludeerd, maar zijn uiteraard niet gelijk. De duur van de studie, de dosering van het te bestuderen geneesmiddel, de co-medicatie, de co-morbiditeit etc, etc kunnen alle verschillen. De (vaak toch nog kleine) relevantie voor de individuele patiënt wordt wel heel moeilijk te bepalen. Daar komt ook nog bij dat studies met een negatieve uitkomst vaak niet worden gepubliceerd. Tijdens de opleiding zal dus aandacht moeten worden besteed aan het interpreteren van medische vakliteratuur. Dit gebeurt op een landelijke cursus klinische epidemiologie, maar moet ook expliciet aan bod komen tijdens de regionale cursusedagen. Dickinson en Clayton<sup>(5)</sup> wijzen er nog eens op hoe belangrijk maar ook hoe ingewikkeld het goed bijhouden van literatuur is: in de periode van 1973 tot 1998 nam het aantal te begrijpen en te interpreteren laboratoriummethodes toe van acht naar vijftig en van de in de

literatuur gebruikte statistische methodes van acht naar zesentwintig! Bovendien zijn geen van de methodes er eenvoudiger op geworden. Uiteindelijk zal de arts toch met de beschikbare kennis gewapend (EBM + *opinion based*), zijn eigen ervaring en de ervaring van de lokale groep waarvan hij deel uitmaakt, bij de individuele (complexe) patiënt, met zijn specifieke mogelijkheden en wensen, die vaak niet aan de industrie-criteria van een betreffende studie zou hebben voldaan, een keuze moeten maken voor zijn geneeskundig handelen. Patiënten en dokter blijven individuen!

Een speciaal punt van aandacht voor de vernieuwde opleiding is de invulling die daaraan gegeven wordt door de UMC's. De aandachtsgebieden (nu 12 in getal) zijn geheel binnen de laatste twee jaar van de opleiding gekomen. Aangezien met enkele uitzonderingen in de huidige situatie aandachtsgebieden alleen gevolgd kunnen worden binnen de UMC's, zullen alle assistenten die voor deze opleidingsonderdelen in aanmerking komen werkzaam zijn binnen de muren van de UMC's. Het grote risico is nu dat het belangrijkste eerste deel van de opleiding en met name de vorming van assistenten alleen gaat plaats vinden in de niet universitaire geaffilieerde interne afdelingen. UMC's zullen dan het algemene, brede opleidingsgedeelte missen en daarmee de verplichting aan het nieuwe onderwijssysteem deel te nemen. Maar wat veel erger is: de integrerende samenbindende krachten voor een opleiding binnen de muren van een UMC zullen verdwijnen: iedereen richt zich op zijn eigen aandachtsgebied, verzorgt eigen onderwijs, heeft eigen besprekingen, eigen patiëntenzorg, eigen dienstensysteem en door dit alles valt de interne geneeskunde als geïntegreerd specialisme uiteen in zijn eigen aandachtsgebieden. Dit nu was niet de bedoeling van de indertijd bedachte aandachtsgebieden (zoals endocrinologie, haematologie, nierziekten, oncologie etc. etc.). Juist het tegendeel was en is nog steeds de bedoeling: het optimaliseren van kennis binnen een grote groep internisten en deze vervolgens met elkaar uitwisselen en wel zodanig dat iedere internist een volledig internist is, maar dan wel met individueel extra kennis en ervaring op een deelgebied. Dit betekent dat men op elkanders afdelingen komt voor patiëntenzorg, consulten, onderwijs, diensten etc. en dat er een veelheid van gemeenschappelijke besprekingen is en eenieder participeert in alle onderwijsactiviteiten die de gehele opleiding betreffen. Assistenten moeten daarom hun gehele opleiding in een UMC kunnen volgen, zowel het brede algemeen vormende eerste deel als het latere deel van het aandachtsgebied. Net zo goed als een assistent vanaf het allereerste begin geschoold wordt in gedeelten van aandachtsgebieden (patiënten houden zich niet aan morbiditeitsgrenzen, zoals door internisten ingedeeld!), zo worden de aandachtsgebieders nog steeds geschoold in de algemene eindtermen van het raamplan. Met andere woorden, de opleiding tot internist en dat is het enige erkende specialisme, is een continuüm van zes jaar, waarin in principe vrijwel alles wat noodzakelijk is op ieder moment kan worden onderwezen en aangeleerd. Het beoordelingsstelsel van de portfolio loopt dan ook de volledige zes jaar. Om een volledige opleiding in een UMC te handhaven moeten assistenten voldoende lang en op alle afdelingen van een UMC gewerkt hebben en moeten alle verplichte onderwijs- en opleidingsmomenten integraal verzorgd worden door de opleiding in een UMC.

Tenslotte nog een blik in de toekomst van de opleiding nadat het huidige vernieuwde systeem enige jaren heeft gefunctioneerd. De in 2002 geaccordeerde eindtermen vormen de inhoudelijke basis van de opleiding. De assistent moet dan ook getoetst worden op het behalen van de eindtermen. Het instituut, waar de opleiding plaats vindt, moet getoetst worden op het opleidingsprogramma, dat gericht is op het behalen van de eindtermen. De resultaten, die door de assistenten worden gehaald moeten worden betrokken bij de beoordeling van het opleidingsinstituut. Met dit uitgangspunt van voldoen aan de eindtermen, kunnen de rigide voorschriften van verplichte voorkeursstages en facultatieve stages en besprekingen verdwijnen (ook voor de aandachtsgebieden!). Een interne audit kan dan voor iedere opleidingslocatie nagaan of de inrichting van de opleiding aansluit op het behalen van de eindtermen. Een landelijke audit (visitatie) kan op grond van lokale bevindingen tezamen met de behaalde resultaten van de assistenten vergelijkenderwijs een uiteindelijk oordeel over een opleidingsinrichting vellen en kan er dus een *outcome based* accreditatie komen voor de opleiding.<sup>(6)</sup> Uit het voorafgaande kan ook worden afgeleid dat een opleiding beginnend met een *common trunk*, met als resultaat een wettelijk erkende “basis internist” een groot gevaar voor de huidige werkwijze van de interne geneeskunde inhoudt.

### Hoofdstuk: 3. De rol van het lichamenlijk onderzoek

In de studie geneeskunde wordt intensief onderwijs gegeven in het lichamenlijk onderzoek. Soms wordt grootschalig een demonstratie gegeven, maar de kern van de methode van het onderwijs is toch om kleine groepen studenten eerst op elkaar en daarna op patiënten te laten oefenen. De docent demonstreert en controleert. Zo wordt het gehele lichamenlijk onderzoek doorgenomen, meestal door verschillende docenten: huisartsen en internisten voor een soort volledig overzicht van de mogelijkheden en andere specialisten voor deelgebieden zoals gynaecologisch onderzoek, neurologisch onderzoek, orthopedisch onderzoek e.a. en het leren luisteren naar hart- en longgeluiden. Er bestaan een aantal leerboeken die als referentie kunnen dienen.

Theoretisch lijkt dit onderwijs goed doordacht en de student leert de kunst van het lichamenlijk onderzoek van verschillende terzake deskundige docenten. De vraag is echter of deze conclusie wel juist is. De docenten hebben veelal na hun opleiding geen onderwijs meer genoten, althans niet systematisch, in het verrichten van het lichamenlijk onderzoek. Wel hebben ze aanvankelijk, tijdens hun opleiding, nog kunnen observeren hoe anderen het lichamenlijk onderzoek uitvoeren, maar na de studenten- en co-assistententijd zijn de docenten toch veelal autodidacten. Er lijken ook voor het leren van deze vaardigheden verschillende wegen naar Rome te leiden, dus iedere student zal het lichamenlijk onderzoek uiteindelijk wel goed onder de knie krijgen. Dit lijkt een redelijke conclusie, die echter allerm minst bewezen is.

In het verleden werden aan verschillende bevindingen bij het lichamenlijk onderzoek eigennamen verbonden van veelal algemeen bewonderde klinici. Een voorbeeld hiervan

zijn de bijkomende bevindingen bij de aortaklepinsufficiëntie: het geruis van Austin Flint, het teken van Hill, de pols van Corrigan, het teken van Duroziez, het teken van Quincke, het teken van Traube, het teken van De Musset, het teken van Mayne, het teken van Rosenbach, het teken van Mueller, het teken van Becker en het teken van Gerhard. Het merendeel van deze tekenen zou berusten op het mechanisme van de hyperdynamische circulatie met de wijde polsdruk, hoewel de werkelijke fysische juistheid hiervan niet onomstotelijk vaststaat.<sup>(7)</sup>

Nu zijn er twee ontwikkelingen in de geneeskunde van de laatste decennia die vraagtekens zetten bij de waarde van de verschillende onderdelen van het lichamenlijk onderzoek. De eerste en in mijn ogen belangrijkste ontwikkeling is die van de beeldvormende technieken, die tijdens het leven (en dus niet bij obductie) en zonder operatie (thoracotomie, laparotomie, maar ook andere operaties) ons kunnen informeren over de anatomie (macroscopische pathologie) en vaak ook (patho-)fysiologie van het lichaam van de patiënt. Men denke hierbij aan de echografie, CT-scan en MRI en daarvan afgeleide toepassingen. De tweede ontwikkeling is het toepassen van de klinische epidemiologie op het lichamenlijk onderzoek. U moet hierbij denken aan de berekeningen van sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde, het aannemelijkheidquotient en de achterafkans.

Immers, door deze twee ontwikkelingen te koppelen is het mogelijk geworden de waarde van de verschillende onderdelen van het lichamenlijk onderzoek te objectiveren. Er is dan ook betrekkelijk veel, hoewel nog zeker onvoldoende, onderzoek verricht op dit gebied. De opzet ligt voor de hand: ervaren en onervaren medici onderzoeken patiënten met en zonder bepaalde afwijkingen, leggen hun resultaten zo nauwkeurig mogelijk vast en vervolgens wordt dit resultaat vergeleken met de bevinding van een beeldvormende techniek, die als “gouden standaard” geldt. Een dergelijke studieopzet lijkt *straightforward* maar in de praktijk zijn vaak meer niet dan wel te corrigeren variabelen. Allereerst de techniek van onderzoek is verschillend bij de verschillende onderzoekers (interindividuele variatie), blinding is een groot probleem, de patiënten zijn niet (nooit!) vergelijkbaar en zelfs de intra-individuele variatie speelt een rol. Zo blijkt van de voornoemde mogelijke twaalf bevindingen bij de aorta-insufficiëntie slechts één, het teken van Hill, een voldoende specificiteit en sensitiviteit te hebben om klinisch bruikbaar te zijn. Inmiddels zijn van een aanzienlijk aantal bevindingen die men kan doen bij lichamenlijk onderzoek specificiteit en sensitiviteit nagegaan. Voorbeelden hiervan zijn: het meten van de centrale veneuze druk volgens de methode van Lewis-Borst<sup>(8,9,10)</sup>, de percussie van de thorax<sup>(11)</sup>, het bepalen van de grootte van lever en milt<sup>(12,13)</sup>, het aantonen van ascites<sup>(14)</sup>, het duiden van hartgeruisen<sup>(15,16)</sup>, het beoordelen van de perifere circulatie van de benen<sup>(17)</sup> en het aantonen van veneuze trombose<sup>(18)</sup> en zo kunnen er meer worden genoemd.<sup>(19)</sup> Geen van alle voorbeelden geven de gewenste sensitiviteit en specificiteit. Betekent dit dat we het lichamenlijk onderzoek dan maar niet meer of slechts zeer partieel moeten uitvoeren?

