

**DE ARTS-ONDERZOEKER:
*Op zoek naar een partner***

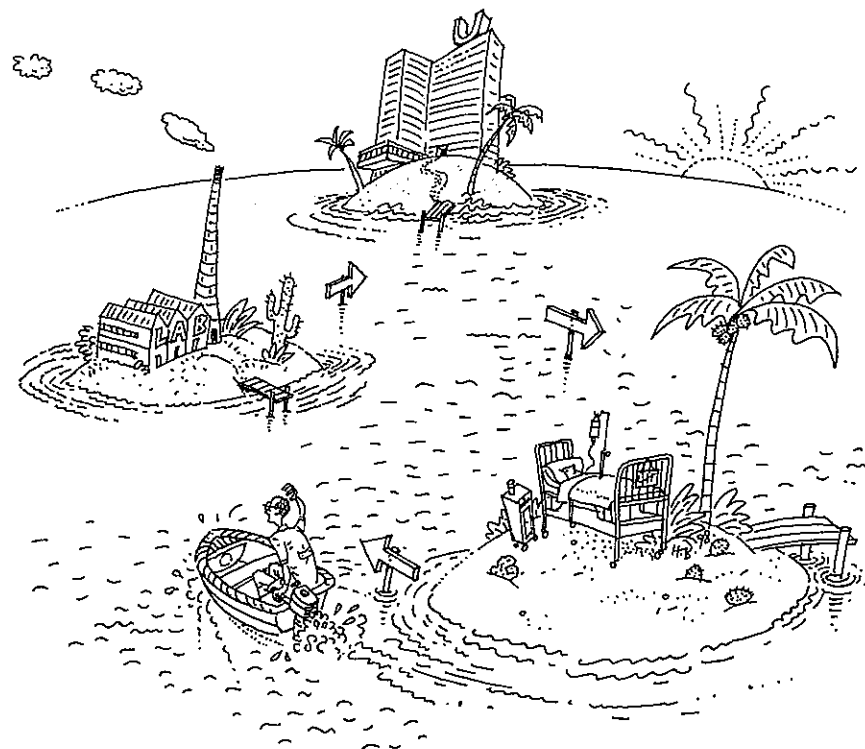
*Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
gewoon Hoogleraar Inwendige Geneeskunde,
in het bijzonder de Klinische Endocrinologie en Stofwisselingsziekten,
aan de Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
van de Erasmus Universiteit Rotterdam
op donderdag 17 december 1998 door*

H.A.P. Pols

Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders,

Het zijn moeilijke tijden voor de arts-onderzoeker in een academisch ziekenhuis. Enerzijds wordt deze onderzoeker geconfronteerd met een toenemende specialisatie binnen de medische wetenschap, waarbij het steeds moeilijker wordt de diversiteit aan onderzoeksmethoden en -technieken te overzien, laat staan er zelf voldoende ervaring mee op te doen. Anderzijds is er het probleem van de budgettering van zijn werkplaats 'het ziekenhuis' waardoor de armslag voor het verrichten van klinisch onderzoek wordt beperkt. Is de arts-onderzoeker vervolgens toch in staat zijn plaats binnen het onderzoek af te bakenen en voor zijn onderzoek ook in voldoende mate financiering te vinden, dan wordt hem of haar vanuit het onderwijsinstituut wel in ronde bewoordingen aangegeven dat onderzoek belangrijk is maar dat natuurlijk de inspanningen voor het onderwijs wel wat karig zijn en dat de onderwijstaak nadrukkelijker dient te worden ingevuld.

Als U deze eerste zinnen aanhoort zult u zich waarschijnlijk afvragen waarom iemand de plaats van arts-onderzoeker of klinisch hoogleraar nog ambieert. Voorts bekriipt u wellicht het gevoel dat deze oratie een zwaar depressieve ondertoon zal krijgen, waarbij de spreker vooral zal getuigen van zijn onmacht en verantwoordelijkheden vooral op het bord van anderen zal leggen. Welnu laat ik u geruststellen niets is minder waar. Het is nadrukkelijk mijn bedoeling het eerdere clichématige beeld van de 'arts-onderzoeker in nood' bij te stellen en u deelgenoot te maken van een positieve visie op zijn of haar rol als wetenschapper en docent. Dat hierbij de klinische endocrinologie het centrale thema vormt, zult u gezien mijn leeropdracht kunnen billijken.



De arts-onderzoeker

Het beeld van de arts-onderzoeker zoals geschetst door James Shannon, de grondlegger van het moderne 'National Institute of Health' in de Verenigde Staten van Amerika, spreekt ook heden ten dage nog tot de verbeelding. De arts-onderzoeker is een breed georiënteerde wetenschapper die nauw betrokken is bij het ontdekken van fundamentele biologische processen en zijn nieuw verworven inzichten direct toepast bij het genezen van ziekten (1). Dit ideaalbeeld is, als het al in de breedte heeft bestaan, in de afgelopen decennia duidelijk veranderd. In 1984 gaf Gordon Gill aan zijn bezorgdheid hierover uiting met het artikel 'The end of the Physician Scientist' (2). Vrij vertaald, was zijn conclusie dat getalenteerde arts-onderzoekers in toenemende mate vielen voor de verleidingen van de moleculaire biologie en het patiënt-georiënteerde onderzoek verlieten. Het vacuüm dat zij achterlieten, werd gevuld door onderzoekers

die een duidelijk grotere afstand bewaarden tot het fundamenteel onderzoek. Goldstein omschreef deze ontwikkeling treffend in de vorm van een klinisch syndroom; het *Paralysed Academic Investigators Disease Syndrome* ofwel *PAIDS* (3). Arts-onderzoekers met *PAIDS* zijn in feite onderzoekers die de brug tussen de kliniek en fundamenteel onderzoek niet meer zien, simpel omdat het hun aan een fundamenteel inzicht in biologische processen ontbreekt.

Ook basisonderzoekers valt het overigens soms moeilijk deze brug te vinden. De vraag is nu hoe we deze ontwikkeling het hoofd kunnen bieden en welke wegen moeten worden bewandeld om de brug tussen fundamenteel en klinisch onderzoek opnieuw te slaan en waar mogelijk ook te verbreden. Alvorens hierop mijn visie te geven, wil ik eerst ingaan op een aantal voorbeelden die het klinisch wetenschappelijk onderzoek binnen de Klinische Endocrinologie heeft opgeleverd, temeer omdat hierin een aantal lessen verborgen liggen.



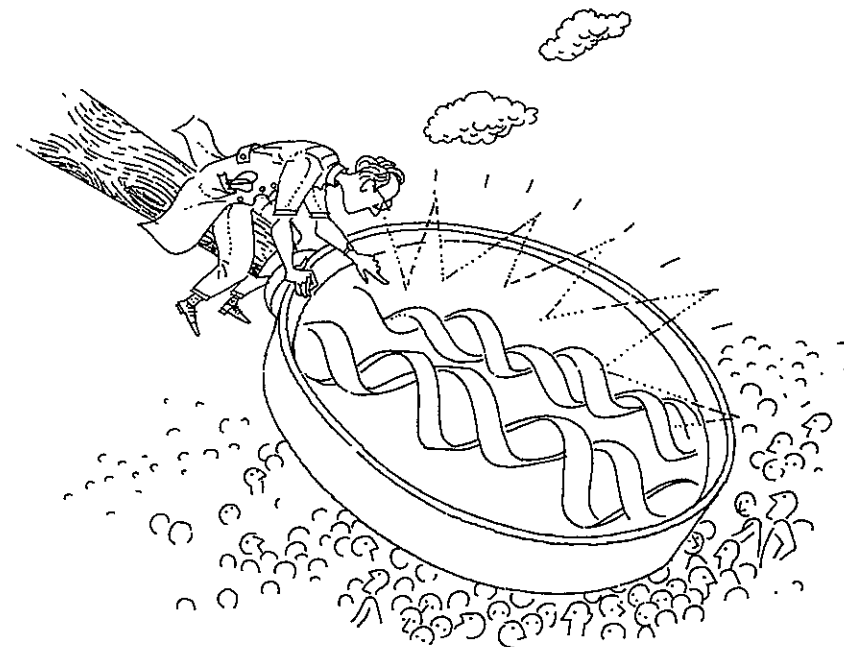
Allereerst het baanbrekende werk van Brown en Goldstein betreffende de receptor gemedieerde controle van de cholesterol synthese (4). Dit onderzoek werd in feite geïnitieerd door de bevindingen bij een meisje van 6 jaar met een homozygote vorm van familiale hypercholesterolaemie. Het klinisch beeld werd bepaald door de bekende cutane xanthomen en een ernstige vorm van coronairlijden. Vergelijking van het cholesterolmetabolisme in huidfibroblasten van dit meisje met het metabolisme in fibroblasten van gezonde personen vormde de belangrijke eerste stap in de ontdekking van de LDL-receptor. Dat het fundamenteel onderzoek in dit onderzoeksgebied vervolgens een grote vlucht heeft genomen doet niets af aan de vaststelling dat het bij de patiënt begon.

