

## **Vorm volgt functie**

Rede uitgesproken door

**Dr. P.C.W. Hogendoorn**

bij de aanvaarding van het ambt van  
hoogleraar Pathologie aan de  
Universiteit Leiden op 19 maart 1999.

In minimis latet natura

G.P. Plinius [23-79]

Mijnheer de rector magnificus,

Dames en heren bestuurderen van de universiteit en Leids Universitair Medisch Centrum, dames en heren van het wetenschappelijk personeel en ondersteunend- en beheerspersoneel, studenten en voorts gij allen die door uw aanwezigheid blijk geeft van uw belangstelling.

Toen in 1924 de Amerikaanse architect Sullivan zijn visie omtrent vormgeving formuleerde met de omschrijving: “form follows function” (Sullivan, 1924) ofwel: de vorm komt voort uit de functie verwoordde hij op kernachtige wijze de principes van bouw- en meubelkunst zoals die in Nederland al sinds het begin van deze eeuw te vinden waren in de ontwerpen van H.P. Berlage. Berlage riep op om bij de ontwikkeling van een stijl de natuur te bestuderen en de daaruit voortkomende wetmatigheden te gebruiken als voorbeeld. Gedurende het evolutieproces heeft de functionele aanpassing van het organisme ook de vormgeving ervan gedictieerd. Deze natuurlijke wetmatigheden leiden tot een functionele en logische indeling van vormgeving en esthetische rust. Dit komt overeen met een synthese tussen vorm als geheel en het detail; om met Hegel te spreken “Ein einheit in der vielheit”.

“Vorm volgt functie” geldt ook voor het morfologische fundament van de ziekteleer of pathologie, het onderwerp van mijn leeropdracht. Als centraal dogma geldt in dit verband dat de vorm, de morfologie van de cel of de architectuur van het weefsel, een weerspiegeling is van de celfunctie. Door de vorm van cellen en weefsels te bestuderen kunnen wij hun normale functie en stoornissen hiervan begrijpen. Stoornissen in de celfunctie zijn de basis van organische ziekten.

Wanneer wij nu deze basis voor het ontstaan van ziekten aanvaarden dan rijst onmiddellijk hierop de vraag: op welke wijze moeten wij dan naar het zieke weefsel en cellen kijken zodat wij kunnen waarnemen welke veranderingen in functie aanwezig zijn. Immers de manier waarop wij kijken bepaalt wat wij kunnen waarnemen. Anders gezegd: elke onderzoeksmethode wordt beperkt door de gebruikte middelen.

Een ondergewaardeerde wijze van waarnemen is die met het blote oog, wat we in de pathologie macroscopie noemen. Mijns inziens is dit onterecht. Macroscopisch onoordeelkundig bewerkte operatiepreparaten maken verder microscopisch, of - nog gedetailleerder - moleculair biologisch onderzoek voor een belangrijk deel, of soms zelfs geheel irrelevant. Bij uitstek geldt voor de macroscopie, dat waarnemingen een nauwe relatie onderhouden met bevindingen van het lichamelijk- of radiologisch onderzoek. Fysisch diagnostische bevindingen bij patiënten kunnen verklaard worden door de macroscopisch waar te nemen afwijkingen in preparaten, zowel verkregen bij een operatie als postmortaal. Daarom ben ik dan ook van mening dat in de opleiding tot basisarts het onderwijs in de macroscopie van ziektebeelden een belangrijke plaats dient te hebben. Dit aspect van het vak is helaas vaak ondergesneeuwd door nadruk op het

microscopische beeld. Het vakgebied pathologie zou in het onderwijs aan belangstelling kunnen winnen door dergelijke klinische correlaties te benadrukken.

Macroscopische afwijkingen zonder hiertoe opgemerkte bevindingen bij lichamelijk of radiologisch onderzoek kunnen duiden op onzorgvuldigheden in de toepassing van deze technieken, of juist het nalaten ervan. De obductiepathologie, die voor een belangrijk deel gestoeld is op macroscopische waarnemingen is in dit verband een ultiem middel voor de kwaliteitsbewaking in de gezondheidszorg. In een recente publicatie in de *Journal of the American Medical Association* wordt tot 40% tegenstrijdigheid opgegeven in de klinische doodsoorzaak en de bij postmortaal onderzoek vastgestelde doodsoorzaak (Burton e.a., 1998). In maar liefst twee-derde van de bij het leven niet gestelde diagnoses die bij postmortaal onderzoek aan het licht kwamen betrof het behandelbare ziekten (Nichols e.a., 1996). Met betrekking tot diagnostiek van kwaadaardige tumoren betreft dit zelfs een discordantiepercentage van 44% gemeten over de recente tijdspanne 1986-1995. Dit getal neemt historisch gezien in tegenstelling tot wat u wellicht vermoedt of hoopt eerder toe dan af: 36% in 1923; 41% in 1965; 44% in 1995. Zoals Lundberg in zijn redactioneel commentaar bij deze studie stelt: Low-tech postmortaal diagnostisch onderzoek triomfeert over high-tech geneeskunde bij het verkrijgen van het juiste antwoord, zelfs in de jaren negentig, zelfs in academische centra, zelfs in de vaak bejubelde geneeskunde van de Verenigde Staten (Lundberg, 1998).

Kwaliteit van de zorgverlening is een aandachtspunt van veel partijen. Zowel beroepsbeoefenaren, onze overheid, patiëntenverenigingen en de ziektekostenverzekeraars zijn hierbij betrokken. Het is daarom des te merkwaardiger dat de aandacht voor postmortaal diagnostisch onderzoek zo sterk inboet, zoals blijkt uit visitatieprogramma's die stevast dalende obductiepercentages vermelden, zowel in opleidings – als niet opleidingsklinieken.