Hierbij moeten tenminste twee aspecten besproken worden: de kwaliteit van de onder-

zoeker en de klinische context, waarin een bepaalde onderzoeksbevinding wordt gedaan. Oppervlakkig, vluchtig en inadequaaf lichamenlijk onderzoek is verwerpelijk en mogelijk slechter dan helemaal geen onderzoek vanwege het missen van bevindingen, dan wel het verkrijgen van verkeerde bevindingen, met de mogelijk schadelijke gevolgen van niet-geïndiceerd verder onderzoek. De klinische context is van groot belang voor het al of niet verkrijgen van afwijkingen bij lichamenlijk onderzoek. Bij een acuut ziek geworden patiënt die een koude rilling kreeg, met oplopen van de temperatuur tot 40°C, dyspnoeisch werd, etterig sputum produceerde, zal men niet verbaasd zijn een longinfiltraat te vinden. Het níet vinden van het longinfiltraat zal eerder te denken geven.<sup>(20)</sup> Een patiënt met alcoholmisbruik in het verleden, spider naevi, erythema palmare, gynaecomastie, testisatrofie, die klaagt over gewichtstoename, oedemen en een “dikke buik” zal wel ascites hebben ontwikkeld. Ook hier zal het niet kunnen aantonen van ascites een onverwachte bevinding zijn. Aan de andere kant moet men er als onderzoeker toch steeds op verdacht zijn dat een voor de hand liggende afwijking niet blijkt te bestaan: patiënten zijn individuen en de patiënt uit het leerboek bestaat niet of alleen in procenten van mogelijke bevindingen. De voorafkans, bijvoorbeeld verkregen door de anamnese, de meerdere afwijkingen die bij lichamenlijk onderzoek kunnen worden gevonden bij één ziekteproces zijn derhalve in hoge mate bepalend voor het resultaat en de betekenis daarvan bij het onderzoek van één onderdeel van het menselijk lichaam. Het niet vinden van een struma diffusa bij een jonge vrouw met een karakteristieke anamnese van thyreotoxicosis en beiderzijdse exophthalmus is zo’n onverwachte gebeurtenis.

Het verrichten van een lichamenlijk onderzoek is dus wel degelijk van groot belang voor het vaststellen van een bepaalde aandoening, de ernst van de aandoening, het volgen van het verloop al of niet na een ingestelde therapie en *last but not least* de keuze of verder onderzoek (laboratorium, beeldvorming etc.) wel of niet, in welke vorm, met welke interval moet worden verricht. Een goed uitgevoerd lichamenlijk onderzoek, zo nodig enige keren herhaald, kan bijdragen aan een effectief kostenbesparende patiëntvriendelijke gezondheidszorg.

Iedere arts zal ook zijn eigen leercurve hebben indien hij daarvoor ontvankelijk is, doordat in het verleden verrichte aanvullende beeldvormende diagnostiek hem op zijn sterke en zwakke punten heeft geattendeerd.

Doch hiermede is het probleem van het lichamenlijk onderzoek nog maar deels besproken: alleen het gerichte onderzoek rondom een vermoedelijke ziekte is ter discussie geweest.

Een even groot, zo niet groter, probleem vormt het algemeen lichamenlijk onderzoek, met name dat gedeelte dat geen relevantie lijkt te hebben met de vermoedelijke aandoening waarvoor de patiënt zich meldt bij de dokter.

Een tweetal onderdelen van het algemeen lichamenlijk onderzoek dat routinematig wordt uitgevoerd door een internist of een internist in opleiding wil ik met u bespreken: het onderzoek van de mammae bij de vrouw en van de prostaat bij de man. Met

routinematig wordt hier bedoeld dat de patiënt komt met klachten, die in redelijkheid niet toe te schrijven zijn aan afwijkingen in respectievelijk de mammae of de prostaat. In wezen betreft het hier dus een screeningstest. De relevantie zou dan kunnen zijn het vroegtijdig opsporen van een mammacarcinoom en een prostaatacarcinoom met de verwachting dat een eventuele vondst zal bijdragen aan een afname van mortaliteit en morbiditeit. Men dient echter terdege op de hoogte te zijn van de tekortkomingen en eventuele nadelige gevolgen van deze twee onderzoeken. Allereerst het onderzoek van de mammae. Uit meerdere studies blijkt dat het onderwijs in de onderzoekstechniek aan studenten deficiënt is. Zelfs na extra trainingen verbetert de techniek wel maar blijft het aantal echt positieve scores en vals positieve scores beneden de maat.<sup>(21,22)</sup> Interessant is dat met name drie factoren het resultaat van het onderzoek bepalen: de duur van het onderzoek (2-10 minuten), de strategie van het onderzoek (houding, kwadranten) en de vingertechniek. Maar ook met goede techniek uitgevoerd, is de sensitiviteit slechts 48-69%.<sup>(23)</sup> Daar komt nog bij dat aangenomen wordt dat bij klinisch mammaonderzoek 39% van alle carcinomen < 1cm kan worden gevonden, 0% van alle carcinomen in situ en hopelijk 100% van de tumoren > 1cm. Dit laatste is dus sterk afhankelijk van training en ervaring. Goed getrainde verpleegkundigen presteren beter dan chirurgen! De vraag die men zich vervolgens moet stellen luidt: is de gevonden nodus maligne of benigne? Afhankelijk van de leeftijd is 6-46% maligne en wat zijn de verdere stappen die moeten worden ondernomen?<sup>(24)</sup> Immers, het niet vinden van een afwijking betekent zeker bij afwijkingen < 1 cm niet de afwezigheid ervan. In wezen kan men de patiënt dus niet geruststellen, dat er geen mammacarcinoom bestaat. Voor zover nu bekend heeft dit echter voor wat betreft de overleving geen betekenis. Anderszins betekent het vinden van een afwijking een soms aanzienlijke hoeveelheid verder onderzoek, hetgeen voor een groot deel van de patiënten overbodig, ja soms zelfs schadelijk is.

Men kan zich dus de vraag stellen, gezien de matige eigen performance en toch geringe ervaring van de arts met het vinden van afwijkingen of men de patiënt die niet komt vanwege afwijkingen in de mammae niet beter kan adviseren aan een officieel screeningsprogramma deel te nemen, hoe controversieel dat ook mag zijn, dan om zelf een mogelijk insufficiënt onderzoek uit te voeren. Mocht men het onderzoek wel uitvoeren dan lijkt de verplichting te bestaan de vrouw op de tekortkomingen en de consequenties van foutpositieve en foutnegatieve bevindingen te wijzen.<sup>(25)</sup>

Het uitvoeren van het rectaal toucher (RT) behoort tot de standaardonderdelen van het lichamelijk onderzoek van de arts en in het bijzonder de internist. Dit geldt uiteraard als de klachten van de patiënt wijzen in anorectale richting. Toch sturen huisartsen ± 50% van de patiënten met dergelijke klachten door naar specialisten zonder een RT verricht te hebben. Tijdens het onderzoek bij opname van klinische patiënten wordt bij 56% geen RT verricht. Op een algemene en een geriatrische afdeling bleken deze percentages voor een uitgevoerd RT slechts 25% respectievelijk 36%. Gezien de mogelijkheden bij RT waardevolle informatie te verkrijgen, zeker als de klachten ook nog wijzen op een afwijking, die mogelijk toegankelijk is voor dit onderzoek, dient men zich af

te vragen waarom artsen dit onderzoek niet vaker uitvoeren. Zelfs bij een patiënt met een acuut myocard infarct kan men zonder risico rectaal onderzoek uitvoeren dat soms consequenties heeft voor de behandeling van het hartinfarct!<sup>(26)</sup> Van de vele factoren die een rol zullen spelen bij het achterwege laten van het RT, kunnen in ieder geval genoemd worden, gebrek aan onderwijs, gebrek aan ervaring, gebrek aan tijd, gebrek aan zelfvertrouwen, en een teveel aan emotionele terughoudendheid. Uit Engelse en Amerikaanse studies komt naar voren dat studenten en “interns” onvoldoende onderwijs en begeleiding krijgen bij het leren van het RT. Zo zou maar 25% van de studenten bij hun patiënten routinematig een RT uitvoeren en heeft maar  $\pm$  60% van alle studenten meer dan 5 RT verricht alvorens af te studeren. Een groot percentage ( $\pm$  45%) van de studenten had dan ook nooit een prostaatacarcinoom of een rectumtumor gevoeld. Specifiek doelgericht onderwijs verbetert uiteraard deze vaardigheid.<sup>(27)</sup>

Uitgaande van deze gegevens over kennis en ervaring met het RT moet men zich de vraag stellen of een routine RT aangewezen is, teneinde een prostaatacarcinoom op het spoor te komen, in het geval de patiënt met klachten komt, die niet in alle redelijkheid tot verdere duidelijkheid kunnen worden gebracht met behulp van een RT. Prostaatacarcinoom komt frequent voor. Bij 16% van alle mannen ontwikkelt zich gedurende het leven een prostaatacarcinoom en  $\pm$  70% van alle mannen boven de 80 jaar blijkt bij obductie deze maligniteit te bezitten. De kans om te overlijden aan een prostaatacarcinoom is minder dan 5% maar indien de man éénmaal een prostaatacarcinoom heeft, is de tien-jaarsoverleving sterk afhankelijk van de uitgebreidheid (75% indien de tumor nog beperkt is tot de prostaat!). Een niet buiten de kapsel reikend prostaatacarcinoom komt in aanmerking voor curatieve therapie: chirurgie en radiotherapie. Tumoren in de prostaat kunnen alleen in de posterieure en laterale delen worden gevoeld en T1 tumoren bij definitie überhaupt niet. Bij 2-3% van de mannen ouder dan 50 jaar wordt bij een éénmalig RT een verdichting of onregelmatigheid in de prostaat gevoeld. De kans dat het hier een prostaatacarcinoom betreft is  $\pm$  5%. Dit percentage loopt aanzienlijk op, indien de abnormale bevindingen bij het RT worden gecombineerd met het aantonen van een verhoging van PSA (prostaat specifieke antigeen) in het bloed. Omdat de positief voorspellende waarde van het RT voor prostaatacarcinoom zo laag is bij een PSA gehalte  $<$  3 ng/ml wordt ook wel geadviseerd het RT als screeningsmethode in dat geval achterwege te laten.<sup>(28,29)</sup> Bovendien bestaat de kans dat met behulp van screening een aanzienlijk aantal prostaatacarcinomen wordt gevonden, die wellicht klinisch geen gevolgen voor morbiditeit en mortaliteit zullen hebben, hoewel deze aanname door een recente studie op losse schroeven is komen te staan.<sup>(30)</sup> Hierin werd aangetoond dat na een *wait and see* periode van 10-15 jaar bij een vroege fase prostaatacarcinoom met een aanvankelijk beloop zonder progressie bij 17% van de patiënten een versnelling optrad van de progressie naar een meer agressieve tumor. Als gevolg van een positief resultaat van screening zullen wel verdere diagnostische ingrepen volgen en eventuele ingrijpende therapieën zoals chirurgie en radiotherapie, die op hun beurt weer met complicaties en bijwerkingen gepaard kunnen gaan, zoals impotentie, incontinentie voor urine en faeces en proctitis.