Een ander voorbeeld waarbij de nauwkeurige klinische waarneming uiteindelijk leidde tot een belangrijke doorbraak, komt voort uit het werk van Michel Thorner (5). Een patiënte met het Turner Syndroom presenteerde zich met een klassieke acromegalie, een beeld dat doorgaans gekenmerkt wordt door een hypofysetumor, die een verhoogde hoeveelheid groeihormoon produceert. In afwijking tot andere patiënten met acromegalie was er echter geen sprake van een duidelijk hypofyse-tumor, maar bleek er sprake van een hyperplastische hypofyse. Deze bevinding vormde voor Thorner de aanleiding om het bestaan te postuleren van een elders in het lichaam aanwezige tumor, die groeihormoon 'releasing factor' (GHRF) moest produceren en waarmee het beeld van een hyperplastische hypofyse zou kunnen worden verklaard. Nauwgezet aanvullend onderzoek toonde inderdaad een dergelijke tumor aan in de alvleesklier. In samenwerking met Vale zuiverde hij vervolgens het GHRF uit deze tumor, bepaalde de aminozuurvolgorde en kloneerde uiteindelijk het verantwoordelijke gen. Velen van u zullen het met mij eens zijn dat de genoemde voorbeelden duidelijk aangeven dat alleen de onderzoeker met een open oog voor het klinisch beeld en kennis van een aantal fundamentele regulatiemechanismen tot de genoemde indrukwekkende resultaten kan komen. Tevens geven ze duidelijk aan dat klinisch wetenschappelijk onderzoek niet altijd aan grote populaties patiënten hoeft te worden verricht om tot door-

braken te leiden. Toch is het de vraag of een dergelijke benadering altijd in voldoende mate soelaas biedt bij het verkrijgen van een beter inzicht in de pathogenese van ouderdomsziekten, zoals o.a. hart- en vaatziekten, osteoporose, osteoartrrose en dementie. Hierbij is er vanzelfsprekend niet aan te ontkomen om, naast het fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en het klinisch onderzoek, een derde sector van medisch onderzoek onder uw aandacht te brengen, namelijk de epidemiologie. Eén van de belangrijke kenmerken van de moderne epidemiologie, zoals omschreven in de oratie van de hooggeleerde Hofman, is het bestuderen van determinanten van ziekte (6). De ideeën over welke determinanten moeten worden bestudeerd, worden in toenemende mate bepaald door een nauwe samenwerking tussen de arts-onderzoeker enerzijds en de basiswetenschapper anderzijds. Ik prijs mij gelukkig hieraan als arts-onderzoeker ook een bijdrage te mogen leveren, door binnen het ERGO-onderzoek (7) van de afdeling Epidemiologie en Biostatistiek de verantwoording te dragen voor het onderdeel "endocriene determinanten van verouderingsziekten".

Een relatief nieuwe categorie van determinanten die binnen de epidemiologie worden onderzocht zijn de genetische determinanten, dat wil zeggen variaties in de DNA basepaarvolgorde van genen. Door de technische verworvenheid van het moleculair genetisch onderzoek enerzijds en de voortgang van het menselijk genoom project anderzijds, heeft de genetische epidemiologie in de afgelopen jaren een grote vlucht genomen. Ook binnen het veld van het osteoporose onderzoek is dat het geval geweest en zijn, ook door onze onderzoeksgroep, belangwekkende bevindingen gedaan. Dat dit onderzoek echter ook zijn beperkingen kent, wil ik u aan de hand van het volgende voorbeeld uit het osteoporose onderzoek illustreren.

Op basis van onderzoeken in families en bij tweelingen is het duidelijk geworden dat één van de belangrijkste determinanten van osteoporotische fracturen, de botmineraaldichtheid, voor 50-80% door genetische factoren wordt bepaald (8-10). Er is bij osteoporose echter geen sprake



van simpele Mendeliaanse overervingspatronen waarbij een verandering (mutatie) in één enkel gen leidt tot de ziekte, zoals bijvoorbeeld 'taai slijm ziekte' (cystic fibrosis). In dit laatste geval is het moleculair genetisch DNA onderzoek zeer belangrijk geweest om het ziektegen te isoleren waardoor verbeterde diagnostiek mogelijk is geworden in families en een beter inzicht werd verkregen in de moleculaire achtergrond van het ziekteproces. De situatie voor osteoporose is echter veel complexer en vertoont overeenkomsten met volksziekten als kanker, diabetes mellitus en hart- en vaataandoeningen. Hierbij geldt dat genetische variaties in meerdere genen tezamen bepalen of iemand osteoporose krijgt of niet en vaak is deze genetische predispositie ook nog eens afhankelijk van omgevingsfactoren. Men kan hierbij denken aan factoren zoals voeding (b.v. calcium inneming), lichaamsbeweging en blootstelling aan zonlicht (vitamine D) Eén van de methoden die thans worden gebruikt bij het bestuderen van de genetische achtergrond van osteoporose is de z.g. 'kandidaatgen'

benadering. In feite betreft het hier het onderzoek van variaties in genen waarvan bekend is dat zij betrokken zijn bij de calcium- en botstofwisseling. Deze benadering werd binnen het osteoporose onderzoek voor het eerst op grote schaal toegepast door de groep van John Eisman uit Sydney, Australië. Deze groep analyseerde de DNA volgorde van het vitamine D receptor (VDR) gen en vond enkele vaak voorkomende variaties in deze volgorde, z.g. polymorfismen. Van deze polymorfismen was echter niet bekend wat voor gevolgen zij hebben voor het functioneren van het vitamine D receptor eiwit. Vandaar dat ze ook wel als 'anonieme polymorfismen' worden aangeduid. Eén van de polymorfismen, het Bsm polymorfisme, werd vervolgens gebruikt in epidemiologische associatie studies. Allereerst toonde de Australische groep aan dat dit polymorfisme van het VDR gen gerelateerd was met het circulerende niveau van het botspecifieke eiwit osteocalcine, een merker van de botombouwactiviteit (11).

Vervolgens werd in een groot populatieonderzoek van oudere vrouwen aangetoond dat hetzelfde polymorfisme ook geassocieerd was met verschillen in de botmineraaldichtheid (12). Deze bevindingen werden met groot enthousiasme ontvangen en resulteerden vervolgens in een groot aantal publicaties die poogden deze bevindingen te bevestigen.

Sommige studies vonden inderdaad een zelfde effect, maar andere studies niet. Een recente meta-analyse (13), waarbij een groot aantal onderzoeken tezamen werd geanalyseerd, concludeerde dat er slechts sprake was van een gering effect, hetgeen overeenkwam met onze eigen resultaten uit het grootste onderzoek tot nu toe op dit gebied (14).