In de eerste plaats moeten we daarvoor een aantal tekortkomingen bij de pathologie zelf zoeken. Met de hand in eigen boezem gestoken noem ik u in dit verband studies door Rosai en medewerkers (Rosai e.a., 1992) en Hutchins (Hutchins 1995) die duiden op gebrekkige klinische en didactische relevantie van postmortaal onderzoek, gebaseerd op vaak excessieve rapportage tijden (Adickes e.a. 1996). Dat dit voor een deel gevoerd wordt door een gebrek aan belangstelling vanuit de behandelende collega's is een kip en ei redenering, waarbij het aan de pathologie is de cirkel te doorbreken. Verder blijkt uit de visitatie van afdelingen voor pathologie in den lande dat menig pathologierapport kan winnen in leesbaarheid, toegankelijkheid en klinische oriëntatie. Pathologen lijken zich vaak te laten leiden door onpraktisch ver doorgevoerd determinisme zonder terug te keren bij de conclusie naar klinisch holisme: te weten de belangrijkste verklaringen voor het ziektebeeld van de patiënt. De meerwaarde van postmortaal diagnostisch onderzoek kan in elk afzonderlijk geval worden gedocumenteerd door in het verslag separaat afwijkende bevindingen te vermelden, die als

kapstok kunnen dienen voor klinisch pathologische besprekingen. Het zou zelfs een kenmerk van een hoogstaand ziekenhuis kunnen zijn als dergelijke gegevens opgenomen worden in kwaliteitsjaarverslagen. Nauwkeurige analyse van het dalend obductiepercentage door instanties als specialitenregistratiecommissies bij visitaties en Inspectie van de Volksgezondheid lijkt aangewezen. De door Lundberg geopperde mogelijkheid om een zeker vereist obductiepercentage te koppelen aan een kwaliteitskenmerk voor een ziekenhuis (Lundberg, 1998) verdient mijns inziens nadere studie.

Een andere reden waardoor de macroscopische vorm van ziekten in ons vakgebied weer toenemend van belang is komt door het beschikbaar komen van steeds nauwkeuriger preoperatief cytologisch-, moleculair-biologisch en beeldvormend onderzoek, alsmede door ontwikkelingen in de chirurgisch-technische middelen. Hierdoor wordt steeds sparer geopereerd, gericht op een optimaal functioneel resultaat. Een voorbeeld bij uitstek in dit verband is de oncologische orthopedie. Door de toenemende mogelijkheden van het toepassen van ledemaatsparende chirurgie bij therapie van kwaadaardige bot- en wekedelen tumoren wordt een groter beroep gedaan op de pathologie om bij de bestudering van de operatiepreparaten vitale anatomische structuren te herkennen en als zodanig te onderzoeken naar betrokkenheid in het kwaadaardig ziekteproces. Deze werkwijze maakt ons pathologen weer tot anatoom. Vandaar dat de huidige naamgeving van ons specialisme: pathologie in plaats van het vroegere pathologische anatomie in dit verband met gemengde gevoelens kan worden bekeken.

Naast het belang van de macroscopische vorm voor het begrijpen van ziekteverschijnselen en operatieresultaten kan de pathologie ook leren van de beelden van ziekteprocessen zoals die worden geconstrueerd met recent ontwikkelde beeldvormende technieken in de radiologie. Door interactie aan te gaan met de radiologie kunnen nieuwe inzichten worden verworven in functiestoornissen die aan deze beelden ten grondslag liggen. Hiervan wil ik u een aantal voorbeelden geven. Met kernspin resonantie tomografie - in medisch jargon MRI genoemd - kunnen afspiegelingen van ziekteprocessen worden gemaakt die normaliter slechts bestudeerd kunnen worden aan het operatiepreparaat door de patholoog. Echter bij de validatie van deze nieuwe beeldvormende technieken stuit men op waarnemingen waarvan het wezen zich moet laten verklaren door onderzoek aan het later verkregen preparaat. De ervaring leert dat het verstandig is stil te staan bij door radiologische onderzoekers beschreven veranderingen.

Door als patholoog met de ogen van de radioloog naar de preparaten te kijken stuit men op histologische bevindingen en pathofysiologische mechanismen die daarvoor onopgemerkt zijn gebleven. Hierbij verweeft het macroscopisch onderzoek zich met waarnemingen die niet meer met het blote oog kunnen worden gedaan en het gebruik van de microscoop noodzakelijk maken. Zo bleek door intensieve samenwerking met radiologisch onderzoeker van der Woude dat er op basis van MRI morfologische reactiepatronen zijn te onderscheiden in respons op preoperatieve chemotherapie bij het

zeer kwaadaardige Ewing's sarcoom (van der Woude e.a., 1994). Deze radiologische beelden bleken samen te vallen met een beperkt aantal reactievormen op therapie zoals die door histopathologisch onderzoek konden worden vastgesteld (van der Woude e.a., 1994). Het herkennen van deze reactievormen in het preparaat leidde tot hypothesen over de mechanismen van reactie op therapie, die door Picci en medewerkers uit Bologna in een parallel uitgevoerde studie konden worden gerelateerd aan de feitelijke overlevingskansen van de patiënten met deze tumor (Picci e.a., 1997). Bovendien bleek dat door de toenemende resolutie van de door van der Woude gebruikte technieken er nauwkeurige vaststelling mogelijk was van de heterogeniteit van respons binnen de tumor, waarbij dit niet alleen toepasbaar bleek bij Ewing's sarcoom doch ook bij een andere kwaadaardige bontumor, het osteosarcoom (van der Woude e.a., 1995). Deze bevindingen hebben belangrijke repercussies voor de manier van onderzoek van het preparaat door de patholoog en de uiteindelijk met de microscoop vastgestelde mate van respons op chemotherapie. Dit laatste is de belangrijkste prognostische factor voor deze patiëntengroep.