Voor het RT geldt dus ook “bezint eer ge begint”. Wil men ervaring op doen, dan zijn goede scholing en frequente uitvoering van groot belang. Waar men pathologie ter plaatse verwacht, is het onderzoek altijd geïndiceerd en gewenst. Bij routinematige uitvoering als onderdeel van een algemeen lichamenlijk onderzoek teneinde een prostaatcarcinoom op het spoor te komen kunnen vraagtekens gezet worden. Men kan de patiënt niet garanderen dat hij bij een negatieve bevinding geen carcinoom heeft. Bij een valse verdenking wordt wel de nodige onrust opgeroepen. Met andere woorden, men zal daarom met de patiënt de voor- en nadelen en dus de consequenties van dit onderzoek eerst moeten bespreken alvorens het uit te voeren. Indien de PSA of het RT abnormaal zijn is de kans op een prostaatcarcinoom nog maar 1 op 4 à 5 en indien zij negatief zijn dan is de kans een carcinoom te missen  $\pm 10\%$ . Op dit moment lijkt het combineren van het RT als screeningstest met een PSA-bepaling aangewezen, maar daarmee zijn de bovengeschetste problemen niet van de baan, wellicht wel kleiner.<sup>(31)</sup> Men realiseer zich hierbij ook dat bij bevolkingsonderzoek een PSA-spiegel kleiner of gelijk aan 4.0 ng/ml toch nog bij 15% van de mannen gepaard gaat met een prostaatcarcinoom.<sup>(32)</sup> De hoeveelheid aanvullend onderzoek (ultrasonografie, prostaatbiopsie e.d.), dat met uiteindelijk negatief resultaat zal worden uitgevoerd, is dus groot om nog maar niet over de daaraan gekoppelde onrust en angst van de patiënt te spreken.

De twee door mij naar voren gebrachte delen van het lichamenlijk onderzoek, te weten: het onderzoek van de mammae en de prostaat moeten dienen als ondersteuning voor de stelling dat ieder deel van het lichamenlijk onderzoek moet worden uitgevoerd na goede instructie en nadat ervaring is opgedaan onder geschoolde leiding. Maar dan nog kan het onder sommige omstandigheden noodzakelijk zijn de consequenties van de bevindingen, normaal of abnormaal, tevoren te overwegen en zo nodig met de patiënt te bespreken. Het is pijnlijk voor mij, die altijd een volledig lichamenlijk onderzoek eiste van zichzelf en van studenten en assistenten, te moeten constateren dat onder sommige omstandigheden kan of moet worden afgezien van een bepaald onderdeel van het lichamenlijk onderzoek.

#### **Hoofdstuk: 4. Algemene Interne Geneeskunde**

Een aparte afdeling Algemene Interne Geneeskunde komt eigenlijk in Nederland alleen voor in de academische ziekenhuizen (UMC's). Alle UMC's hebben op één of andere wijze de algemene interne geneeskunde vorm gegeven. Eigenlijk behoeft het bestaansrecht van een dergelijke afdeling geen betoog meer, aangezien de discussies hierover zich in de zeventiger en tachtiger jaren van de vorige eeuw hebben afgespeeld. De argumenten vóór zijn duidelijk: de grote aantallen patiënten, die nog zonder diagnoses zijn, coördinatie en begeleiding bij patiënten met meerdere diagnoses, triage en opname via een verwijzing van huisarts of een centrum eerste hulp, ondersteuning van andere specialisten in een ziekenhuis (consultatieve dienst), broedplaats voor nieuwe subspecialismen, overkoepelende functie voor de aandachtsgebieden: “de lijn in de interne geneeskunde”, de zorg voor alle patiënten zonder monodiagnose, maar met multipa-

thologie, het “verloren gebied” dat niet gedekt wordt door één van de aandachtsgebieden zijn zo een aantal bouwstenen waarop het fundament van de patiëntenzorg van de AIG rust. Vervolgens komen daarbij de onmisbare taken voor onderwijs en opleiding. Het onderwijs in algemene vaardigheden op het gebied van diagnostiek en voortgezette begeleiding, anamnesetechnieken, lichamelijk onderzoek, probleemoplossen, interpretatie van resultaten van aanvullend onderzoek, intercollegiaal werken, informatie verschaffen, therapeutisch handelen met name op langere termijn bij multipathologie en met behulp van polyfarmacie, preventieve zorg, perioperatieve zorg, verslavingen en intoxicaties en ga zo maar voort, behoren allemaal tot het domein van de algemene interne geneeskunde. Algemeen internisten moeten in staat geacht worden op deze gebieden (en men mag dat van hen ook verwachten) een belangrijke bijdrage te geven aan onderwijs en opleiding. Juist deze algemene aspecten van de interne geneeskunde moeten hen op het lijf geschreven staan en de deelspecialisten moeten dat deel van onderwijs en in mindere mate van opleiding ook con amore aan hen overlaten. Dit betekent overigens niet, dat algemeen internisten zich niet zouden kunnen bekwamen in onderdelen van de interne geneeskunde, die zich veelal niet zullen bevinden binnen de aandachtsgebieden, maar juist daartussen, met medenemen van de randgebieden van de aandachtsgebieden, waarin hun kwaliteit en belangstelling zich afspeelt. Zo wordt de gehele interne geneeskunde als het ware “gedekt”.

Algemeen internisten zullen door hun brede kijk en belangstelling voor de interne geneeskunde daarbuiten veel contacten onderhouden met andere niet-interne afdelingen. Daardoor zullen ze frequent in organisatorische functies terecht komen en dat geldt dan met name voor het onderwijs en de patiëntenzorg.

Op de rol van de AIG voor de opleiding tot internist ga ik hier slechts kort in:

De afdeling AIG heeft veelal de verantwoordelijkheid voor de meeste “algemene eindtermen” en het begeleiden van AGIO's tijdens verplichte stages algemene interne geneeskunde, poliklinisch werken, consultatief werken, dienstenstage, kortverblijfsafdeling en spoedeisende geneeskunde afdeling. Daarmede is de afdeling AIG in belangrijke mate verantwoordelijk voor het plaatsvinden en de kwaliteit van de vele verplichte besprekingen voor de opleiding en zal ook veelal de voorzitter leveren.

De hoofdopleider van een UMC (tevens regionale hoofdopleider) moet dan ook bij voorkeur het hoofd van de afdeling AIG zijn. Zijn betrokkenheid bij de gehele interne geneeskunde is een *conditio sine qua non*: brede kennis van de interne geneeskunde, ruimte latend voor en gebruik makend van de kennis van de deelspecialismen. Aanwezigheid bij (alle?) besprekingen, voorzitten waar nodig en nuttig, empathie voor de AGIO's, zijn alle noodzakelijke eigenschappen voor een (hoofd)opleider. Hij moet zich niet verliezen in organisatorische activiteiten die opgevangen kunnen worden door adequate ondersteuning. Voldoende eigen patiëntenzorg en ervaring, didactische eigenschappen en wetenschappelijk aanzien moeten gegarandeerd zijn.

Van niet te onderschatten belang voor het aanzien van de afdeling AIG is het verrichten van wetenschappelijk onderzoek van dezelfde kwaliteit als die van de deelspecialistische afdelingen. Een groot voordeel voor een afdeling AIG is dat gekozen kan worden

uit een zeer breed palet van aandoeningen behorend tot de interne geneeskunde. Echter, voor een afdeling AIG geldt ook: keuzes maken, diepgang bereiken en doorzettingsvermogen hebben. De Leidse AIG heeft als hoofdthema's veroudering en vaatwandpathologie, maar deze onderwerpen zijn zo veelomvattend (wat verouderd er immers niet en bij welke aandoening is uiteindelijk de bloedvoorziening niet essentieel?) dat ook deze afdeling keuzes heeft gemaakt. Het verrichten van wetenschappelijk onderzoek, het publiceren in *peer-reviewed* tijdschriften, het produceren van proefschriften bepalen in hoge mate het aanzien van een afdeling: deze prestaties zijn meetbaar. Goed onderzoek trekt (goede) jonge onderzoekers aan, presentatie van resultaten geeft nationale en internationale bekendheid.

Kortom iedere afdeling AIG moet zijn eigen wetenschappelijke lijnen hebben, die liefst goed scoren of althans evengoed als de deelspecialistische onderzoekslijnen, om voor volwaardige academische afdeling te worden aangezien.

De afdeling AIG van het LUMC heeft het de afgelopen jaren op wetenschappelijk gebied redelijk gedaan. Onderzoek op de afdeling voor intensieve zorg heeft geleid tot vijf promoties, op een gebied waarop in Nederland maar mondjesmaat wetenschappelijk onderzoek werd verricht. Helaas is door een veranderde organisatie deze onderzoekslijn gesneuveld. Door samengaan van gerontologie en geriatrie ontstond een voor Nederland redelijk unieke onderzoekslijn, die in toenemende mate succesvol is op het gebied van verouderingsprocessen, waaronder genetische predispositie voor ouder worden en cognitieve achteruitgang. Op het gebied van poliklinische zorg en transmurale zorg werd al heel lang wetenschappelijk werk verricht op het gebied van lipoproteïne stofwisselingsstoornissen en daarbij is meer recentelijk het onderzoek naar genese, diagnostiek en therapie van thromboembolische processen gevoegd. We spreken nu over de "rode" en "blauwe" arm van de vasculaire geneeskunde, een samenwerkingsverband met een groot aantal andere afdelingen en wetenschapsgroepen.

Tenslotte is metabool onderzoek verricht op het gebied van adipositas en water- en elektrolythuishouding. Omdat de ontwikkelingen op deze twee gebieden deel hebben uitgemaakt van het wetenschappelijk onderzoek gedurende mijn gehele professionele leven en juist in de laatste decennia zulke interessante vondsten zijn gedaan wil ik u hierover nu nog iets vertellen.