Wat zijn nu de lessen die we hieruit kunnen trekken?

Allereerst is het duidelijk dat we voorzichtig moeten zijn met de interpretatie van associatie studies gebaseerd op anonieme polymorfismen.

Er dient meer aandacht te worden besteed aan de functionele consequenties van polymorfismen, alvorens zij in populaties worden getest. Hoewel deze aanpak meer moleculair genetisch en celbiologisch onderzoek zal vergen, kan hiermee een aantal mogelijke beperkingen worden voorkomen in de interpretatie van gegevens uit associatiestudies. In dit verband

is het ook goed ons te realiseren dat er meer dan één polymorfisme in een gen kan voorkomen. Gemiddeld gesproken is dat er één per 1000 baseparen. Zo zijn er in het VDR gen inmiddels 16 polymorfismen gevonden, waarvan sommige wel een effect zullen hebben maar andere niet.

Zo vergeleken wij recent het effect van vitamine D op de proliferatie van witte bloedcellen afkomstig van personen uit het ERGO-cohort (15).

In deze bloedcellen werden ook de VDR genotypen vastgesteld van een tweetal polymorfismen in het VDR gen: het eerder genoemde Bsm polymorfisme en een polymorfisme in het coderend gedeelte van de VDR gen, het z.g. Fok polymorfisme. Als we nu de remming van de proliferatie door vitamine D vergelijken voor beide polymorfismen dan vinden we voor het Fok polymorfisme een duidelijk effect, terwijl geen verschillen werden gevonden voor het Bsm polymorfisme. Deze gegevens geven aan dat niet altijd transfectie experimenten noodzakelijk zijn om de biologische respons gekoppeld aan variaties in een transcriptie factor, in dit geval de VDR, op cellulair niveau te bestuderen. Voorts leveren ze de eerste aanwijzing voor een functionele betekenis van het Fok polymorfisme.

Een tweede kanttekening die we moeten maken bij polymorfisme studies is dat ze geenszins functionele consequenties behoeven te representeren voor het gen waarin ze zijn gelegen. Het is zeer wel mogelijk dat er sprake is van zogenaamd 'linkage disequilibrium', waarbij het functionele polymorfisme gelegen is in een nabij gelegen gen. Ook in ons eigen onderzoek zijn we op een dergelijke situatie gestuit toen we de relatie tussen osteoporose en osteoarthrose verder onderzochten voor genetische determinanten (16). In de nabijheid van het VDR gen is namelijk het collageen type 2 gen gelokaliseerd. Dit gen codeert voor het collageen van gewrichtskraakbeen. Als we dit gegeven nu koppelen aan de klinische observatie dat osteoarthrose gepaard gaat met een verhoogde botmineraaldichtheid, dan ligt het voor de hand ook de associatie tussen het VDR polymorfisme en osteoarthrose te bestuderen. Welnu, het ERGO-onderzoek bood ons deze gelegenheid, waarvan we dankbaar gebruik hebben gemaakt. In tegenstelling tot de zwakke relatie die wij vonden tussen

allelische variaties van het VDR gen en botmineraaldichtheid, vonden we nu een duidelijk significante associatie met de ernst van radiografische osteoarthrose ter hoogte van de knie (17), een bevinding die inmiddels door verschillende andere onderzoeksgroepen wereldwijd is bevestigd (18). Keken we in iets groter detail welk aspect van de arthrose deze relatie hielp ontstaan, dan zagen we dat het met name de osteophytose was die afhankelijk was van het VDR genotype. Bij verdere analyse bleek voorts dat een polymorfisme van het collageen type 2 gen geassocieerd was met vernauwing van de gewrichtspleet (19,20). Ook het biologisch inzicht kreeg nu een kans, gezien het feit dat gewrichtspleetvernauwing gedacht wordt een gevolg te zijn van een verlies aan kraakbeen (collageen type 2), terwijl osteophytose omschreven kan worden als een ontspoorde groei van botcellen. Als we deze gegevens vervolgens leggen naast de waarneming in de Framingham studie, waar een relatie werd gevonden tussen circulerende vitamine D spiegels en osteoarthrose (21), dan ontspint zich hier een beeld waarbij de hoogte van de vitamine D spiegel en variaties in het VDR gen een rol lijken te spelen in de pathogenese van osteoarthrose. Maar ook hier worden we natuurlijk in de uiteindelijke conclusie beperkt, doordat een feitelijk inzicht in de functionele betekenis van het bestudeerde VDR gen polymorfisme ontbreekt. Wel illustreert dit onderzoek het belang van omgevingsfactoren. In dit geval de vitamine D spiegel van het bloed die deels door de blootstelling aan zonlicht wordt bepaald. Onze groep is dan ook verheugd dit onderzoek te kunnen vervolgen en verdiepen in het kader van het NWO programma 'Gen-omgevingsinteracties'.

Een laatste opmerking die ik met betrekking tot de kandidaatgen benadering wil maken is de keuze van het eindpunt. Hierbij werd in de eerder genoemde osteoporose studies gekozen voor het eindpunt botmineraaldichtheid. Welnu, indien we in onze associatie studies niet botmineraaldichtheid, maar het voor osteoporose klinisch meer relevante eindpunt fracturen nemen, dan vinden we wel een significante relatie tussen VDR genotypen en osteoporotische fracturen (22). Mocht dit gegeven ook in

andere populaties worden gevonden dan zou dit weleens kunnen betekenen dat we lange tijd een fout eindpunt hebben gebruikt voor onze associatiestudies van osteoporose met betrekking tot VDR gen polymorfismen.

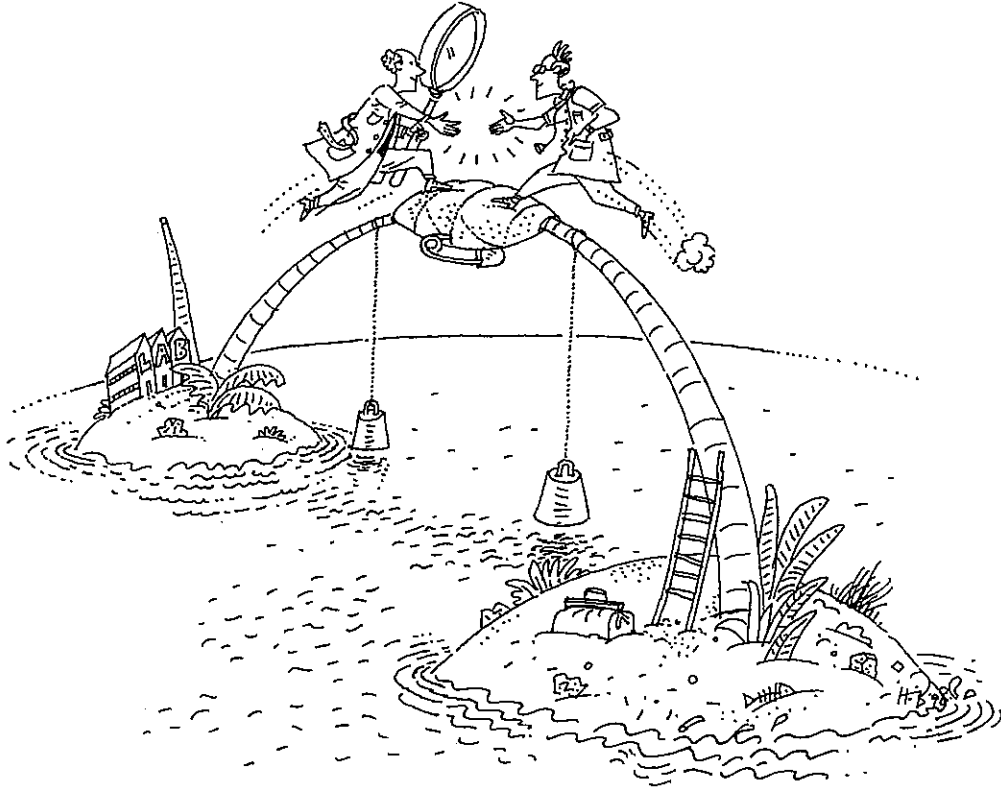
Geachte toehoorders,

Ik hoop met deze kritische kijk op onze eigen gegevens te hebben geïllustreerd dat de kandidaatgen benadering niet alleen te vergelijken is met het zoeken naar een naald in de hooiberg, maar dat hierbij ook nog het probleem bestaat in welke hooiberg moet worden gezocht. Daarom is het zo van belang de functionele betekenis van een anoniem polymorfisme, de spreekwoordelijke naald, in kaart te brengen alvorens vergaande uitspraken te doen aan de hand van associaties met verschillende eindpunten (de hooibergen).