Het onderzoek van Geirnaerdts naar de MRI beelden van kraakbeentumoren van het skelet vestigde de aandacht op de specifieke vaatvoorziening van deze tumoren en leidde tot identificatie *in vivo* van de verschillende matrixelementen in kraakbeentumoren en kraakbeenvormende osteosarcomen (Geirnaerdts e.a., 1993, 1998). Deze radiologische technieken geven aanwijzing van de plaats waar de behandelend orthopedisch oncoloog het beste het biopt kan nemen voor histopathologisch onderzoek. Voor de patholoog betekent het dat hij verzekerd is van voor de ziekte representatief materiaal en aan de hand van het aangeboden materiaal in samenspraak met radioloog en behandelaar een optimale diagnose kan stellen.

De radiologisch waargenomen vorm van vaatvoorziening van kraakbeentumoren had tot op dat moment weinig aandacht van de pathologie (Geirnaerdts e.a., 1999). Nu onze ogen hiervoor geopend zijn heeft dit geleid tot nieuwe hypothesen met betrekking tot de mechanismen van progressie in deze tumoren en de rol van verschillende eiwitten in de regulatie hierin. Op basis van deze nieuwe morfologische inzichten wordt de speurtocht naar de onderliggende functionele mechanismen geopend. Het is niet de eerste en waarschijnlijk ook niet de laatste keer dat in wezen relatief gemakkelijk door het microscoop zichtbare afwijkingen pas laat op waarde voor het ontrafelen van ontstaansmechanismen van ziekte worden geschat.

Een ander prachtig voorbeeld is de pas in de tachtiger jaren onderkende belang van de bacterie *Helicobacter pylori* voor het ontstaan van gastritis en maagzweer. Generaties pathologen moeten dit micro-organisme hebben gezien in maagbiopten, doch het belang hiervan niet hebben beseft en zeker niet als causaal voor de ziekte hebben geïnterpreteerd. Ik kom op deze blinde vlek van de pathologie in de context van diagnostiek van ziekten later nog terug.

Ook nu nog kunnen belangrijke inzichten door studie van morfologie worden verkregen. Recent beschreef Hazelbag op basis van nauwkeurig lichtmicroscopisch onderzoek, bijgestaan door immuunhistochemie de voorstadia van adamantinoom, een zeer zeldzame bottumor, die vrijwel uitsluitend in het scheenbeen van kinderen en jongvolwassenen voorkomt (Hazelbag e.a., 1993, 1994). Deze inzichten leiden tot vroegtijdige herkenning van deze tumor en een model voor haar ontstaanswijze met directe consequentie voor therapiekeuze bij de behandeling van deze nu beter herkenbare voorstadia. Dat dit onderzoek aan de hand van slechts een tiental patiënten werd verricht en toch vergaande conclusies toeliet zegt veel over de minutieuze wijze waarop te werk is gegaan. Zonder de bijl aan de wortel van de epidemiologie te willen leggen illustreert dit onderzoek dat kleine getallen grote inzichten kunnen geven.

Microscopisch onderzoek van tumoren kent ook zijn beperkingen. Zo zijn er voorbeelden waarbij kwaadaardige en goedaardige of zelfs reactieve processen vrijwel niet of zelfs geheel niet op basis van microscopisch onderzoek alleen te onderscheiden zijn. Geconfronteerd met deze ervaring verzuchtte één van mijn leermeesters van der Heul: “het blijft maar morfologie”. Juist op het gebied van bottumoren gaat deze beperking van microscopisch onderzoek soms op. Ik noem u hiervan twee voorbeelden. Zo bleek uit het onderzoek van Judith Bovée dat morfologie een slechte voorspeller is van biologisch gedrag van kraakbeentumoren indien deze in de vingers of in de tenen gelokaliseerd zijn (Bovée e.a., 1999). In een grote serie van deze specifieke deelverzameling van tumoren die zij met behulp van het archief van de Commissie voor Beentumoren onderzocht bleek dat deze slechts bij zeer grote uitzondering aanleiding geven tot het optreden van uitzaaiingen op afstand. Microscopisch zijn deze tumoren niet te onderscheiden van chondrosarcomen elders in het lichaam, die gemiddeld in zo'n 10 tot 43% van de gevallen zich wel kenmerken door metastasen. De microscoop of zo u wilt de vormgeving van de cellen laat ons dus in dit voorbeeld in de steek met betrekking tot voorspelling van het biologisch gedrag, ofwel de potentiële verworven nieuwe functie van de cellen. Het tweede voorbeeld van deze tekortkoming van observatie op microscopisch niveau komt ook uit het onderzoek van Bovée. Centraal in het skelet ontstane kraakbeentumoren en degene die zich ontwikkelen uit een al jaren bestaand goedaardig botuitsteeksel, perifere kraakbeentumoren genoemd, zijn wat betreft cel- en kernvorm niet van elkaar te onderscheiden. Bij velen roept dit onderscheid dan ook een wat gekunsteld gevoel op. Echter bij het onderzoek van Bovée naar de ontstaanswijze van deze tumoren bleken er op DNA-niveau grote en eenduidige verschillen te bestaan tussen deze twee morfologisch op microscopisch niveau identieke tumoren (Bovée e.a., 1999). Dit duidt erop dat verschillende genetische mechanismen uiteindelijk samenkomen in één morfologisch substraat op lichtmicroscopisch niveau - zo u wilt een voorbeeld van Hegel's “Einheit in der vielheit”. Wanneer ik nu toch aan het mijns inziens centrale dogma van de pathologie “vorm volgt functie” wil vasthouden betekent dit, dat wij de functiestoornis die ten grondslag ligt aan deze uiteindelijk gelijkgeschakelde morfologische uiting kennelijk nog niet goed begrijpen.