## Hoofdstuk: 5. Vetzucht en de Vetcel

In 1975 deelde Bray, een bekend Amerikaans onderzoeker op het gebied van adipositas mede dat hij met name vrouwen met aanzienlijk overgewicht behandelde met een zeer sterk caloriebeperkt dieet: 200 kcal/dag en dat wel gedurende 1 jaar! Het dieet bestond uit 25 gram koolhydraten en 25 gram eiwit aangevuld met de aanbevolen dagdosis aan sporenelementen en vitaminen. Het succes was uiteraard groot bij een beperkte groep patiënten, follow-up ontbrak nog, ongelukken zouden niet gebeuren, m.a.w. het *very low calorie diet* (VLCD) was geboren.<sup>(33,34)</sup>

Ik was toentertijd bij zijn presentatie aanwezig en onder de indruk van de mogelijkheden van deze therapeutische interventie bij adipositas. Dit was voor mij aanleiding mij te verdiepen in adipositas en veel van haar aspecten sedert 1975. Het eerste onderzoek dat werd opgezet, betrof het metabole en hormonale effect van dit door Bray gepropageerde VLCD bij ernstige adipositas. Het effect was indrukwekkend op gewicht, bloeddruk, schildklierfunctie, bijnierfunctie en ook op de nierfunctie. Bovendien verdroegen de mensen het dieet en verdween het hongergevoel. Hadden we onze variant van het VLCD toen commercieel gemaakt, denk aan de producten modifast, slimfast e.d., dan hadden we de schaapjes snel op het droge gehad.<sup>(35)</sup>

Adipositas is sedertdien een volksziekte geworden in de Westerse wereld. Aangezien adipositas gepaard gaat met een soms aanzienlijke toename van morbiditeit en mortaliteit wordt gesproken van een ziekte.<sup>(36,37)</sup> Inmiddels is de situatie in Nederland zo dat 45% van de mannen en 35% van de vrouwen tussen de 20-59 jaar lijdt aan overgewicht (Body Mass Index, BMI >25), waarvan een derde tot een kwart aan adipositas (BMI>30). Op de BMI als maat voor adipositas kom ik terug. Ook bij kinderen en adolescenten neemt het overgewicht toe. Bij kinderen tot 12 jaar is de prevalentie 0.9% bij jongens en 1.5% bij meisjes en bij de adolescenten respectievelijk 13 en 14%. Overgewicht tijdens de kinderleeftijd heeft een positief voorspellende waarde voor overgewicht op de volwassen leeftijd. Maar ook bij ouderen neemt overgewicht toe en ook bij ouderen vormt overgewicht een risicofactor voor een aantal ziekten m.n. diabetes mellitus type 2 (DM2) en hart- en vaatziekten. Niet alleen neemt bij ouderen het gewicht toe, maar met name geldt dit voor de ongunstige vetverdeling naar het viscerale vetdepot.

Speciale groepen personen en levenssituaties predisponeren voor het ontstaan van adipositas: positieve familie anamnese, na de bevalling, stoppen met roken, puberteit, bewegingsarm werk, pensioen(!), emotionele traumata, sociale klasse en allochtonen. Verschillende levensperiodes gaan gepaard met specifieke aan adipositas gerelateerde ziekteprocessen, denk aan psychische problemen, eenzaamheid en het ondergaan van plagerijen in de jeugd, fertiliteitsproblemen, galstenen, rugklachten bij volwassenen en een met de leeftijd toenemende kans op diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatziekten.<sup>(38)</sup>

Als voornaamste risico voor gezondheid geldt de ophoping van vetweefsel intra-abdominaal, het zogenaamde viscerale vetdepot. Dit is één van de belangrijkste aanwinsten in inzicht geweest in de laatste decennia voor het begrijpen van adipositas als risicofactor.<sup>(39,40)</sup> Bij het vaststellen van adipositas is een maat voor dit viscerale vetdepot dus van het grootste belang. Toename van dit viscerale vetdepot op zich is al een gezondheidsrisicofactor indien nog geen sprake is van overgewicht of adipositas zoals uitgedrukt m.b.v. de BMI. De BMI is het lichaamsgewicht gedeeld door de lengte in het kwadraat en is de belangrijkste maat die gebruikt wordt bij bevolkingsonderzoek. De BMI is echter minder geschikt voor kinderen en ouderen. Bij kinderen verandert de lichaamssamenstelling snel door afname van vetweefsel, toename van spier- en botweefsel en toename van de lengte. Bij ouderen neemt de lengte juist weer af, met een afname van

spier- en botweefsel, en toename van vetweefsel in het bijzonder van het viscerale depot en vaak een *overall* gewichtsverlies. Bij volwassenen is ook de individuele bouw van belang denk bijv. aan: body builder of kyfoscoliose. Bovendien vormt de BMI geen betrouwbare maat voor de hoeveelheid visceraal vet en verschilt de relatie tussen de BMI en gezondheidsrisico's bij verschillende etnische groepen.

Als eenvoudige maat voor het viscerale vet kan de buikomvang worden gebruikt. Deze is gerelateerd aan het intra-abdominale vet, zoals bewezen met geavanceerde technieken als CT en MRI. Bij bevolkingsonderzoek is deze middelomtrek een risicofactor voor aan adipositas gerelateerde morbiditeit en mortaliteit, met name voor hart- en vaatziekten en voor DM2.<sup>(41,42)</sup> De reden van dit ziekmakende effect van viscerale adipositas moet gezocht worden in de lokalisatie en de eigenschappen van deze viscerale vetcellen. Hoewel in aantal sterk in de minderheid t.o.v. de subcutane vetcellen is hun bijdrage aan de pathofysiologie van m.n. DM2 en hart- en vaatziekten aanzienlijk groter dan die van de subcutane vetcellen, die zelfs een beschermende werking zouden hebben. Dit specifieke effect moet gezocht worden in de veneuze afvloed naar de lever. De door lipolyse in visceraal vet in overmaat vrijkomende vrije vetzuren worden aan de lever aangeboden, waar ze een ongunstig metabool effect uitoefenen op de eiwit-, koolhydraat- en vetstofwisseling. Door het aanbod van vrije vetzuren aan de lever ontstaat ophoping van triglyceriden in de levercellen die op hun beurt weer aanleiding geeft tot insulineresistentie. Visceraal vetweefsel is hormoongevoeliger, met name voor mannelijk hormoon, dan subcutaan vet. Een toename van de viscerale vetmassa is dan ook een essentieel, waarschijnlijk het pathofysiologisch belangrijkste, onderdeel van het metabole of insulineresistentie syndroom. Dit "metabole syndroom" is opgebouwd uit verhoogde bloeddruk, dyslipidaemie, insulineresistentie en viscerale adipositas en vormt de belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van aan adipositas gerelateerde complicaties als hart- en vaatziekten en DM2. De onderkenning van dit metabole syndroom is een aanwinst van de laatste decennia en is aanleiding tot een enorme hoeveelheid wetenschappelijk onderzoek. Een interessante theorie in dit opzicht betreft de flexibiliteit van de vetcel. Onder flexibiliteit van de vetcel moet een soort harmonicafunctie worden verstaan: bij voldoende of overmatig vetaanbod wordt dit vet als triglyceriden opgeslagen in de vetcel om bij gebrek aan brandstof weer te worden afgegeven. Deze lipogenese en lipolyse spelen afwisselend op een dag de hoofdrol en wel gerelateerd aan de maaltijden en het vasten ('s nachts). Deze flexibiliteit is afhankelijk van twee enzymen lipoproteïne lipase (LPL) en lipase, beide gevoelig voor insuline. LPL wordt gestimuleerd door insuline en door lipase geremd. Een maaltijd wordt gevolgd door insulinesecretie en daardoor vetopslag en vasten door een verminderde insulineafgifte gevolgd door lipolyse (vetafbraak). Bij insulineresistentie van vetweefsel is er nu sprake van een verminderde variabiliteit van de activiteit van de eerder genoemde enzymen LPL en lipase. Er ontstaat daardoor een metabole inflexibiliteit voor de stofwisseling. Dit gebrek aan "harmonica"-vermogen treedt op in alle vetdepots. Doordat de vetcellen de vetten niet op het juiste moment opnemen, ontstaat overmatig aanbod van triglyceriden op onjuiste momenten aan de lever en de spiercellen. Deze worden door de

toegenomen opslag van triglyceriden ook insulineresistent. Dit ontstaan van insuline-ongevoeligheid zal gelden voor alle insulinegevoelige cellen, dus ook andere dan die van de klassieke drie weefsels: lever, spier en vetweefsel. De beschreven inflexibiliteit voor de vetstofwisseling zal met name gaan plaatsvinden in de lever en het spierweefsel. Als gevolg van deze inflexibiliteit ontwikkelt zich ook een inflexibiliteit van de glucosestofwisseling. In deze denkwijze van inflexibiliteit van het metabolisme van vetten staat de vetcel op een prominente plaats. Waarom de vetcel bij het metabole syndroom insulineresistent wordt met eventueel secundaire effecten op andere insulinegevoelige cellen is nog niet bekend. Niet iedere persoon met globale adipositas is insulineresistent, maar wel wordt iedere persoon met viscerale adipositas insulineresistent, onafhankelijk van de totale hoeveelheid vetweefsel. Het lijkt er op dat viscerale adipositas een primaire rol speelt bij het ontstaan van het metabole syndroom met de daaraan gekoppelde desastreuze gevolgen voor de gezondheid.<sup>(43)</sup>

Therapeutische maatregelen, die speciaal gericht zijn op het verminderen van de viscerale vetmassa zouden dan ook een ideale benaderingswijze zijn ter voorkoming en genezing van (een deel van) aan adipositas gerelateerde ziekten.

Naast het onderkennen van het concept van de viscerale adipositas, heeft zich in de laatste tien jaar nog een ontwikkeling voorgedaan, die een doorbraak kan worden genoemd bij het begrijpen van de rol die het vetweefsel speelt als endocrien orgaan. Aanvankelijk werd de vetcel beschouwd als opslagplaats van energie in de vorm van triglyceriden voor periodes met voedselgebrek. De vetcel is gevoelig voor insuline, dat de vetopslag bevordert en voor hormonen als glucagon, catecholamines en andere die de vetafbraak bevorderen. Doch dat de vetcel zelf hormonen zou maken werd al lang vermoed, maar pas in 1994 bewezen. Toen werd het hormoon leptine ontdekt. Leptos betekent mager. Het leek erop dat de *missing link* voor de zogenaamde adipostat was gevonden. Met adipostat wordt bedoeld het evenwicht tussen energievoorraad, energieopname en energieverbruik. Inderdaad bleek leptine positief gerelateerd te zijn aan de totale hoeveelheid vetweefsel van het lichaam. Bovendien was leptine in staat het hongergevoel te onderdrukken en het energieverbruik te verhogen bij dieren met een leptine gebrek en bij de zeer zeldzame mensen die geen leptine kunnen maken. Ook bestaan mensen en dieren, die niet op leptine kunnen reageren omdat ze daarvoor de membraanreceptor missen (ook een zeer zeldzame aandoening). Het concept van de adipostat veranderde enigszins en op dit moment neemt men aan dat leptine vooral een rol speelt bij een verlaging, d.w.z. in een situatie waarin de energieopname te kort schiet. De lage leptineconcentratie, zowel op korte termijn als op een langere termijn zet dan aan tot calorieopname om tekorten op middellange en op langere termijn te voorkomen. Om het eetgedrag te beïnvloeden moet leptine effect hebben in het hongeren- en verzadigingscentrum van de hersenen. Het is gebleken dat hersenkernen (de nucleus arcuatus) inderdaad receptoren voor leptine bevatten. Leptine is tezamen met insuline dus een verzadigingshormoon. In de nucleus arcuatus zijn inmiddels tenminste vier zogenaamde neurotransmitters aangetoond die door leptine en dus ook insuline worden beïnvloed. Allereerst twee factoren: NPY en Agouti Related Protein, die de

eetlust stimuleren en het energieverbruik remmen en vervolgens twee factoren: POMC (Pro Opio Melano Cortine) en CART (Cocaine Amfetamine Related Transcript) die de eetlust remmen en het energieverbruik stimuleren. Deze remmende en stimulerende processen lopen weer via een andere kern in de hypothalamus, die op zijn beurt in verbinding staat met het autonome zenuwstelsel (voor regelen energieverbruik), de grote hersenen (voor het regelen van de voedselopname) en de hypofyse (voor het regelen van de hormonale omgeving).