Voorts ligt de conclusie voor de hand om naast de kandidaatgen benadering ook te starten met een gestructureerde zoektocht langs het menselijk genoom om op deze wijze de genen te identificeren van de complexe aandoening osteoporose. In samenwerking met onderzoeksgroepen in het buitenland hebben wij deze benadering reeds ter hand genomen met als uiteindelijk doel te bepalen welke de belangrijkste osteoporose-genen zijn.

Laten we nu terugkeren naar de reden waarom ik deze voorbeelden heb gegeven. Met andere woorden de vraag: wat zijn de lessen die we uit deze voorbeelden van patiënt-georiënteerd tot genetische epidemiologisch onderzoek kunnen trekken voor de plaats van de klinisch onderzoeker?

De eerste les ligt natuurlijk voor de hand. Het is bijna onmogelijk om als arts-onderzoeker zonder partner klinisch wetenschappelijk onderzoek te verrichten. Ik doel hier niet op grote structuren zoals onderzoeksscholen, maar meer op de intensieve interactie tussen wetenschappers rondom een afgebakend onderwerp. Zo had de arts Thorner de biochemicus Vale



nodig om het GHRF te kunnen isoleren en uiteindelijk het gen te kunnen kloneren. Zo is het ook met het genetisch epidemiologisch onderzoek naar osteoporose. Zonder de nauwe samenwerking met de bioloog van Leeuwen, de moleculair geneticus Uitterlinden en de epidemiologen Burger, van Daele en Weel was dit onderzoek nooit van de grond gekomen en was er nu geen sprake van een onderzoeksprogramma naar de functionele betekenis van VDR polymorfismen.

Een tweede belangrijk les is dat de samenwerking plaatsvindt op basis van gelijkheid, waarbij iedere partner openstaat voor de expertise van de ander en daar ook van wil leren. Alleen op deze wijze kunnen we tot originele onderzoeksvraagstellingen komen, waarbij niet alleen het korte termijn succes wordt nagejaagd, zoals helaas nog steeds het geval is bij het onderzoek van anonieme polymorfismen, maar daadwerkelijk een poging

wordt gedaan biologische mechanismen te ontrafelen. Dit betekent dus ook dat basiswetenschappers nadrukkelijk de mogelijkheid moeten behouden om fundamentele biologische processen te bestuderen. Het enige waar ik voor pleit is dat ze zich binnen een medische faculteit openstellen voor het nadrukkelijker verkennen van de raakvlakken met de kliniek. In dit verband wil ik ook graag de woorden van de oprichter van deze faculteit, Querido, in herinnering roepen: *het wetenschapsgebied van de geneeskunde is in tegenstelling tot andere wetenschapsgebieden niet vrijblijvend. De zieke mens behoort steeds een rol te spelen binnen het onderzoek* (23).

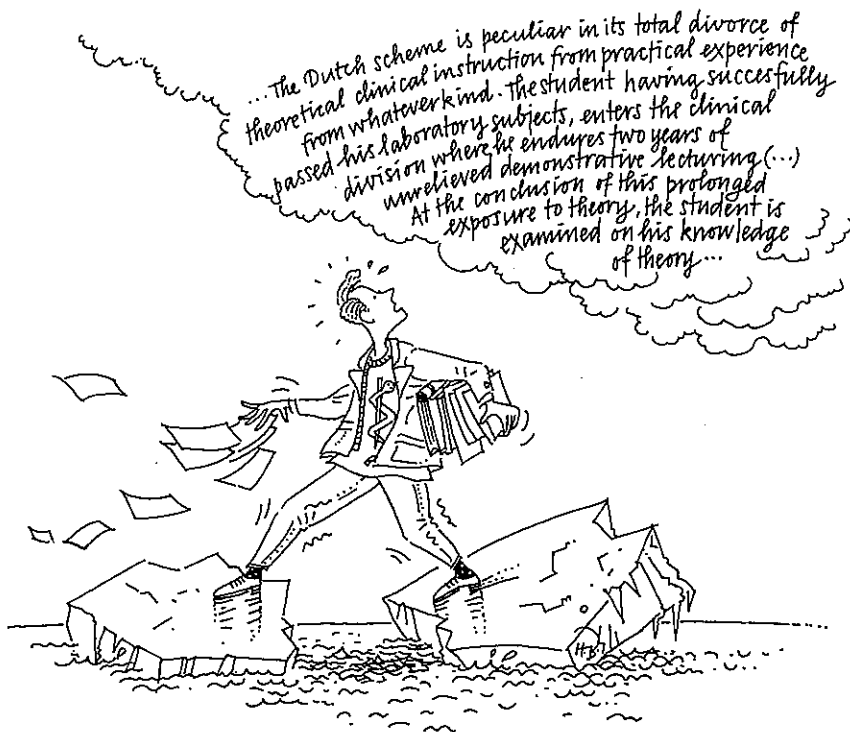
De derde les heeft te maken met de infrastructuur waarin men samenwerkt. Zo is de diaspora van laboratoria binnen ons instituut een aanzienlijke belemmering voor een goede interactie tussen onderzoekers. Laten we het maar in gewoon Nederlands zeggen: als men niet gezamenlijk koffie kan drinken, heeft dit ook consequenties voor de interactie tussen onderzoekers. Gezien de snel groeiende mogelijkheden van de moleculaire technologie dient mijns inziens ook zo snel mogelijk gestart te worden met het opzetten van een moleculair genetische 'business unit' om het klinisch onderzoek te ondersteunen. Klinisch onderzoekers in opleiding (AGIKO's) kunnen in een dergelijke 'unit' ook ervaring opdoen in de moleculaire biologie en genetica. Mijn credo is dus dat niet iedere klinische afdeling zijn eigen moleculair biologische infrastructuur moet opzetten. Dit beperkt de kruisbestuiving tussen onderzoekers, los van het feit dat de benodigde investeringen om werkelijk de top te bereiken, ontoereikend zullen zijn. Men hoeft ook niet angstig te zijn de eigen identiteit te verliezen, want binnen een netwerkstructuur kan de zelfstandigheid van de verschillende onderzoeksgroepen binnen een dergelijke 'unit' in voldoende mate worden gegarandeerd. Blijven we kiezen voor groei binnen onze eigen bestaande laboratoria dan lopen we uiteindelijk de kans dat het klinisch onderzoek met een meer fundamenteel biologische benadering zal versralen en geheel buiten de klinische setting zal plaatsvinden. Dit kan natuurlijk een keuze zijn, maar of dit uiteindelijk

ook het bestaan van een brede medische opleiding met nadruk op de integratie tussen fundamentele en klinische vakken ten goede komt is voor mij nadrukkelijk de vraag.

Geachte toehoorders en in het bijzonder geachte studenten,

met het uitspreken van het woord medische opleiding ben ik gekomen bij het tweede deel van deze openbare les, het onderwijs.