Het vakgebied pathologie wordt dan ook op dit moment gekenmerkt door een voortschrijdend determinisme om ontstaanswijze en oorzaken van ziekten te begrijpen. Zo kunnen wij wat betreft de ontstaanswijze van kanker het credo van één van de grondleggers van de pathologie Rudolf Virchow verder doorvoeren. Ik citeer: “Im einfachsten und kleinsten offenbart sich am deutlichsten das gesetz” (Virchow 1885). Al in 1914 werd door Boveri gesuggereerd dat afwijkingen in het chromosomaal materiaal verantwoordelijk zijn voor de transformatie van de normale- in een kwaadaardige cel (Boveri, 1914). Door het werk van Nowell (Nowell, 1976) en door velen nadien uitgewerkt staat nu vast dat kanker een ziekte van het DNA is, op basis van opeenstapelde veranderingen van de coderende informatie: zogenaamde clonale evolutie. Deze veranderingen leiden tot een selectief voordeel van de “aangepaste cellen”, die hierdoor langzamerhand de overhand nemen in de ontwikkeling van het ziekteproces. Mitelman liet in 1986 zien dat chromosomale afwijkingen in tumorcellen zich clusteren in een relatief beperkt aantal gebieden van het DNA (Mitelman, 1986). Het ligt dus zeer voor de hand om deze ziekten op dit niveau - het niveau van het DNA - te bekijken.

Even hiervoor noemde ik u het voorbeeld van kraakbeentumoren waarbij twee verschillende soorten tumoren onder het microscoop hetzelfde beeld lieten zien. Door DNA-werk aan fruitvliegjes van Bellaïche (Bellaïche e.a., 1998) en Mc Cormick en medewerkers (Mc Cormick e.a., 1998) is de functie van een gen vast komen te staan dat homoloog is aan het menselijke EXT-1 gen. Dit menselijke gen is, als dit door een mutatie is aangedaan, verantwoordelijk voor een syndroom dat gekenmerkt wordt door meerdere botuitwassen. Uit deze botuitwassen kan later één van de twee genoemde kraakbeentumoren te weten het perifere chondrosaroom ontstaan. Dit gen bleek in de normale, niet gemuteerde vorm betrokken bij een subtiel gereguleerde keten van moleculen, die bij de normale lengtegroei van de mens de groei en differentiatie van kraakbeencellen in de groeischijf reguleert. Onderzoek naar deze familie van genen en hun interacties, werk dat aanvankelijk in een betrekkelijke uithoek van de ontwikkelingsbiologie gebeurde, is hierdoor sterk in de belangstelling komen te staan. Het geeft een handvat om de functionele moleculaire biologie van botvorming te begrijpen en ook de stoornissen hierin zoals die optreden in tumorvorming. Indien deze mechanismen zijn ontrafeld verklaart dit vermoedelijk ook het beperkte spectrum in vormgeving van deze tumoren die aanvankelijk qua ontstaanswijze zo weinig gemeen lijken te hebben.

Ontwikkelingen op het gebied van moleculaire genetica & moleculaire biologie hebben ook tot belangrijke nieuwe mogelijkheden geleid voor de klinisch-diagnostische pathologie, met name voor de diagnostiek en prognose bepaling van tumoren. Met behulp van moleculair biologische bepalingen kan additionele diagnostische informatie worden verkregen, die op lichtmicroscopisch- en immuunhistochemisch niveau verborgen blijft. Er zijn enkele soorten tumoren waarbij dit met name opgaat.



Aanvankelijk werden deze inzichten vooral verworven en toegepast binnen de diagnostiek van leukemiën en non-Hodgkin lymfomen, maar gedurende de laatste 5 jaar is ook belangrijke vooruitgang geboekt bij solide tumoren, met name bij die van bot & wekedelen. Hierbij zijn voor een groot aantal tumor typen specifieke chromosomale afwijkingen vastgesteld, wat van grote waarde is in de differentiële diagnostiek. De genomische regio's die betrokken zijn bij de aangetroffen translokaties zijn in korte tijd voor een belangrijk deel ontrafeld en de door de translokatie gegenereerde hybride boodschapper RNA's gekarakteriseerd. Hierdoor zijn verscheidene technieken mogelijk om deze DNA afwijkingen op te sporen (Graadt van Roggen e.a., 1999). Ik noem u in dit verband als voorbeeld nog eens het Ewing's sarcoom. Patiëntjes met deze zeer kwaadaardige bottumor worden gekenmerkt door de aanwezigheid van een tumor-specifieke stoornis in de volgorde van de DNA code in de tumorcellen, waarbij een stukje erfelijk materiaal van het ene chromosoom in dit geval chromosoom 11, zich hecht achter een ander chromosoom - chromosoom 22 - en omgekeerd. Deze volgorde verandering in het DNA is uitsluitend in de tumorcellen waar te nemen. Door het vaststellen van deze afwijking in het DNA van de tumorcellen is een specifieke diagnose te stellen.

De ontwikkeling en toepassingsmogelijkheden op dit gebied gaan zeer snel. Om reeds geïmplementeerde bepalingen up-to-date te blijven uitvoeren zowel met betrekking tot specificiteit, sensitiviteit en doelmatigheid is continue bijstelling noodzakelijk. Daarnaast bieden zich ook steeds nieuwe toepassingsgebieden aan, waarvoor vraag is zowel vanuit de patiëntenzorg binnen het LUMC als elders uit Nederland. Zo lijkt vaststelling van de tumor-specifieke translokatie met relatief grove middelen niet meer voldoende. Het is bijvoorbeeld bij het Ewing's sarcoom mogelijk kleine variaties in de eerder genoemde volgorde veranderingen in het DNA te detecteren die correleren met verschillende klinische risicogroepen met potentiële consequenties voor therapie keuze (Zoubeck e.a., 1996). Ook bij synoviosarcoom is een dergelijke ontwikkeling gaande: Een karakteristiek subtype van fusie van twee genen bepaalt hierbij zowel de prognose van de patiënt als het morfologisch beeld, een prachtig voorbeeld van verwevenheid van vorm en functie (Kawai e.a., 1998).