Door het ontdekken van leptine heeft het neurofysiologisch onderzoek van eetgedrag en energieverbruik dus een enorme impuls gekregen, maar daar is het niet bij gebleven. Receptoren voor leptine bleken in talloze andere organen ook voor te komen en zelfs bleek leptine behalve in de vetcel ook in geringe hoeveelheden in de maag en de placenta te kunnen worden gemaakt. Leptine bleek zo invloed uit te oefenen op de botstofwisseling, de fertiliteit, het immuunapparaat, het autonome zenuwstelsel en tenslotte de endocriene klieren en de vetcel zelf.<sup>(44)</sup> De rol van het vetweefsel als endocrien orgaan bleef bovendien niet beperkt tot alleen het hormoon leptine. In de jaren sedert 1994 tot heden zijn inmiddels tien eiwitten gevonden die door de vetcel worden geproduceerd: adipocytokinen. Deze adipocytokinen spelen een rol bij de koolhydraat- en vetstofwisseling, en talloze andere lichaamsprocessen. Er bestaat een verband tussen vetweefsel en dan met name visceraal vetweefsel en de geproduceerde adipocytokinen enerzijds en het optreden van insulineresistentie en DM2 en het ontstaan van atherosclerose anderzijds. Immers overgewicht en adipositas hebben als belangrijkste complicaties DM2 en atherosclerose en tussen deze twee bestaat een directe onafhankelijke relatie. M.a.w. we zijn al lang op zoek naar het signaal van de vetcel naar de vaatwand en dan m.n. de endotheelcel en van de vetcel naar lever, pancreas en spiercel. Naast leptine worden door de vetcel TNF $\alpha$ , adiponectine, resistine, IL6 en ASP (acetylation stimulating protein) geproduceerd.<sup>(45)</sup> Deze cytokinen hebben vaak een tegengesteld effect op de vet- en koolhydraatstofwisseling, maar door de selectieve daling en stijging van deze hormonen bij het toenemen van het vetweefsel worden koolhydraat- en vetstofwisseling zodanig gedereguleerd dat insulineresistentie, DM2 en hyperlipoproteïneämie ontstaan. Deze veranderingen hebben een atherogeen effect. Bovendien hebben sommige van de adipocytokinen een direct atherogeen of anti-atherogeen effect op de vaatwand, zodanig dat bij overgewicht het atherogene effect gaat overheersen. Door deze recent verkregen informatie wordt duidelijk, waarom overgewicht en adipositas onafhankelijke risicofactoren vormen voor het ontstaan van atherosclerose en waarom overgewicht en adipositas alleen om die reden al bestreden moeten worden.

Het lichaamsgewicht wordt naar alle waarschijnlijkheid voor  $\pm$  50% genetisch bepaald. Inmiddels zijn reeds 90 genmutaties bekend die gerelateerd zijn aan overgewicht en adipositas. Slechts in een kleine minderheid van de gevallen berust overgewicht op een monogenetische afwijking (leptinedeficiëntie, leptinereceptordeficiëntie, melanocortine-4 receptordeficiëntie). Meestal worden polygenetische afwijkingen gevonden. Dit betekent dat omgevingsfactoren aanzienlijk bijdragen aan het ontstaan van overgewicht en adipositas en daarbij spelen twee factoren de hoofdrol: calorieopname en

lichaamsbeweging. Bij het bestrijden van overgewicht en adipositas moet hierop dan ook nadruk komen te liggen. Bovendien moet de meeste aandacht uitgaan naar preventie omdat eenvoudige effectieve therapeutische maatregelen (nog) niet voorhanden zijn. Dat deze profylaxe op jeugdige leeftijd moet beginnen zal eenieder duidelijk zijn. Omgevingsfactoren kunnen waarschijnlijk genen programmeren bijvoorbeeld genen voor metabole processen. Zo beschermt borstvoeding tegen het ontstaan van overgewicht.

Gedragstherapie, aanbod van voedselsoorten, stimuleren lichaamsbeweging (1 uur per dag) moeten vroegtijdig beginnen. Samenwerking is daarbij vereist van ouders, curatieve gezondheidszorg, overheid, voedselindustrie, vrijetijdsverenigingen, reclamewereld en ga zo maar door. Permanente educatie zal echter gedurende het hele leven nodig blijven om een verkregen winst te behouden en eventueel ook op oudere leeftijd alsnog een resultaat te bereiken.

Medicamenteuze therapie voor overgewicht en adipositas is tot op heden niet erg succesvol. In Nederland zijn op dit moment twee soorten geneesmiddelen op de markt: een eetlustremmer en een geneesmiddel dat de vetopname uit het dieet vermindert.<sup>(46)</sup> Beide zijn matig effectief en niet geheel zonder bijwerkingen. Ook leptinetoediening subcutaan is niet effectief gebleken.<sup>(47)</sup> Theoretisch is van de behandeling met geneesmiddelen niet op voorhand succes te verwachten. Eetlustremmers werken centraal in het zenuwstelsel en verstoren de neurotransmissie. Aangezien honger en verzadiging door een veelheid van neurotransmitters worden bepaald, zal ingrijpen op één punt veelal tot compensatie en daarom gebrek aan effectiviteit leiden. Om u een indruk te geven van de complexiteit van deze neurotransmissie noem ik een aantal neurotransmissiemoleculen die bij honger en verzadiging bekend zijn en werkzaam zijn via de nucleus arcuatus in de hypothalamus of de area postrema met de N vagus in het verlengde merg. Eerder noemde ik al de voor de werking van leptine en insuline noodzakelijke factoren NPY, ARP, POMC en CART. Daarnaast spelen noradrenaline en serotonine een rol. Van de thans beschikbare eetlustremmers zijn de meeste serotoninerigisch en/of noradrenergisch<sup>(48)</sup>, maar ook factoren vanuit het maagdarfstelsel spelen een rol via de nucleus arcuatus of area postrema voor hun effect op honger en verzadiging: CCK, GLP, PYY, oxytomoduline, PP, Ghrelin. Bovendien worden de door therapeutisch ingrijpen te beïnvloeden neurotransmittoren ook gebruikt voor andere hersenfuncties, die daardoor eveneens verstoord kunnen raken en aanleiding geven tot ongewenste neveneffecten: denk aan cognitieve functiestoornissen, slaapstoornissen, dromen, gedragsstoornissen e.d.. Het energieverbruik kan ook medicamenteus worden vergroot. Dit kan bijvoorbeeld met specifieke  $\beta_3$ -receptoragonisten en schildklierhormoon. Deze eerste groep is nooit op de markt gekomen en van de tweede weten we dat deze teveel ongewenste bijwerkingen heeft. Denk maar aan de wereldwijde opvatting dat overbehandeling van hypothyreoïdie moet worden voorkomen en dat het syndroom van de subklinische hyperthyreoïdie moet worden behandeld, vanwege mogelijke hart- en vaatziekten en osteoporose. Chirurgische therapie is ook geen optie voor het bestrijden van de epidemie van overgewicht en adipositas. Deze therapie is alleen



van toepassing bij morbide adipositas (BMI>40) of adipositas (BMI>35) met complicaties. Chirurgen klagen erover dat zij zelfs het aanbod van deze patiënten niet aankunnen. Door de eerder genoemde preventieve maatregelen van veranderd voedselaanbod en gebruik, lifestyleverandering, lichaamsbeweging en cognitieve maatregelen moet eigenlijk de chirurgische therapie met een enkele uitzondering overbodig worden en moet er geen markt meer bestaan voor medicamenteuze therapie.<sup>(49)</sup>

In het begin van het hoofdstuk over overgewicht en adipositas sprak ik met u over het VLCD. Dit onschadelijke dieet van tegenwoordig 450 kcal per dag wordt goed verdragen en is niet alleen effectief op het gebied van verlies van voornamelijk vetweefsel, maar ook voor een gedeeltelijk herstel van de koolhydraat- en vetstofwisseling bij dikke diabetes mellitus type 2 patiënten die insuline gebruiken. Alle bloedsuikerverlagende therapie, inclusief insuline, kan bij een aantal van deze patiënten na het volgen van dit VLCD gedurende tenminste één maand, soms voor meer dan een jaar worden gestaakt. Dit onderzoek vindt nu plaats binnen de algemene interne geneeskunde. Ik begon mijn wetenschappelijke carrière op het gebied van het VLCD en eindig nu dus met bestuderen van dezelfde interventie, zij het met geavanceerdere technieken en bij een patiëntengroep met een gecompliceerde ziekte.<sup>(50)</sup>

## Hoofdstuk: 6. Antidiuretisch hormoon (ADH) en de waterhuishouding

De waterhuishouding van het menselijk lichaam heeft mij geboeid gedurende vrijwel mijn hele medische loopbaan. Omdat in de laatste decennia een aantal witte vlekken op het gebied van het ADH zijn ingekleurd wil ik u van deze ontwikkelingen deelgenoot maken. De waterhuishouding van het lichaam wordt zeer nauwkeurig gereguleerd. Water kan zich grotendeels vrij door het gehele lichaam bewegen. De totale hoeveelheid lichaamswater bedraagt  $\pm 40$  L bij een persoon van 70 kg. Celmembranen zijn op een enkele uitzondering na vrij doorgankelijk voor water. De beweging van het water door de verschillende compartimenten wordt gestuurd door de osmotische druk, m.a.w. door het aantal in water opgeloste deeltjes. Er wordt dan ook gesproken van de osmolaliteit van het lichaamswater, die in alle compartimenten zeer stabiel wordt gehouden op  $\pm 285$  mosm/kgH<sub>2</sub>O. De hoeveelheid water in het lichaam verkeert in een dynamisch evenwicht. M.a.w. er komt voortdurend water bij en er gaat voortdurend water uit. Via drinken en voedselverbranding komt er water bij en via urineren, transpireren, ademen en de ontlasting gaat water verloren. Drinken wij meer water dan noodzakelijk is voor het instandhouden van de hoeveelheid lichaamswater, dan wordt het teveel uitgeplast en verliezen wij overmatig veel water door bijv. transpireren, diarree of een waterverlies met de nieren, dan krijgen wij dorst en corrigeren wij dit tekort via het drinken. De totale hoeveelheid lichaamswater wordt gemeten via de osmoreceptoren die continu de osmolaliteit meten. De osmoreceptoren bevinden zich in de hypothalamus. Deze osmoreceptoren geven signalen af aan het dorstcentrum en aan een tweetal kernen, de nuclei supraoptici en paraventriculares, die het ADH maken. Het dorstcen-