De vraag die ik hierbij nadrukkelijk centraal wil stellen is 'hoe leiden we artsen op, die kritisch de uitkomsten van klinisch wetenschappelijk onderzoek kunnen lezen en toepassen in de praktijk' of in meer overdrachtelijke zin 'hoe activeren we de hiervoor aanwezige genen'?



Het onderwijs

Binnen het medisch onderwijs is sinds het begin van de jaren tachtig het woord 'integratie' tussen basisvakken en kliniek een sleutelbegrip. Door de groeiende specialisatie van de medische wetenschap en het slinkend vermogen tot generalisatie, is de roep om geïntegreerd onderwijs dan ook goed te begrijpen. Het is in feite verwonderlijk dat we hier zolang aan voorbij zijn gegaan. Reeds in 1925 werd door de Amerikaanse onderzoeker Flexner een vergelijkend onderzoek gepubliceerd over het medisch onderwijs in Europa en Amerika (24). Over de Nederlandse situatie schreef hij het volgende: *The Dutch scheme is peculiar in its total divorce of theoretical clinical instruction from practical experience from whatever kind. The student having successfully passed his laboratory subjects, enters the clinical division where he endures two years of unrelieved demonstrative lecturing (...). At the conclusion of this prolonged exposure to theory, the student is examined on his knowledge of theory.*

Toen in 1966 de Medische Faculteit Rotterdam van start ging leek deze observatie van Flexner niet het belangrijkste vertrekpunt bij het ontwikkelen van het onderwijssysteem. Toch zouden we Querido tekort doen door te concluderen dat het toen door hem geïntroduceerde curriculum geen integratie heeft willen nastreven. Echter, de belangrijke punten zoals opbouw van de studie vanuit basisvakken, veel practica tijdens de doctoraalfase, een wetenschappelijke stage en het ontwikkelen van het probleemoplossend vermogen van studenten, waren niet zozeer gefundeerd op een onderwijskundige visie maar het curriculum leek veeleer geïnspireerd door de wens arts-onderzoekers op te leiden. Misschien is het daarom dat ik als leerling van deze opleiding vandaag mijn passie voor het klinisch wetenschappelijk onderzoek heb trachten te verwoorden. Ook bij de elkaar opvolgende herzieningen van het curriculum bleef de schoen wringen, ondanks het invoeren van geïntegreerd thematisch blokonderwijs. Het grote probleem was en is dat opbouw in thematische blokken wel suggereert dat er sprake is van integratie, maar dat de praktijk leert dat deze blokken helaas maar al te vaak slechts een rooster-

technisch gegeven zijn, zonder dat er werkelijk sprake is van afstemming tussen de vakken binnen een blok. Vandaar dat we nu, anno 1998, wederom worden geconfronteerd met een herziening van het curriculum, waarin vanaf het begin een integratie van preklinische- en klinische vakken wordt nagestreefd, de klinische training in patiënt gebonden problemen als een rode draad door het curriculum zal lopen, de methodiek van wetenschappelijke probleemanalyse een vooraanstaande plaats moet innemen en, de onderwijsvorm gericht zal zijn op het stimuleren van zelfstudie (25). Velen van u zullen deze uitgangspunten wellicht al kennen en mogelijk ook onderschrijven. Laat ik trachten een en ander van commentaar te voorzien, waarbij ik mij zal beperken tot de doctoraal fase. Allereerst zijn er natuurlijk bezwaren op te noemen en ik wil deze zeker niet uit de weg gaan. Het probleem dat namelijk levensgroot op ons afkomt, is de vraag hoe we alle geledingen in onze faculteit kunnen mobiliseren om van deze herziening een werkelijk succes te maken. Het vraagt namelijk een geweldige inzet, waarbij docenten veel tijd kwijt zullen zijn met overleg over een bepaald thema, het samenstellen van zelfstudieopdrachten en het uitvoeren van het gezamenlijk onderwijs. Voorts dreigt voor de vakken met een beperkte bijdrage aan het curriculum dat ze in deze geïntegreerde aanpak hun identiteit verliezen. Kortom, hoe creëren we een draagvlak voor weer een herziening van het curriculum?

Wel, allereerst zullen we het er snel over eens zijn dat onze studenten recht hebben op, of beter gezegd, recht houden op goed onderwijs. Belangrijker is echter het ontwikkelen van een visie op de methoden van onderwijs. Hierin zijn we in Rotterdam nooit echt sterk geweest. Dit komt ongetwijfeld door onze primaire oriëntatie op de wetenschap, waarvan we in een groot aantal contacturen met onze studenten willen getuigen. In onvoldoende mate hebben we ons afgevraagd wat het rendement is van al deze ongetwijfeld oprechte inspanningen. Zijn onze studenten wel in staat deze kennis te integreren in bijvoorbeeld 'klinisch redeneren' en worden ze wel in voldoende mate uitgedaagd om werkelijk te studeren? Met andere woorden spreken we onze student nog in voldoende mate aan

op zijn of haar nieuwsgierigheid of blijven we haken in de overdracht van kennis, zonder dat de verbinding tussen fundamenteel en klinisch onderzoek in voldoende mate wordt gelegd. Ook in het rapport van de recente visitatie worden we herinnerd aan dit zwakke punt uit ons curriculum. (26). Laten we dit overigens niet als een verwijt voelen, maar eerder als een review van een in principe goed manuscript waarbij de reviewer de intentie heeft ons in een 'constructive spirit' van commentaar te voorzien. Laten we daarom niet langer dralen en in navolging van o.a. Nijmegen het aantal contacturen met onze studenten drastisch verminderen en de student in toenemende mate zelf verantwoordelijk maken voor zijn eigen leeractiviteiten. Laten we hierbij ook niet vergeten dat deze visie ook in de tweede fase van het VWO reeds wordt geïmplementeerd.

Aan de hand van gestructureerde zelfstudieopdrachten kan niet alleen kennis worden verworven, maar kunnen ook causale ketens die ten grondslag liggen aan ziekten worden geïllustreerd en geoefend. Onze rol als docent zal met name liggen in het ontwikkelen van deze zelfstudieopdrachten. Bij het ontwikkelen van de opdrachten kunnen we waarschijnlijk dankbaar gebruik maken van de in de onderzoeksscholen reeds bestaande samenwerkingsverbanden tussen fundamenteel wetenschappelijk onderzoekers en klinici. Het blijft natuurlijk een grote inspanning, maar wel één met een grote uitdaging, waarbij de samenwerking in de wetenschap nu ook in het onderwijs kan worden uitgedragen. Het directe contact met de studenten kan worden beperkt, waarbij in hoorcolleges met name aandacht wordt besteed aan moeilijke punten en nieuwe ontwikkelingen in de medische wetenschap. Het heeft mijn nadrukkelijk voorkeur dat tijdens deze colleges de interactie tussen fundamenteel en klinisch onderzoek een centrale plaats inneemt. U ziet ook in dit concept een gezamenlijk optrekken van de natuurlijke partners; de basiswetenschapper en de clinicus. Op deze manier wordt het onderwijs waarschijnlijk niet alleen beter, maar wordt het voor de docenten ook aantrekkelijker om onderwijs te geven.

De tweede lijn van onderwijs betreft de training in patiënt-gebonden

problemen, waarbij niet het ziektebeeld, maar de klachten en symptomen van de patiënt centraal staan. Het betreft hier in feite een vaardigheidstraining, waarbij de eerder verworven kennis binnen de thematische blokken wordt gebruikt om het 'klinisch redeneren' te ontwikkelen. Het biedt ook de mogelijkheid om vakken zoals de klinische epidemiologie, beslis-kunde en farmacotherapie nadrukkelijk bij het patiënt-gericht onderwijs te betrekken. Ook binnen dit onderwijs staat de student centraal. Ze worden aan de hand van gestructureerde casus met nadruk uitgedaagd problemen zelf op te lossen. De rol van de docent verschuift hier naar die van consul-ent. Binnen dit onderwijs zal ook nadrukkelijk aandacht worden geschon-ken aan training in anamnese, lichamelijk onderzoek en attitude-aspecten. Voor de uitvoering zal een beroep worden gedaan op de inzet van klinici van alle specialismen, waarbij deze docenten niet zozeer op hun specialis-tische kennis, maar meer op hun basisvaardigheden als arts worden aangesproken.