De herkenning van de oorsprong van kanker in de erfelijkheidsdrager - het DNA - vormt ook een uitgangspunt bij de bestudering van die patiënten, waarbij tumoren veelvuldig in familiair verband voorkomen. Ik noem u in dit verband borstkanker, eierstokkanker, darmkanker maar ook bijvoorbeeld kwaadaardige tumoren van bot en wekedelen. Dit gegeven nu is in de patiëntenzorg een belangrijke overweging geworden bij behandeling en voorlichting. Aan de patholoog wordt dan ook in toenemende mate niet alleen gevraagd wat voor soort tumor de patiënt heeft, maar ook of het potentieel erfelijk is. Dergelijke vragen moeten worden beantwoord in multidisciplinaire setting, zoals dat in ons ziekenhuis gebeurt binnen de polikliniek erfelijke tumoren. Naast op dit gebied gespecialiseerde pathologen, heeft onze beroepsgroep

een zeer belangrijke inbreng door het archiveren van patiëntenmateriaal. Voor het oplossen van een aantal vraagstellingen is het soms nodig om terug te grijpen op archiefmateriaal uit vorige generaties. Ik ben dan ook blij dat de weerstanden tegen het aanhouden van weefselarchieven beginnen weg te ebben en dat het inzicht binnen de nederlandse pathologie begint te groeien dat wij als pathologen, gesteund door onze nationale database - het PALGA-systeem - hierin een belangrijke rol kunnen spelen.

De veelbelovende ontwikkeling op DNA-technologie gebied heeft ook zijn beperkingen. Het is wezenlijk dat de juiste DNA bepaling gebeurt op het juiste weefselstukje waarin de afwijkende cellen aanwezig zijn. Dit vraagt kennis van zowel de microscopische uitingvorm van de ziekte als de geschikte DNA-technologie om de achtergrond hiervan op te sporen. Een andere beperking van deze moleculaire diagnostiek is het uiterst gedetailleerde niveau waarop de ziekte wordt onderzocht. Dit is te vergelijken met kijkend door een vergrootglas de weg in Rome proberen te vinden. Het is de taak van de patholoog om op basis van de morfologische uitingvorm van de ziekte een zo scherp mogelijke differentiaal diagnose te formuleren zodat een specifieke DNA test kan worden ingezet. Moleculaire diagnostiek is dus verweven met morfologische diagnostiek en dat vraagt om intense samenwerking en kennisuitwisseling tussen pathologen, moleculair biologen en klinisch genetici. Het is mijns inziens aan de pathologie om het voortouw in de opzet van deze samenwerkingsverbanden te nemen. Daarom moet de moderne patholoog het spectrum van ziekten van kliniek via macroscopie en microscopie tot en met moleculaire biologie beheersen. Dit lijkt een onmenselijke opgave.

De opkomst van DNA-diagnostiek vraagt behalve bij het probleem van archivering van patiëntenmateriaal ook om regelgeving met betrekking tot kwaliteitseisen en vaststelling van indicaties van toepassingsgebieden. De commissie DNA diagnostiek van de Gezondheidsraad concludeert in haar recente rapport dat het merendeel van de huidige bepalingen op het gebied van DNA-diagnostiek beschouwd moet worden als complex mede gelet op het feit dat de technologie nog sterk in ontwikkeling is (Gezondheidsraad, 1998). Hierbij wordt concentratie in de academische centra door de Gezondheidsraad als voorwaarde gesteld om de kwaliteit van de zorg te garanderen en de stimuleert initiatieven hiertoe binnen de beroepsgroep Pathologie. Bovendien vraagt de commissie om gerichte stimulering voor die academische centra die zich committeren aan afspraken over indicatiestelling en onderlinge taakverdeling. In hoeverre de Minister van VWS deze aanbevelingen voor de diagnostische moleculaire pathologie overneemt is op dit moment nog onduidelijk. Wel is duidelijk dat dergelijke beleidsstappen toe te juigen zijn en op sterke steun vanuit de beroepsgroep moeten kunnen rekenen. Gelukkig is door het stimulerend beleid van de raad van bestuur van ons ziekenhuis onze afdeling op dit gebied thans adequaat uitgerust.

Ik heb u voorgehouden: veranderingen in de vorm van cellen en weefsels zijn uiting van veranderingen in de cel- en orgaanfunctie. De manier waarop men naar cellen en

weefsels kijkt bepaalt wat men kan zien. Maar wat men kan zien is nog niet wat men percipieert. Om datgene wat men ziet in maat en getal te kunnen uitdrukken is de kwantitatieve pathologie in opkomst gekomen. Ondanks dat dit wellicht in de onderzoekssetting heeft geleid tot inzichten voor groepen patiënten is het bewezen nut voor de individuele patiënt gering. Dit is mijns inziens ook vooraf te verwachten aangezien voor een belangrijk deel bij deze meetmethoden voorbij wordt gegaan aan het belang in de pathologie van patroonherkenning. Dit laatste wordt superieur gedaan door de darwinistisch bewezen combinatie: oog en intellect. Bij de interpretatie van de morfologische beelden moeten onderzoeksmethode en uiteindelijk doel in elkaars verlengde blijven liggen. Bij gebrek aan inzicht heeft men aanvankelijk de vormgeving van de cel als uitgangspunt voor studie gekozen, om het ziektemechanisme te ontrafelen. Het later ontwikkelde inzicht heeft geleid tot een wederkerige en dynamische visie op de morfologie, waarbij inzicht in de pathogenese achter de beelden de duiding ervan stuurt. Door de stoornissen in de celfunctie te begrijpen worden de waargenomen histologische beelden beter te interpreteren.