trum geeft de informatie door aan de grote hersenen en via het bewustzijn gaan wij naar behoefte meer of minder drinken. De nuclei supraoptici en paraventriculares maken antidiuretisch hormoon (ADH). Zoals de naam al aangeeft remt dit hormoon de wateruitscheiding in de nier. Stijgt de osmolaliteit van het lichaamswater, d.w.z. er is een tekort aan water, dan volgt correctie via dorstsensatie en water drinken en de afgifte van ADH, waardoor de nier minder water gaat uitscheiden. Daalt de osmolaliteit van het lichaamswater, dan verdwijnt het dorstgevoel, waardoor minder gedronken wordt en vermindert de ADH-productie met als gevolg dat meer water wordt uitgeplast. Drinken gaat via het bewustzijn en kan zo enigszins gestuurd worden, de wateruitscheiding door de nieren wordt buiten ons bewustzijn om geregeld. Het in de kernen van de hypothalamus geproduceerde ADH migreert naar de hypofyseachterkwab en wordt van daaruit afgegeven aan het bloed. Het ADH oefent zijn antidiuretische werking uit in de nier. Het aangrijpingspunt bevindt zich in de distale tubuli en de verzamelbuisjes van de nephronen. De nephronen zijn de werkzame eenheden van de nier die de uitscheiding van talloze bestanddelen verzorgen en reguleren, waaronder die van het water. Door een ingewikkeld systeem zijn deze nephronen in staat naar behoefte meer of minder water uit te scheiden met de urine. Voor deze variatie is het ADH noodzakelijk, dat de doorgankelijkheid voor water regelt in deze distale gedeeltes van de niertubuli. Meer ADH betekent een grotere terugresorptie van water, met andere woorden een grotere antidiurese of wel een verminderde renale wateruitscheiding. Voor een intacte regulering van de waterhuishouding in het lichaam is dus het goed functioneren van een aantal onderdelen noodzakelijk: de osmoreceptoren, het dorstcentrum met het drinken enerzijds, en de ADH-productie en -afgifte met de wateruitscheiding via de nieren anderzijds.

Er bestaat nu een aantal ziektebeelden waarbij dit systeem van de waterhuishouding of anders gezegd de osmoregulatie verstoord is. Twee wil ik met u bespreken, omdat bij die ziekten fraaie vorderingen zijn gemaakt met betrekking tot de ontstaanswijze. Beide heten zij diabetes insipidus (DI). De eerste is de neurohypophysaire DI<sup>(51)</sup>, waarbij uiteindelijk geen werkzaam ADH wordt geproduceerd en de andere is de nefrogene DI<sup>(52)</sup>, waarbij een defect bestaat in de nier waardoor normaal ADH niet kan functioneren. Diabetes insipidus betekent “doorstroming zonder smaak”. Er wordt nu bij deze ziekten een overmatige hoeveelheid urine geproduceerd die er uit ziet als kraanwater en geen smaak heeft (dit in tegenstelling tot diabetes mellitus, waarbij de eveneens grote hoeveelheid urine zoet smaakt, naar honing). De wateruitscheiding met de urine kan afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld variëren van 3-15 L sterk verdunde urine per dag. Het zal duidelijk zijn dat zonder therapie dit waterverlies moet leiden tot het drinken van eenzelfde hoeveelheid. Als assistent kreeg ik in 1967 op de polikliniek in Amsterdam een patiënt die inderdaad 15 L per dag plaste en dus ruim 15 L per dag moest drinken. De man was toen 80 jaar en kende alle pompen en openbare waterkranen in Amsterdam en bovendien iedere plaats waar hij meer of minder ongezien kon “wildplassen”. Hij vertelde dat zijn moeder, een aantal van zijn kinderen en kleinkinderen en ook zijn eerste achterkleinkind aan hetzelfde euvel leden. In de familie werd deze

eigenaardigheid niet als een ziekte beschouwd. Analyse van de stamboom gaf aan dat het een autosomale dominante overerving betrof. Aanvullende testen konden aantonen dat bij alle familieleden het ADH in het bloed ontbrak. Er bestond hier dus een neurohypofysaire DI.<sup>(53)</sup> Het ADH is een eiwit bestaande uit 9 aminozuren (een nonapeptide) met 1 disulphidebrug tussen de plaatsen 1 en 6. Het wordt ook arginine-vasopressine (AVP) genoemd vanwege het aminozuur arginine op de 8-plaats. De magnocellulaire cellen van de nuclei supraoptici en paraventriculaires zijn verantwoordelijk voor de synthese van dit hormoon. Het gen voor dit eiwit bevindt zich op chromosoom 20p13 en bestaat uit 3 exonen. Deze exonen zijn verantwoordelijk voor de synthese van een eiwit, het preprohormoon van 168 aminozuren. De eerste 23 aminozuren vormen het signaal-peptide dat verantwoordelijk is voor binding van het eiwit aan de ribosomen. Dit signaal-peptide wordt vervolgens uit het molecuul verwijderd in het endoplasmatische reticulum. We spreken van prohormoon bestaande uit arginine-vasopressine (AVP/ADH), neurophysine II en een glycopeptide, waarvan de functie vooralsnog onbekend is. Dit prohormoon krijgt nu via disulphidebruggen en dimerisatie zijn stereostructuur. Hierdoor kan het molecuul vervoerd worden naar het Golgi-apparaat, waar verpakking in zogenaamde secretiegranula plaatsvindt. De secretiegranula worden via de axonen getransporteerd naar de hypofyse-achterkwab. Gedurende dit transport wordt het prohormoon afgebroken in het glycopeptide, ADH en neurophysine II onder invloed van peptidasen. Uiteindelijk wordt dan bij een adequate osmotische prikkel van de osmoreceptoren na overdracht van dit signaal via neurotransmissie naar de nuclei supraoptici en paraventriculaires ADH afgegeven aan het bloed dat zich bevindt rondom de hypofyseachterkwab.

Er zijn nu inmiddels 40 mutaties gevonden die aanleiding geven tot het ziektebeeld van de autosomaal dominante vorm van neurohypofysaire DI.<sup>(54)</sup> Verreweg het grootste deel van de mutaties betreft het neurophysine II, een minderheid het glycopeptide en tot dusverre slechts éénmaal het vasopressine molecuul zelf.<sup>(55,56,57,58)</sup> Het betreft altijd een mutatie van één allel van het gen. Hierdoor wordt een verkeerd aminozuur in het preprohormoon ingebouwd waardoor een aantal intracellulaire processen niet meer goed verlopen. Door de veranderde aminozuur-opbouw komen abnormale disulphidebruggen, waarvan er normaal zeven (14 cysteine moleculen) in het neurophysine bestaan tot stand, waardoor het vormen van het eiwit, de stereostructuur dus, en de dimerisatie of polymerisatie abnormaal verlopen. Door deze abnormale stereostructuur kan het preprohormoon niet verder worden verwerkt en getransporteerd en blijft het met name opgeslagen in het endoplasmatisch reticulum. De overmaat aan niet normaal te verwerken preprohormoon is in de loop van een aantal jaren toxisch en leidt dan tot celdood.

In 1992 werd ook het genetisch onderzoek gepubliceerd dat werd verricht in de familie, die in 1969 het grootste deel vormde van de patiënten beschreven in mijn proefschrift. Er bleek een G -> T puntmutatie te bestaan in het deel van het gen dat codeert voor het neurophysine II. Hierdoor wordt een glycine molecuul (plaats 17 van het neurophysine) vervangen door valine. Aangenomen mag dus worden dat de abnormale

stereostructuur van dit eiwit die nu ontstaat, aanleiding is tot progressieve celdood in de nuclei paraventriculares en supraoptici met als gevolg een volledige uitval van de ADH-productie en het klinische ziektebeeld van neurohypofysaire DI in deze familie.<sup>(59)</sup>

Naast deze neurohypofysaire DI bestaat dus ook nog de nephrogene DI, waarbij de nier niet kan reageren op normaal ADH. De klinische ziektebeelden zijn niet te onderscheiden van elkaar. Nephrogene DI (NDI) komt meestal voor als erfelijke aandoening en slechts bij uitzondering als verkregen vorm. Hierbij wordt voorbijgegaan aan de verkregen vormen als gevolg van electrolytstoornissen, het gebruik van tubulotoxische geneesmiddelen of secundair aan andere ziekten. Congenitale NDI is een heterogene ziekte. In  $\pm 90\%$  van de gevallen wordt de ziekte recessief geslachtsgebonden overgeërfd en in 10% autosomaal recessief of autosomaal dominant.

Omdat het ADH een peptide-hormoon is, lag het voor de hand dat er een transmembraanreceptor in de distale delen van de niertubuli zou bestaan waaraan dit hormoon zich zou kunnen binden. In 1992 werd deze receptor geïsoleerd. Het gen voor deze vasopressine 2 ( $V_2$ ) receptor ( $V_1$ -receptor bevindt zich voornamelijk in de vaatwand) bleek gelokaliseerd op Xq28. Dit gen bestaat uit drie exonen gescheiden door twee intronen. Het gen codeert voor een eiwit bestaande uit 371 aminozuren. Dit eiwit, de  $V_2$ -receptor, bevindt zich op de basolaterale membraan van de cellen van de verzamelbuisjes. De receptor is opgebouwd uit een extracellulair en een intracellulair deel verbonden door zeven transmembraandomeinen. Als ADH zich bindt aan deze  $V_2$ -receptor volgt een cascade van gebeurtenissen. Het aan de receptor gebonden G-proteïne wordt geactiveerd, gevolgd door activatie van cAMP (cyclisch adenosine monofosfaat) en stimulatie van Proteïne Kinase A (PKA).