Tenslotte de wetenschappelijk vorming van de medisch student.

Rotterdam heeft hier vanuit zijn traditie van biomedisch onderzoek altijd terecht veel tijd voor gereserveerd. Het biedt ook nadrukkelijk de moge-lijkheid om ons te onderscheiden van andere faculteiten. Ook hier is de brug tussen fundamenteel en klinisch onderzoek het centrale thema dat kan worden gehanteerd. Voorts dient het de student de mogelijkheid te bieden zich te profileren en te onderscheiden van medestudenten. Geef de studenten dus de mogelijkheid hun eerste ervaringen met onderzoek ook te publiceren. In dit verband heb ik reeds bij een andere gelegenheid de oprichting bepleit van een 'Erasmus Student Journal of Medicine'.

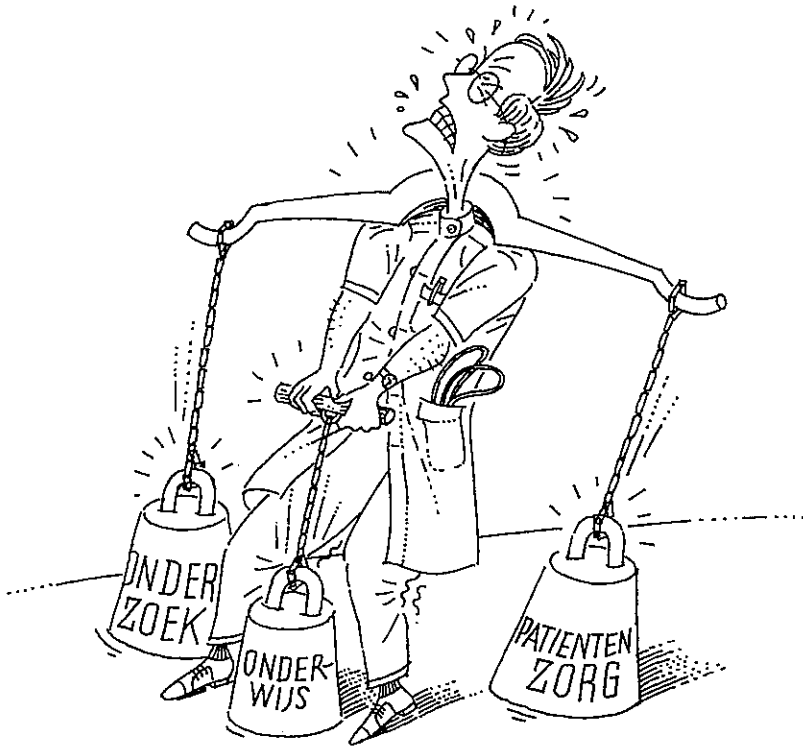
Door onderzoeksverslagen te schrijven in de vorm van een wetenschappe-lijk artikel, worden de studenten gedwongen beter na te denken over een goede vraagstelling, de methoden van onderzoek, het rangschikken van de resultaten en de interpretatie van de verkregen onderzoeksresultaten. Vervolgens worden de artikelen volgens het concept van 'peer review' binnen de faculteit beoordeeld en worden uiteindelijk de beste gepubli-ceerd in het 'Erasmus Student Journal of Medicine'. Met deze benadering

slaan we twee vliegen in één klap. De student kan zich onderscheiden en de begeleider weet dat hij middels het 'peer review' systeem door zijn collega's op de vingers wordt gekeken. Door het tijdschrift toe te sturen aan alle studenten van onze faculteit kunnen we het belang van biome-disch onderzoek ook nadrukkelijk onder hun aandacht brengen.

Een ander punt waarmee we ons binnen het keuze curriculum kunnen onderscheiden van andere faculteiten, is het ontwikkelen van program-ma's voor excellente studenten. Hiermee kunnen we in een vroeg stadium het talent mobiliseren dat in staat is later de brugfunctie te gaan vervullen tussen het klinisch onderzoek en de basiswetenschappen en/of de epide-miologie. In feite dus de opleiding van artsen die het klinisch wetenschap-pelijk onderzoek van de toekomst vorm zullen geven. Het belang van deze zogenaamde 'Master of Science' programma's is door de onderzoeks-scholen binnen onze faculteit reeds onderkend. Het programma van het NIHES loopt al en de eerste ervaringen lijken positief. De onderzoeks-school 'Molecular Medicine' is reeds vergevorderd met de ontwikkeling van het programma 'Molecular and Cellular Medicine'.

Geachte toehoorders,

Het zal u zijn opgevallen dat in mijn visie op de werkzaamheden van de arts-onderzoeker zijn of haar betrokkenheid bij onderwijs en onderzoek vloeiend in elkaar kunnen overlopen. Toch ontkomen we niet aan de con-clusie dat de combinatie van patiëntenzorg, onderzoek en onderwijs een zware is. Je kunt natuurlijk stellen dat er dan maar prioriteiten moeten worden gesteld, maar het einde van het lied is natuurlijk wel dat we nog steeds het gevoel hebben dat we door ziekenhuis en faculteit primair wor-den afgerekend op onze inzet binnen de patiëntenzorg en het onderzoek. Te vaak kom ik docenten tegen die mij toevertrouwen dat ze zijn overge-haald onderwijs te geven, omdat het maar weinig tijd kost. Wel, aan de hand van mijn beschrijving van de onderwijsvernieuwing zult u het onge-twijfeld met me eens zijn dat onderwijs niet iets is wat je er maar even bij