Binnen de klinische pathologie wordt een gewaardeerde collega vaak een goede kijker genoemd. Echter de interpretatie van wat men waarneemt bepaalt het inzicht in de onderliggende mechanismen. Dit fundamentele punt is een oorzaak van het bestaan van verschillende meningen tussen collegae over eenzelfde preparaat, onmiddellijk gevolgd door de vraag: waar is de gouden standaard van de pathologie. Een essentieel punt hierbij is dat diagnostiek niet democratisch is. Daarmee bedoel ik het volgende. Indien verscheidene observatoren na eenzelfde histologisch preparaat kijken - soms wel aangeduid als een panel - is het niet per definitie zo dat de opinie van de meerderheid van deze groep de juiste is. Wel is een belangrijke bijdrage van dergelijke panel-bijeenkomsten dat door discussie inzichten kunnen worden uitgewisseld en men op basis van gezamenlijke argumentatie tot een gefundeerd standpunt kan komen.

Vaak wordt gesteld dat die observator met de meeste ervaring wel met zijn interpretatie het bij het rechte eind zal hebben. Dit is zonder nadere precisering een gevaarlijk uitgangspunt. Zeker is het zo dat herhaling een goede leermeester kan zijn. Maar men kan ook bij herhaling dezelfde fout maken. Nee, ervaring als leermeester is alleen gerechtvaardigd indien het berust op een gecontroleerde ervaring waarbij men met successen en teleurstellingen van eigen diagnostiek wordt geconfronteerd. Gelukkig is de Nederlandse volksaard er niet zelden op gericht om gemaakte missers de nodige aandacht te geven.

Er zijn mijns inziens wegen die terug leiden naar de gouden standaard in de pathologie. De diagnostische pathologie leent zich als geen ander voor protocollering, waarbij diagnoses worden gesteld op basis van duidelijke criteria en ziektebegrippen. The American Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology heeft zich gedurende de laatste jaren gebogen over deze problematiek en op verscheidene deelge-

bieden, richtlijnen voor rapportage van histopathologisch onderzoek uitgegeven. Zij worden hierin gevolgd door enkele wetenschappelijke verenigingen en auteurs die het streven naar uniformiteit en onomkeerbaarheid van begripsgebruik proberen vorm te geven. Ik noem in dit verband de Sydneyclassificatie voor maagbipten en het gebruik van termen als dysplasie in de context van de rapportage van darmbipten zoals recent voortreffelijk uiteengezet door Klaus Lewin in the American Journal of Surgical Pathology (Lewin, 1998). Ondanks de geschetste moeilijkheden in interpretatie en keuzen van technieken om tot een diagnose te komen is het wezenlijk dat de Nederlandse Vereniging voor Pathologie zulk beleid overneemt en dergelijke protocollen tot richtlijnen voor de praktijkuitoefening uitroept. Behalve dat dit richting geeft aan onze beroepsuitoefening als medisch specialist, zodat oprecht over de gouden standaard kan worden gesproken, geeft een dergelijk standpunt van de vereniging handvatten voor de visitatie ten behoeve van kwaliteitsbewaking en bevordering.

Een ander pad wat mijns inziens begaan moet worden t.a.v. de uniformisering van de pathologie in Nederland is de hernieuwde vormgeving van de opleiding tot patholoog. De huidige opleidingseisen zijn toe aan herformulering waarbij niet direct kwantiteit van de verrichtte onderzoeken, maar leerplannen en te behalen leerdoelen, zowel in algemene zin als voor deelgebieden van de pathologie, zouden moeten worden vormgegeven. Bij de kritisch wetenschappelijke vorming van de assistent in opleiding tot patholoog is de rol van de academische ziekenhuizen vanzelfsprekend. De in deze ziekenhuizen verrichtte topreferentiezorg speelt hierbij een grote rol. Uit verschillende beleidsnotities lijkt dit circa de helft van het zorgpakket te gaan omvatten. Dit percentage zal niet alleen worden bereikt door actief wervend beleid van de deelspecialismen en duidelijke communicatie van het profiel van de afdeling en ziekenhuis. Ook kwaliteitseisen zullen leiden tot taakverdeling in de zorg. De topreferentiezorg kan alleen worden uitgeoefend bij de gratie van wetenschappelijke mogelijkheden, goed afgestemde multidisciplinaire aanpak en de aanwezigheid van specifieke technische mogelijkheden.

Hoe zeer een hoog percentage topreferentiezorg in de academie ook wenselijk is, het kan tegelijkertijd bedreigend zijn voor de basisopleiding tot medisch-specialist vanwege het gebrek aan contact met basiszorg. Daartoe is netwerkvorming tussen nabijgelegen algemene ziekenhuizen met B-opleidingen en academisch ziekenhuis wezenlijk. Zo wordt een integrale kennisinfrastructuur van de zorgsector aangeboden waarbij de arts assistent-in-opleiding een beeld kan krijgen van wat kan, wat wenselijk is, wat moet worden overwogen, en waarvan vanuit kennis en ervaring moet worden besloten dat het niet moet worden toegepast. Indien een dergelijke opleidingsstructuur in Nederland kan worden bereikt voor ons specialisme is het een overweging om daarbij te komen tot ten minste een verplichtte uitwisseling tussen opleidingsclusters gedurende de opleidingstijd. Anderzijds kan de specifieke topreferentiezorg worden aangewend voor het vormgeven van superspecialisatie in de vorm van fellow-programmas voor een deelgebied van de pathologie.