De recessief geslachtsgebonden vorm van nefrogene DI, dus  $\pm 90\%$  van de gevallen, berust op een mutatie van dit  $V_2$ -receptorgen. Inmiddels zijn al meer dan 150 verschillende mutaties beschreven. Verschillende vormen van mutaties zijn gevonden: missense mutaties, inserties, nonsense mutaties, deleties en andere. Het merendeel van de mutaties werd gevonden in het transmembraangedeelte van de receptor. De daardoor ontstane veranderde opbouw van de  $V_2$ -receptor kan leiden tot verlies van functie omdat het ADH niet meer aan de receptor kan binden, doordat het transport en de posttranslationale veranderingen van de receptor niet meer plaatsvinden of doordat stimulatie van de intracellulaire machinerie via het G-eiwit niet meer kan plaatsvinden.<sup>(60)</sup>

Mutaties evenwel van de  $V_2$ -receptor bieden geen verklaring voor 10% van de congenitale nephrogene DI. De autosomale overerving wordt in dat geval veroorzaakt door mutaties, die op een geheel andere wijze de waterverplaatsing door de distale niertubuluscel beïnvloeden. Oorspronkelijk dacht men dat waterverplaatsing door celmembranen geheel passief gestuurd werd door een verschil aan osmotische druk aan weerszijden van de membraan. Dit proces van diffusie is relatief traag. In 1992 werden echter waterkanaaltjes (aquaporines) ontdekt, die een 10-100 keer hogere capaciteit voor waterdoorlaatbaarheid hebben, zowel gestuurd door een osmotische als door een

hydraulische gradiënt. Inmiddels zijn er al meer dan tien verschillende aquaporines ontdekt in verschillende celtypen. In de distale niertubulus cel komen twee aquaporines voor. Het type aquaporine 3 is permanent ingebouwd in de basolaterale celmembraan. Onder invloed van ADH, via de receptoractivatie zoals boven beschreven migreert het aquaporine 2 naar de apicale celmembraan. Hierdoor neemt de H<sub>2</sub>O-doorgankelijkheid van de niertubuluscel enorm toe. Het gen voor dit aquaporine 2 bevindt zich op chromosoom 12q13 en bestaat uit vier exonen en drie intronen. Het gen codeert voor een polypeptide van 271 aminozuren. Aquaporines zijn in blaasjes opgeslagen in het cytoplasma. Na stimulatie via de ADH cascade vindt migratie naar de apicale membraan plaats. Hier worden zij ingebouwd in de vorm van tetrameren, waarbij wel iedere monomeer zijn eigen waterkanaaltje behoudt. Ieder waterkanaaltje bestaat uit zes transmembraandomeinen, die zich zodanig vouwen dat er als het ware een zandloperstructuur ontstaat met in het midden het eigenlijke waterkanaaltje. Nadat de stimulatie van het ADH gestopt is migreert aquaporine 2 weer naar intracelulair, waar het in de blaasjes blijft opgeslagen tot de volgende ADH-stimulatie. Meer dan 25 mutaties van het gen dat codeert voor aquaporine 2 zijn inmiddels gevonden. Ook hier betreft het weer verschillende typen van mutatie zoals missense, frameshift, deleties, inserties en nonsense mutaties. Deze gemuteerde eiwitten blijken niet getransporteerd te kunnen worden naar de celmembraan, mogelijk als gevolg van een abnormale stereostructuur.

Aan congenitale nephrogene DI kunnen dus twee pathofysiologische mechanismen ten grondslag liggen: afwezigheid van een functionele ADH receptor, de V<sub>2</sub>-receptor, en afwezigheid van functionele waterkanaaltjes, het aquaporine 2. De overerving is verschillend maar het individuele klinische ziektebeeld hetzelfde.<sup>(61,62)</sup>

Al met al is het moleculair genetische deel en het fysiologische deel van de neurohypofysaire DI en de nephrogene DI in belangrijke mate opgehelderd. De therapeutische kant zal nu moeten volgen. De klinische diagnostiek van de ziekten is niet moeilijk. Stamboomonderzoek en DNA-diagnostiek behoren tot de verdere mogelijkheden tot verfijning van de etiologische diagnose.

De therapie is echter in de laatste decennia niet veranderd. ADH kan gesubstitueerd worden nasaal, oraal of intraveneus in geval van neurohypofysaire DI. Voor de nephrogene DI bestaat echter nog steeds geen adequate, op de etiologie gerichte therapie.

Tenslotte moeten twee ontwikkelingen nog genoemd worden die enerzijds voor het farmacologische inzicht en anderzijds voor de farmacotherapie van belang zijn. Chloorpropamide een oraal bloedsuikerverlagend middel bleek een zeer effectief anti-diuretisch effect te hebben bij neurohypofysaire DI, maar onwerkzaam te zijn bij nephrogene DI. De klinische effectiviteit en het werkingsmechanisme waren onderwerp van mijn proefschrift. Recent is nu vastgesteld dat chloorpropamide een inverse agonist en een partiële antagonist is van het ADH op het niveau van de V<sub>2</sub>-receptor. Dit betekent dat het aantal receptoren o.i.v. chloorpropamide op de celmembraan toeneemt, maar dat chloorpropamide een deel van deze receptoren in een inactieve status behoudt. De som van deze beide processen is toch een vermeerderde activiteit van het

ADH. Dit is in volledige overeenstemming met de resultaten van bij mensen met neurohypofysaire DI uitgevoerde studies.<sup>(63)</sup>

Er bestaat een aantal ziekten, waarbij de wateruitscheiding door de nier door een al of niet adequaat te hoog afgestelde secretie van ADH wordt belemmerd, o.a. bij hartfalen en levercirrhosis. Er ontstaat zo een relatieve waterintoxicatie, zich uitend in hyponatriëmie. Er zijn nu nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld, die specifiek het ADH op de V<sub>2</sub>-receptor remmen, zg. aquaretica. Van deze aquaretica, die ontwikkeld konden worden na de opheldering van de V<sub>2</sub>-receptor kan in de (nabije) toekomst klinische toepassing worden verwacht.<sup>(64)</sup>

## Dankwoord

Aan het einde gekomen van dit afscheidscollege en terugkijkend op mijn carrière wil ik een groot aantal mensen in de schijnwerpers zetten en bedanken. Allereerst mijn ouders, die voor hun enige kind alles mogelijk hebben gemaakt en met liefde omgeven. Het is jammer dat zij niet hebben kunnen genieten van het laatste Leidse deel van mijn internistische loopbaan. De motiverende en stimulerende hoogleraren aan de Universiteit van Amsterdam, hebben van mij een gedreven dokter en onderwijzer gemaakt. Mijn opleiders in het Binnen Gasthuis te Amsterdam voltooiden dat proces. De maatschap in het GZA te Arnhem vormde een vriendenkring, verbreedde voor mij het vak en stimuleerde elkander.

De studenten hebben mijn hart gestolen en zij hebben mij met hun enthousiasme en betrokkenheid en ook anderszins beloofd voor mijn inspanningen in het onderwijs. Het opleiden van assistenten, mensen die hetzelfde beroep kiezen als ik, is een dagelijks weerkerend genoegen. Zorg voor de patiënten, het winnen van hun vertrouwen, het betrekken van hen bij het onderwijs en de opleiding hebben mij veel voldoening gegeven en daarvoor wil ik hen dan ook bedanken.

De afdeling AIG is in de loop van de jaren uitgegroeid tot een afdeling van enthousiaste mensen, die een grote prestatie hebben geleverd en leveren op alle vier gebieden waar dit verlangd wordt: onderwijs en opleiding, patiëntenzorg, wetenschap en management. Ik ben trots op jullie.

De HAIG/VGGIG, later de divisie interne geneeskunde, schept een stimulerende en faciliterende omgeving om te werken en is een organisatievorm die de middelpuntvliedende krachten binnen de interne geneeskunde in bedwang kan houden. Met veel plezier kijk ik terug op mijn langdurige bestuurstijd in deze divisie en de vriendschappelijke samenwerking van eenieder.

Het AZL/Faculteit Geneeskunde, later het LUMC, maakt vrijwel alles mogelijk wat men en dus ook ik wilde bereiken binnen patiëntenzorg, opleiding en onderwijs en wetenschappelijk onderzoek. Dit is te danken aan alle mensen die daar werken, maar in het bijzonder aan de Raad van Bestuur, die onder vóór- en tegenspoed altijd weer mogelijkheden ziet en creëert. Hiervoor verdienen zij een pluim op de hoed.

De NIV met haar vele schakeringen en het Concilium Medicinae Internae heb ik beschouwd als mijn belangrijkste beroepsgebonden organisaties. Hier heb ik in een zeer constructieve omgeving kunnen bijdragen aan de vorm van de huidige interne geneeskunde in Nederland. Zij hebben mij daarvoor eerder dit jaar bedankt, met een erelidmaatschap, maar nu kan ik hen nog eens bedanken voor zovele jaren bestuur, met een goede inhoud en bovenal een opgewekte stemming.

Arend-Jan, Jeroen en Hanneke wil ik bedanken voor ons gezinsleven, waarin Anniek en Justine met kleinkinderen nu ook deelnemen. Hanneke, je hebt in Leiden weer jouw plek weten te vinden, je hebt geparticipeerd in het Leidse universitaire leven, en mij gestimuleerd tot een mij voldoening gevende Leidse carrière. Hiervoor en al het andere wil ik jou bedanken.

U allen, die hier aanwezig zijn, om deze dag tot een succes te maken wil ik daarvoor bedanken.

Ik heb gezegd.



## **Internal Medicine**

### **Seeking for many legs on one sheep**

#### **Introduction**

A family history is presented with emphasis on the medical profession. One grand-grandfather, two grandfathers, father and one son are all MD's, either general practitioners or internists. Free professional choice is questioned.

#### **1. Teaching the students**

Clinical patient demonstration lectures for full classes of third year medical students were organized. Over a thousand patients were presented in a 17-year career covering yearly the complete spectrum of internal medicine and its subspecialties. All aspects of practicing internal medicine are demonstrated during the lectures: history taking, physical examination, doctor's behavior, additional investigations etc.

Modern curricula have shortcomings with respect to overall anatomy, physiology, and biochemistry. Doctors and good teachers should have a major role in developing curricula. Newly developed curricula should be tested for outcome and compared with older curricula. Medical students should be trained in other sciences than just medicine and participate in "student life".

#### **2. Training in internal medicine**

A new curriculum for training internists is developed in the Netherlands in the last three to four years. Bedside teaching and the important role of the individual trainee-teacher relationship are still emphasized. General internists are the most appreciated teachers by the residents in internal medicine.

Teaching programs are regionally clustered. Theoretical study programs are developed covering all aspects of the 20 main subjects in internal medicine. Emphasis is laid on physical examination as one of the most important professional tools (besides history taking) for internists.

Although evidence based medicine is undoubtedly important for clinical practice it is not a panacea for daily patient care. Multi center trials cover only part of internal medicine and are sometimes difficult to interpret. Meta analyses are not always conclusive. Departments of medicine in the university hospital should be aware of the danger of disintegration.

In the future the training of internists should become outcome based.

#### **3. Physical examination**

Training students in physical examination is insufficient. Teaching is not always uniform. Modern visualization techniques together with clinical epidemiology have shown that many of the clinical signs and symptoms have a low specificity and sensitivity if not placed in the appropriate context. The quality of the internist with respect to physical examination is of major importance for the relevance of his findings. The role of

problem-oriented physical examination versus general physical examination is discussed taking breast examination in women and digital rectal examination in the male as examples. Both have major shortcomings in detecting malignancies and positive or negative conclusions can often not be drawn. Before performing these examinations the possible consequences for the patient should be discussed.

#### **4. General internal medicine**

Worldwide consensus exists about the importance of the department of general internal medicine in university hospitals and of training general internists. The role of general internists in patient care, teaching students, interns and residents, research and management is emphasized. General internists can be “sub specialized” in those fields, which are not covered by the sub specialists and which are often not clearly defined.

The training director for internal medicine should be general internist with broad interest in many if not all disciplines of internal medicine.

Departments of general internal medicine must have their own research programs to give them the same respect as the subspecialty departments and to attract bright young people.

#### **5. Obesity and the Adipocyte**

Obesity is becoming a worldwide problem in developed and developing countries. Children and adolescents already become obese. Obesity is an independent risk factor for many diseases among which type 2 diabetes mellitus (DM) and cardiovascular disease. Visceral adiposity is the main risk factor for cardiovascular disease and type 2 DM. Free Fatty Acids released from the visceral adipocytes delivered to the liver might be the primary trigger for insulin resistance. Visceral adiposity is one of the constituents of the metabolic syndrome. Hyperlipoproteinemia, insulin resistance, hypertension, and fibrinolytic factors are the other constituents.