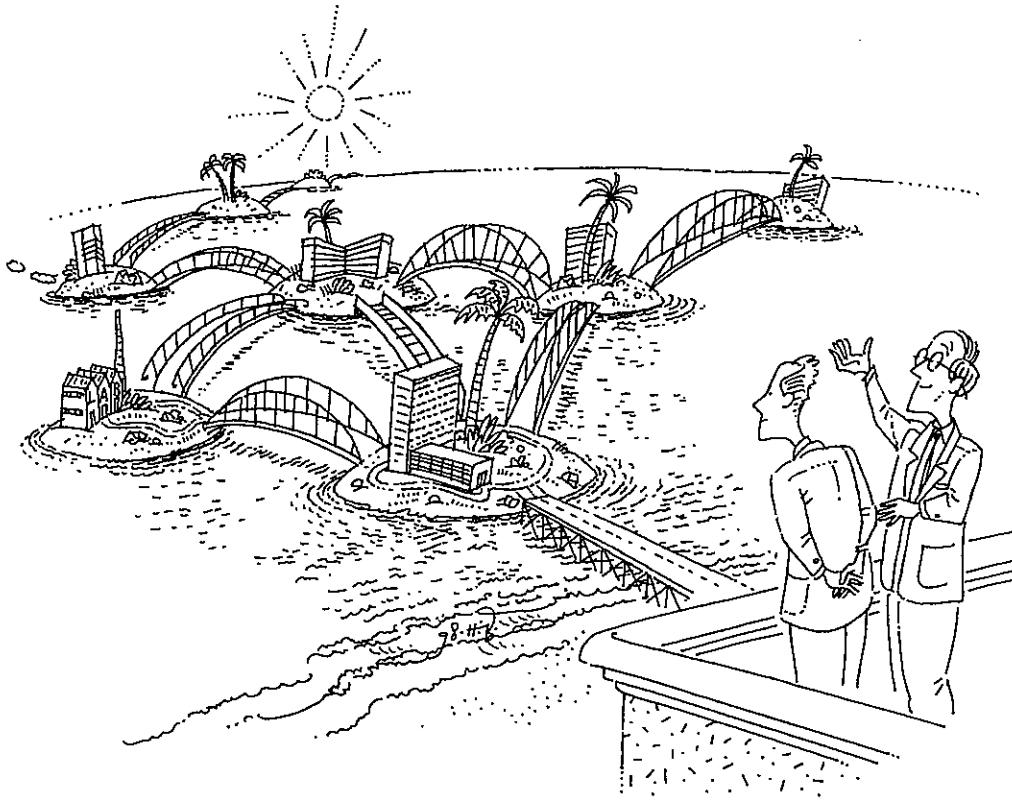


doet. We ontkomen er dan ook niet aan ons te bezinnen over de perspectieven die we aan docenten kunnen bieden. Als we dit niet doen dan zal het onderwijs het stiefkind worden, dat vooral afhankelijk is van de individuele gedrevenheid van een te beperkt aantal personen. Laten we daarom de herziening van ons curriculum ook gebruiken om ook na te denken over de positie van de docent. Natuurlijk, de inzet voor het onderwijs dient te worden beloond, maar dit bepaalt nog niet de kwaliteit. Daarvoor heb je mensen nodig die voor een periode van bijvoorbeeld 4-5 jaar hun verantwoordelijkheid nemen en zich primair concentreren op het onderwijs. Als ze hiernaast patiëntenzorg en/of onderzoek blijven doen is dat natuurlijk prima, maar het instituut waaronder ze ressorteren wordt primair afgerekend op de inzet voor het onderwijs. Na de periode van 4-5 jaar moet er dan de mogelijkheid zijn voor een 'sabbatical' waarin men de primaire aandacht weer kan verleggen naar bijvoorbeeld het onderzoek.

Een dergelijke benadering biedt ook de mogelijkheid dat het onderwijs fris blijft en steeds opnieuw van andere inzichten wordt voorzien. Begrijpt u me goed, dit is alleen maar een voorlopige gedachte, waarop natuurlijk vele varianten mogelijk zijn. De insteek blijft echter wel dat we het onderwijs de plaats geven die het verdient, namelijk naast het onderzoek en de patiëntenzorg en niet eronder. Onderwijs op een goed onderzoeksinstituut is het onderwijzen van de 'up to date scientific truth'. Hiervoor heb je zowel arts-onderzoekers als basiswetenschappers nodig met een grote ervaring in het onderzoek.

Geachte toehoorders,

Ik heb getracht in deze openbare les aan te geven dat samenwerking tussen arts-onderzoekers, basiswetenschappers en epidemiologen een belangrijke voorwaarde is om tot succesvol onderzoek te komen. Deze samenwerking behoeft echter niet beperkt te worden tot onderzoek, ook in het onderwijs moet hier, zoals geschetst, vruchtbaar gebruik van kunnen worden gemaakt. Laten we elkaar ook niet wijsmaken dat onze faculteit geen missie heeft, want vanaf de dagen van Querido is het credo 'from the bench to the patient' een prima uitgangspunt geweest voor zowel ons onderzoek als onderwijs. Samenwerking onder dit credo is natuurlijk niet vrijblijvend. We zullen ons moeten realiseren dat hieraan nadrukkelijk kwaliteitseisen worden gesteld. Geef daarom iedere groep die een dergelijk initiatief onderneemt vijf jaar de kans om het in te vullen. Mocht het initiatief dan niet op de rails staan dan is het wellicht beter om er mee te stoppen en het geld aan meer kansrijke initiatieven te besteden. Daarnaast blijft het belangrijk, ik heb dit reeds eerder gesteld, dat we blijven investeren in fundamenteel onderzoek. Het is dus niet zo dat alles geofferd behoeft te worden aan klinisch wetenschappelijk onderzoek. Wel dienen we te streven naar evenwicht, om de centrale missie 'from the bench to the patient' niet uit het oog te verliezen. Over de toekomst van de Klinische Endocrinologie kan veel worden gezegd.



Mijn keuze om het 'partnership' tussen de arts-onderzoeker en basiswetenschapper uitvoerig te bespreken nopen mij dit tot enkele woorden te beperken. Ongetwijfeld hebben we al een enerverend tijdperk achter ons, waarbij de ontwikkeling van geavanceerde methoden om hormonen te meten een belangrijke impuls hebben gevormd voor een veelheid aan endocrinologisch onderzoek. De tijd die voor ons ligt zal steeds meer worden bepaald door het toepassen van moleculair biologische en genetische technieken. Zo zal het mogelijk worden de achterliggende mechanismen te bestuderen die de interindividuele verschillen in gevoeligheid voor hormonen bepalen. Het fundamenteel onderzoek naar de structuur-functie relatie tussen hormonen en hun receptoren biedt ons ook een veelheid aan uitdagingen. De ontwikkeling van hormoon-analoga

met weefsel-specifieke eigenschappen, zoals bijvoorbeeld de 'Selective Estrogen Receptor Modulators' zijn hiervan een duidelijk voorbeeld. Ook de receptor 'imaging' technieken horen hierbij nadrukkelijk te worden genoemd.

Tenslotte ontkomen we er niet aan ons handelen als arts ook te toetsen in termen van effectiviteit. Ik verheug mij er dan ook op om de samenwerking met het Instituut voor 'Medical Technology Assessment' verder uit te bouwen. Het werk van Chris de Laet en Ben van Hout op het gebied van osteoporose is verfrissend en geeft duidelijk aan dat artsen zich nadrukkelijker dienen te beraden op de zin van hun handelen.

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte toehoorders,

Aan het einde van mijn oratie gekomen wil ik allereerst het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, het Bestuur van de Faculteit voor Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen en de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam dank zeggen voor het in mij gestelde vertrouwen, maar ook voor hun daadkracht om hun 'partnership' vorm te geven in het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam. Deze laatste ontwikkeling zal in de toekomst het dankwoord bij oraties ook aanzienlijk kunnen bekorten.

Jacques Lockefeer ontstak in Tilburg bij mij het vuur voor klinisch wetenschappelijk onderzoek waarna Jan Birkenhäger en Theo Visser mij vormden als wetenschapper. Jan, jij was vervolgens de gids die me gebracht heeft op de plaats waar ik vandaag sta. Je niet aflatende betrokkenheid en vriendschap zijn een kostbaar bezit. Steven Lamberts, jouw optimisme en wetenschappelijk inzicht maken dat op het oog onneembare barrières worden geslecht en scheppen het vertrouwen dat in 'partnership' met alle leden van je staf de toekomst van onze afdeling zal worden bepaald. Een speciale plaats in dit dankwoord is er voor Hans van Leeuwen. Vanaf 1988 werken we in grote harmonie samen en hebben we het onderzoek de vorm gegeven die het nu heeft. Jij bent de partner waarop ik

doelde in de titel van deze oratie. Ons 'partnership' gaat zelfs zo ver dat bij een recent congres in Berlijn niet mijn vrouw, maar mijn vriend van harte werd uitgenodigd om een kamer met mij te delen. Natuurlijk wil ik op deze plaats ook alle oude en nieuwe leden van onze groep bedanken, in het bijzonder André Uitterlinden voor zijn dagelijkse lessen in de moleculaire genetica en Chris de Laet voor het feit, dat je naast je nuchtere kijk op de wetenschap, alle Nederlandse vooroordelen over Belgen logenstraft. Toen ik 6 jaren geleden door Bert Hofman en Rick Grobbee werd gevraagd als 'principal investigator' toe te treden tot het 'management team' van het ERGO-onderzoek, wist ik niet dat epidemiologie zo leuk kon zijn. Het heeft niet alleen mijn wetenschappelijke horizon verbreed, maar is ook een belangrijke impuls geweest voor het verdere onderzoek van onze groep. In jullie dank ik alle mensen die het ERGO-onderzoek maken tot het succes dat het nu al jaren is.