Tot slot wil ik uw aandacht vragen voor de rol van het vak pathologie binnen het onderwijs aan studenten. Pathologie leert ontstaanswijze en oorzaken van ziekten te doorgronden. Hierdoor ontstaat een basis om op rationele wijze met diagnostiek en therapie om te gaan. U kunt dit zo u wilt de algebra en fysica van de geneeskunde noemen. De vorm waarin onderwijs gegeven wordt staat op dit moment in grote belangstelling. Mijns inziens gaan ook hier weer vorm en functie hand in hand. Onderwijs moet worden aangeboden in een vorm die samenhangt met hoe men wil dat de arts later functioneert. Hierbij zijn in mijn ogen kernbegrippen en ook in die specifieke volgorde: begrijpen, beheersen en gebruiken. Het vak pathologie zou zich hierbij niet zozeer moeten richten op het onderwijzen en tentamineren van feitenkennis, maar meer in het doceren van de nieuwsgierigheid naar de mechanismen van ziekten. Voorbeelden uit recent curiosity-driven onderzoek kunnen hierbij gebruikt worden als vehikel voor academische vorming. De docent heeft hierbij een rol bij het vergaren van die kennis en inzichten die niet gemakkelijk vanzelf kunnen worden eigengemaakt en waarvan de beheersing als het ware moet worden “aangepaard”. Het begrijpen van de vraagstelling is hierbij mijns inziens belangrijker dan het vinden van het compleet juiste antwoord. Wie twijfel zaait zal inzicht oogsten. Ik deel hierin geheel de mening van Vincent Icke die recent in een artikel in het Handelsblad aandacht vroeg voor het gevaar van uiteenvallen van onderzoek en onderwijs als aparte stromingen in de universiteit (Icke, 1998), of zoals hij het verwoordde: “de vierdeling van de Academie”. Wezenlijk bij dergelijke onderwijsvormen is het aantrekken van competente docenten en gemotiveerde en geschikte studenten.

Op dit moment is er sprake van een te grote heterogeniteit in het niveau van studenten die toegelaten worden tot de geneeskundestudie, waarbij door de gehanteerde procedure de zeeffunctie van VWO diploma vervangen wordt door de eisen die gesteld worden door de propedeuse. De huidige voorstellen voor selectiemogelijkheden aan de poort voor universiteiten lijken mogelijkheden te bieden om vraag vanuit de universiteit beter aan te laten sluiten bij het aanbod van kandidaat-studenten en zo beter doorlopende leerwegen vorm te geven. Belangrijke afwegingen bij de selectie van aankomende geneeskunde studenten is de vraag over welke talenten de kandidaat moet beschikken om een goede kans te maken zich tot een geschikte arts te ontwikkelen. Dit is een niet gemakkelijke opgave. Van Gijn heeft enige tijd geleden erop gewezen dat dit niet uitsluitend weergegeven is door de eindexamencijfers van de exacte vakken, doch ook door sociale vaardigheden en maatschappelijk relevante culturele kennis (van Gijn, 1998). Op deze aspecten en de aanwezige motivatie zou nadruk bij de decentrale selectie van kandidaten moeten liggen.

Aan het einde van deze rede gekomen wil ik het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Faculteit der Geneeskunde danken voor het door deze benoeming in mij gestelde vertrouwen.

Een zeer persoonlijk woord van dank gaat uit naar mijn moeder wiens woorden “kan het dan nooit eens normaal” door haar geuit onder andere in de context van de roeisport, mijn onderzoek en later mijn vakbeoefening in de pathologie ik altijd als zeer stimulerend heb ervaren. Immers normaal is niet altijd de norm!

Daarnaast gaat mijn dank uit naar mijn voogd Wim Bodewes, wiens betrokkenheid en steun op afstand mij vertrouwen heeft gegeven ook in die zeldzame momenten dat mij niet alles meezat.

*Zeergeleerde van Velthuysen, lieve Loes,*

Doceren en doseren is niet het enige wat je me thuis probeert bij te brengen. Laat ik op deze plaats slechts spreken van mijn geluk met een consulent van dit nivo voor de werkelijke vragen.

Eenieder die niet leerling is van slechts één voorganger is in wezen eclecticus. De belangrijkste in mijn scholing tot patholoog wil ik hierbij danken waarbij ik mij de plicht voorhoud om de door hen gedoeerde denkbeelden samen te rapen en tot een nieuwe hechte eenheid te verbinden.

*Hooggeleerde Hoedemaeker, waarde Flip,*

Jouw infectieus enthousiasme in het ontdekken van het mechanisme achter de beelden die gezien kunnen worden door het microscoop heeft voor generaties pathologen het vak van een foto tot een film gemaakt. Nadat ik die leerschool heb mogen doorlopen, zie ik het als een grote eer en verplichting dat ik letterlijk jouw stoel nu mag bezetten. Ik ben je zeer erkentelijk voor de afgelegde weg en hoop nog vaak ideeën voor een kritisch weerwoord bij je neer te mogen leggen.

*Hooggeleerde van der Heul, waarde Roy,*

Ik heb het als een groot voorrecht beschouwt om door jou na het voltooien van mijn opleiding en na jouw emeritaat in de diepgravende wortels van de morfologie te zijn ingewijd. Praktiserende collegae met dergelijke zorgvuldige, gecontroleerde, en genuanceerde kennis van de morfologische pathologie zijn spaarzaam gezaaid. Ik dank je zeer voor het geduld, enthousiasme en vriendschap, waarbij ik hoop dit onder andere via jouw Commissie voor Beentumoren verder uit te dragen.

*Hooggeleerde Fleuren, waarde Gert-Jan,*

De matrixstructuur van de organisatie van onze afdeling zoals die onder jouw leiding is vormgegeven geeft ontplooiingsmogelijkheden voor velen van binnen - en buiten de afdeling. Door je brede kijk op ons vak heeft het zich kunnen verspreiden tot in vele geledingen van ons ziekenhuis. Het is in deze nijvere bijenkorf dat ik jouw aansturing en soms zeer persoonlijke bijsturing zeer waardeer.

*Geleerde Gorsira, beste Michael,*

Ik wil jou vanuit de groep van stafpathologen in het bijzonder noemen. Welgeteld ben ik de achtste hoogleraar die van jou, zoals je dat graag noemt, appendixjes heeft leren kijken. Ik dank je daar voor, maar vooral voor je betrokkenheid bij de opleiding en de betrouwbare steunpilaar die je voor generaties assistenten en collega's bent gebleken te zijn.