Adipocytes produce adipocytokines, among which: leptin, resistin, adiponectin, TNF $\alpha$  and others. Leptin plays a major role in the adipostat, giving the information about the energy stores to the hypothalamic arcuate nucleus. Leptin inhibits food intake and increases energy expenditure. Adiponectin ameliorates insulin resistance, while resistin and TNF $\alpha$  increase insulin resistance. The very low calorie diet (VLCD) proves to be an effective therapy for obese type 2 DM, even if insulin treatment has already been installed.

#### **6. Antidiuretic hormone and water metabolism**

Diabetes insipidus (DI) is either the result from absence of antidiuretic hormone (ADH) or from a renal tubular defect resulting in resistance against ADH.

Congenital neurohypophysial DI is characterized by a genetic defect in the production of ADH. Several defects have been described in ADH itself and even more so in neurophysin 2 which is part of the prohormone.

In the membrane receptors for ADH in the collecting tubular cells in the kidney sever-

al polymorfisms have been found which make these receptors inactive. Water channels, so-called aquaporines, which are also subject to several genetic defects, facilitate water movement across the collecting tubular cells. Inherited nephrogenic DI is either the result of a genetic defect of the membrane receptor for ADH or of the aquaporine. Chlorpropamide has been proven to be a partial agonist and antagonist of the collecting tubular ADH receptor.

Receptor blocking agents, competing with ADH have been developed to increase water diuresis.

### **Words of gratitude**

My parents, my tutors, my fellow internists in Amsterdam, Arnhem and Leiden, the department of general medicine, the division of internal medicine, the board of directors of the LUMC, my wife, children and grandchildren are thanked for their role in my (professional) life.

## Literatuur

01. Wright SM, Kern DE, Kolodner K, Howard DM and FL Brancati. Attributes of excellent attending-physician role models. *New Eng J Med* 1998;339:1986-93.
02. Reilly BM. Physical examination in the care of medical inpatients: an observational study. *Lancet* 2003;362:1100-05.
03. Saver JL and M Kalafut. Combination therapies and the theoretical limits of evidence based medicine. *Neuroepidemiology* 2001;20:57-64.
04. Hampton JR. Evidence-based medicine, opinion-based medicine, and real-world medicine. *Persp Biol Med* 2002;45:549-68.
05. Dickinson TA and CP Clayton. The future of fellowship education in internal medicine. *Am J Med* 2004; 116:720-723.
06. Goroll AH, Sirio C, Duffie FD, LeBlond RF, Alguire P, Blackwell ThA, Rodak WE and Th Nasca. A new model for accreditation of residency programs in internal medicine. *Ann Intern Med* 2004; 140:902-909.
07. Babu AN, Kymes SM and SM Carpenter Fryer. Eponyms and the diagnosis of aortic regurgitation: what says the evidence? *Ann Intern Med* 2003;138:736-742.
08. Laar A van 't. Why is the measurement of jugular venous pressure discredited? *Neth J Med* 2003;61:268-272.
09. Wiese J. The abdominojugular reflux sign. *Am J Med* 2000;109:59-61.
10. Badgett RG, Lucey CR and CD Mulrow. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA* 1997;277:1712-1719.
11. Vos PJE en CLA van Herwaarden. Fysische diagnostiek – percussie van de thorax. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1812-1815.
12. Levi M, Schreuder MCJ en W Hart. Fysische diagnostiek – percussie en palpatie van de lever. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:835-838.
13. Naylor CD. Physical examination of the liver. *JAMA* 1994;271:1859-1865.
14. Schipper HG en MH Godfried. Fysische diagnostiek - ascites. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:260-264.
15. Attenhofer Jost CH, Turina J, Mayer K, Seifert B, Amann FW, Buechi M, Facchini M, Brunner-La Rocca HP and R Jenni. Echocardiography in the evaluation of systolic murmurs of unknown cause. *Am J Med* 2000;108:614-620.
16. Weitz HH and S Mangione. In defense of the stethoscope and the bedside. *Am J Med* 2000;108:669-671.
17. Levi M, Hart W en DA Legemate. Fysische diagnostiek – perifeer arterieel vaatlijden. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:902-905.
18. Levi M, Hart W en HR Büller. Fysische diagnostiek – het teken van Homans. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1861-1863.
19. Levi M, Hart W en W Wieling. Fysische diagnostiek – pulsus paradoxus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2045-2048.
20. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, Boyko EJ, Takasugi J, Peugeot RL and CL Davis. Diagnosing pneumonia by physical examination. *Arch Intern Med* 1999;159:1082-1087.

21. Madan AK, Aliabadi-Wahle S, Babbo AM, Posner M, and DJ Beech. Education of medical students in clinical breast examination during surgical clerkship. *Am J Surgery* 2002;184:637-641.
22. Dugoff L, Everett MR, Vontver L and GE Barley. Evaluation of pelvic and breast examination skills of interns in obstetrics and gynecology and internal medicine. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:655-8.
23. Freund KM. Rationale and technique of clinical breast examination. *Medscape Gen Med* 2000;2.
24. Mitra I, Baum M, Thornton H and J Houghton. Is clinical breast examination an acceptable alternative to mammographic screening? *BMJ* 2000;321:1071-73.
25. Kösters JP and PC Götzsche. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Lib* 2004;Issue 1.
26. Akhtar AJ, Moran D, Ganesan K, Akanno J, Tran T, Wu R, Alamy M and VS Kaushik. Safety and efficacy of digital rectal examination in patients with acute myocardial infarction. *Am J Gastroentero* 2000;95:1463-1465.
27. Popadiuk C, Pottle M, and V Curran. Teaching digital rectal examinations to medical students: An evaluation study of teaching methods. *Acad Med* 2002;77:1140-1146.
28. Mistry K and G Cable. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract* 2003;16:95-101.
29. Hoogendam A, Buntinx F and HCW de Vet. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Family Practice* 1999;16:621-626.
30. Johansson JE, Andren O, Andersson S-O, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A and H-O Adami. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-2719.
31. Coley CM, Barry MJ, Fleming C and AG Mulley. Part 1: Early detection of prostate cancer: Part I: Prior probability and effectiveness of tests. *Ann Intern Med* 1997;126:394-406.
32. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ and CA Coltman. Prevalence of prostate cancer among men with prostate specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. *New Eng J Med* 2004;350:2239-2246.
33. Bray GA, Davidson MB and EJ Drenick. Obesity: A serious symptom. *Ann Int Med* 1972;77:797-805.
34. Meinders AE and H Pijl. Very low calorie diets and recently developed anti-obesity drugs for treating overweight in non-insulin dependent diabetics. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16 Suppl 4:S35-9.
35. Koppeschaar HPF. Metabolic responses during modified fasting and refeeding. The role of thyroid hormone and of catecholamines [proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 1983.

36. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C and CW Heath. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.
37. National Task Force on the prevention and treatment of obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000;160:898-904.
38. Meinders AE and AJ Fogteloo. Overgewicht en obesitas, een advies van de Gezondheidsraad. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1847-51.
39. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:824-829.
40. Lafontan M and M Berlan. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharm Sciences* 2003;24:276-283.
41. Langendonk J. The influence of body fat distribution upon hormone kinetics and cardiovascular risk factors [proefschrift]. Leiden: Universiteit Leiden; 2000.
42. Buijs MM. Metabolic implications of reduced growth hormone availability in abdominal obesity [proefschrift]. Leiden: Universiteit Leiden; 2003.
43. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA Macdonald IA and SW Coppack. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes* 2003;27:875-888.
44. Bjørbaek C and BB Kahn. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:305-31.
45. Jazet IM, Pijl H and AE Meinders. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. *Neth J Med* 2003;61:194-212.
46. Toornvliet AC. Clinical determinants of weight loss in obese humans. Pharmacological and nutritional methods [proefschrift]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden; 1998.
47. Fogteloo AJ. Leptin and obesity [proefschrift]. Leiden: Universiteit Leiden; 2004.
48. Pijl H. Serotonin and food selection. Study in obese and bulimic humans [proefschrift]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden; 1994.
49. Tigue McKM, Harris R, Hemphill B, Lux L, Sutton S, Bunton AJ and KN Lohr. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2003;139:933-49.
50. Jazet IM, Pijl H, Frolich M, Romijn JA and AE Meinders. Two days of a very low calorie diet reduces endogenous glucose production in type 2 diabetic patients despite the withdrawal of blood glucose lowering therapy, including insulin. *Metabolism* (accepted for publication).
51. Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res* 2003;59(supl 1):42-54.
52. Morello JP and DG Bichet. Nephrogenic Diabetes Insipidus. *Annu Rev Physiol* 2001;63:607-30.
53. Meinders AE. Diabetes insipidus en chloorpropamide [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 1969.
54. Diabetes insipidus, neurohypophyseal type. Online Mendelian Inheritance in Man [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2004 [cited 2004 July 8]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?cmd=entry&id=125700>

55. Rittig S, Siggaard C, Ozata M, Yetkin I, Gregersen N, Pedersen EB and GL Robertson. Autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus due to substitution of histidine for tyrosine<sup>2</sup> in the vasopressin moiety of the hormone precursor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3351-3355.
56. Wolf MTF, Dötsch J, Metzler M, Holder M, Repp R, and W. Rascher. A new missense mutation of the vasopressin-neurophysin II gene in a family with neurohypophyseal diabetes insipidus. *Hum Res* 2003;60:143-147.
57. Rutishauser J, Kopp P, Gaskill MB, Kotlar TJ and GL Robertson. Clinical and molecular analysis of three families with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus associated with a novel and recurrent mutations in the vasopressin – neurophysin II gene. *Europ J Endocrinol* 2002;146:649-656.
58. Bosen WL, Sarubi JC, d'Alva CB, Friedman E, Faria D, De Marco L and B Wajchenberg. A signal peptide mutation of the arginine vasopressin gene in monozygotic twins. *Clin Endocrinol* 2003;58:108-112.
59. Bahnsen U, Oosting P, Swaab DF, Nahke P, Richter D and H Schmale. A missense mutation in the vasopressin-neurophysin precursor gene cosegregates with human autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *EMBO J* 1992;11:19-23.
60. Diabetes insipidus, nephrogenic, X-linked. Online Mendelian Inheritance in Man [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2004 [cited 2004 July 8]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=304800>.
61. Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WmB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, Engel A and S Nielsen. Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002;542.1:3-16.
62. Knoers NVAM en PMT Deen. Van gen naar ziekte; van vasopressine -V2-receptor en aquaporine 2 naar nefrogene diabetes insipidus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2402-2404.
63. Durr JA, Hensen J, Ehnis T and MS Blankenship. Chlorpropamide up regulates antidiuretic hormone receptors and unmasks constitutive receptor signaling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278:F7990-F808.
64. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF, Elkayam U, Barbagelata A, Ghali JK, Benza RL, McGrew FA, Klapholz M, Ouyang J and C Orlandi. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure. *JAMA* 2004;291:1963-1971.