De centrale commissie van het onderwijsinstituut vormt iedere donderdagmiddag de inspirerende omgeving om het onderwijs aan onze faculteit verder vorm te geven. Ted Splinter verdient als onderwijsdecaan niet alleen de steun van deze commissie, maar van alle geledingen in onze faculteit.

Daarnaast wil ik bedanken al diegenen, met wie ik in de loop der jaren heb mogen samenwerken, met de nadruk op de analisten, de biochemici, de secretaresses, de arts-assistenten, de verpleging en collegae van de afdeling Inwendige Geneeskunde III.

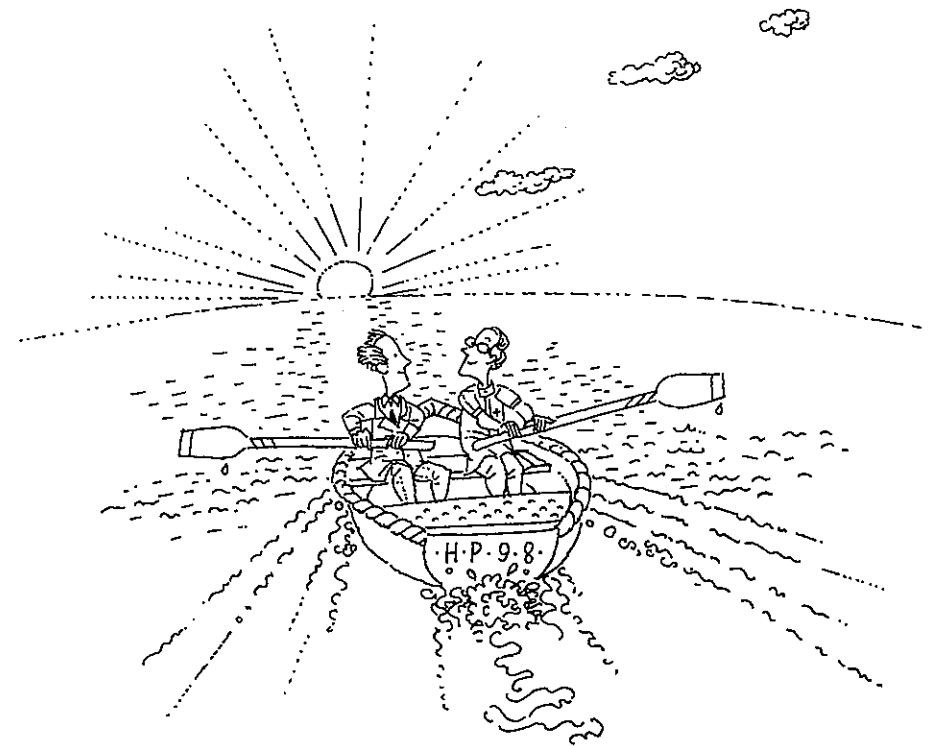
Lieve ouders, het feit dat jullie hier vandaag aanwezig kunnen zijn is een groot geschenk.

Lieve Lientje, David en Thomas, Over jullie liefde en geduld, jullie humor en jullie betrokkenheid zou ik een aparte oratie willen houden.

Jullie bescheidenheid maakt dat ik jullie hiermee geen plezier zou doen als dit in het openbaar zou plaatsvinden. Daarom heb ik een en ander maar aan het papier toevertrouwd, zodat jullie dit op een rustig moment kunnen lezen.

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte toehoorders,
Ik wil u hartelijk dankzeggen voor uw aandacht,

IK HEB GEZEGD



Referenties

- 1 - Goldstein JL, Brown MS. The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered - but still beloved. *J Clin Invest* 1997;99:2803-2812.
- 2 - Gill GN. The end of physician-scientist? *Am Scholar* 1984; 53:353-368.
- 3 - Goldstein JL. On the origin and prevention of PAIDS (Paralyzed Academic Investigator's Disease Syndrome). *J Clin Invest* 1986;78:848-854.
- 4 - Brown MS, Glodstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
- 5 - Thorner MO, Perryman MJ, Cronin AD, Rogel M, Draznin M, Johansen A, Vale W, Horvath E, Kovacs K. Somatotroph hyperplasia: succesful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumour secreting a growth hormone-releasing factor. *J Clin Invest* 1982;70:965-977.
- 6 - Hofman A. Over patiënten, populaties en de hippocratische geneeskunde. In: een kwart eeuw Hippocratische Epidemiologie (Eds Dr. H.A. Valkenburg, Dr. A. Hofman). Bunge;Utrecht:pp 27-41.
- 7 - Hofman A, Grobbee DE, Jong PTVM de , Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly. *Eur J Epidemiol* 1991;7:403-422.
- 8 - Smith DM, Nance WE, Kang WE, Christian JC, Johnston CC. Genetic factors in determining bone mass. *J Clin Invest* 1973;52:2800-2808.
- 9 - Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J Clin Invest* 1987;80:707-710.
- 10 - Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989;320:554-558.
- 11 - Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1992;89:6665-6669.
- 12 - Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-287.
- 13 - Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor alleles associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Min Res* 1996;11:1841-1849.
- 14 - Uitterlinden AG, Pols HAP, Burger H, Huang Q, Daele PLA van, Duijn CM van, Hofman A, Birkenhäger JC, Leeuwen JPTM van. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density: improved genetic resolution by direct haplotyping. *J Bone Miner Res* 1996;11:1241-1248.
- 15 - Colin EM, Weel AEAM, Uitterlinden AG, Buurman CJ, Birkenhäger JC, Pols HAP, Leeuwen JPTM van. Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultures peripheral blood mononuclear cells by 1,25-dihydroxyvitamin D. submitted for publication.
- 16 - Burger H, Daele PLA van, Odding E, Valkenburg HA, Hofman A, Grobbee DE, Schutte HE, Birkenhäger JC, Pols HAP. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. The Rotterdam Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:81-86.
- 17 - Uitterlinden AG, Burger H, Odding E, Duijn CM van, Hofman A, Birkenhäger JC, Leeuwen JPTM van, Pols HAP. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J Clin Invest* 1997;100:259-263.
- 18 - Keen RW, Hart DJ, Lannchburry JS, Spector TD. Association of early osteoarthritis at the knee with a Taq1 polymorphism of the vitamin D receptor gene. *Arthr Rheum* 1997;40:1444-1449.
- 19 - Uitterlinden AG, Huang Q, Pols HAP Leeuwen JPTM van.

- Population analysis of the collagen type II α 1 3' variable number of tandem repeat polymorphism by heteroduplex genotyping. *Electrophoresis* 1998;19:661-666.
- 20 - Uitterlinden AG, Burger H, Duijn CM van, Huang Q, Hofman A, Birkenhäger JC, Leeuwen JPTM van, Pols HAP. Adjacent genes, collagen type II α 1 and the vitamin D receptor, are associated with separate features of radiographic osteoarthritis at the knee. Submitted for publication.
- 21 - McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, Ruth D, Wilson PWF, Jacques P. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1996;125:353-359.
- 22 - Uitterlinden AG, Weel AEAM, Yue F, Burger H, Duijn CM van, Hofman A, Leeuwen JPTM van, Pols HAP. Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type 1 α 1 gene in determining susceptibility for osteoporotic fracture in postmenopausal women. Submitted for publication.
- 23 - Querido A. De 'discipline' geneeskunde en de nieuwe prioriteiten, weergegeven in het Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek 1985. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131:278-284.
- 24 - Bender W. Flexner over het medisch onderwijs in Europa. *Bull Medisch Onderwijs* 1992;11:52-55.
- 25 - De Erasmus-arts 2007. Een voorstel voor een nieuw curriculum. Faculteit der Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen EUR, 5 oktober 1998.
- 26 - Onderwijsvisite Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen. Utrecht: VSNU, 1997