*Hooggeleerde Bloem en Hooggeleerde Taminiau, beste Hans en Anthonie,* de laatstgenoemde hier vertegenwoordigd door waarde Liesbeth. Ik heb het door jullie geschonken vertrouwen als in direct aanpalende specialismen werkende senior- collegae, toen ik mijn eerste schreden zette op gebied van de pathologie van Steun en Bewegingsapparaat als grootdenkend en stimulerend ervaren. In zo'n samenwerkingsklimaat is werken niet alleen vruchtbaar, maar vooral ook aangenaam.

*Dames en heren medewerkers en ex-medewerkers van mijn onderzoeksgroep, en samenwerkenden uit andere onderzoeksgroepen,*

Beste Annemarie, Carla, Colette, Daniel, Fenna, Frans, Hans, Hans-Martin, Henk-Jan, Jaap, Judith, Lambert, Maartje, Michael, Shama en Simone. Ik weet mij omgeven door een groep creatieve geesten met gewortelde interesse in onze onderwerpen, waar met plezier aan wordt gewerkt. Dat ik hier nu sta is voor een belangrijk deel aan jullie werk te danken.

*Dames en heren medewerkers van de afdeling Pathologie,*

De grote mate van betrokkenheid die u met uw werk, het wel en wee van de afdeling en met andere medewerkers vaak diepgaand persoonlijk ten toon spreid treft mij. Ik prijs mij zeer gelukkig met zo'n team het vakgebied pathologie mede vorm te mogen geven.

In de zekerheid door één individu uit uw midden specifiek te noemen velen anderen tekort te doen kan ik dit toch voor één persoon niet nalaten.

*Zeergewaardeerde van den Broek, waarde Lambert,*

Sinds mijn start als pril tweedejaars student bij de vakgroep, heb ik niet alleen je technische steun naast mij gevoeld. Deze inmiddels 17 jaar - ik schrik er zelf ook van - laten zich natuurlijk niet in enkele regels beschrijven. Je grote flexibiliteit die het mogelijk maakt om met vrijwel ieder persoon en onderzoeksonderwerp om te gaan zonder daarbij je karakteristieke persoonlijkheid te verliezen is een gave waarop menigeen jaloers zal zijn. We gaan wat mij betreft nog jaren samen verder!

*Dames en Heren studenten in de Geneeskunde en Biomedische Wetenschappen,*

Verken uw universiteit en faculteit in het zoeken naar mogelijkheden voor intellectuele bevrediging en vergeet daarbij niet om naast medisch-technische kennis ook persoonlijke, culturele en sociale vaardigheden u eigen te maken.

In het voorportaal van de volgende eeuw staan wij voor een schatkamer vol nieuwe mogelijkheden voor de wetenschap en patiëntenzorg. Ik deel dan ook geenszins het modieuze pessimisme dat wij de belangrijkste ontwikkelingen in de wetenschap reeds achter ons hebben liggen. De dageraad van de nieuwe eeuw gloort met veel nieuwe technologie, die een toepassingsplaats in de wetenschap, diagnostiek en patiëntenzorg zal moeten zien te verwerven, gesuperponeerd op bewezen en niet versleten onderzoeksmethoden.

De rol voor de patholoog hierin is uitdagend. En die handschoen, die neem ik graag op.

Ik heb gezegd.



## Referenties

Adickes ED, Sims KL: Enhancing autopsy performance and reporting: a system for a 5-day completion time Arch.Pathol.Lab.Med. 120;249-253, 1996

Bellaïche Y, The I, Perrimon N: Tout-velu is a drosophila homologue of the putative tumour suppressor EXT1 and is needed for Hh diffusion. Nature 394;85-88, 1998

Bovée JVMG, van der Heul RO, Taminiau AHM, Hogendoorn PCW: Chondrosarcoma of the phalanx; a locally aggressive lesion with minimal metastatic potential. A report of 35 cases and review of the literature. Cancer 1999, in press

Bovée JVMG, Cleton-Jansen AM, Kuipers-Dijkshoorn NJ, van den Broek LJCM, Taminiau AHM, Cornelisse CJ, Hogendoorn PCW: Loss of heterozygosity and DNA-ploidy point to a diverging genetic mechanism in the origin of peripheral and central chondrosarcoma. Genes Chrom. Cancer in press, 1999

Boveri T: Zur frage der entstehung maligner tumoren. Jena, 1914

Burton EC, Troxclair DA, Newmann III WP: Autopsy diagnoses of malignant neoplasms. How often are clinical diagnosis incorrect? JAMA 280:1245-1248, 1998

Geirnaerd MJA, Bloem JL, Eulderink F, Hogendoorn PCW, Taminiau AHM: Cartilaginous tumors: correlation of Gadolinium-enhanced MR imaging and histopathologic findings. Radiology 186;813-817, 1993

Geirnaerd MJA, Bloem JL, van der Woude HJ, Taminiau AHM, Nooy MA, Hogendoorn PCW: Chondroblastic osteosarcoma: characterization by gadolinium-enhanced MR imaging correlated with histopathology. Skeletal Radiol. 27;145-153, 1998

Geirnaerd MJA, Hogendoorn PCW, Bloem JL, Taminiau AHM, van der Woude HJ: Fast Contrast-enhanced MR imaging of cartilaginous tumors. Radiology 1999, in press

Gezondheidsraad: Commissie DNA-diagnostiek. DNA-diagnostiek. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/11

Gijn J van: Onderwijs in de geneeskunde: 'Plus ca change, plus c'est la meme chose'. Ned.Tijdschr.Geneeskd. 142:1-3, 1998

Graadt van Roggen JF, Bovée JVMG, Morreau J, Hogendoorn PCW: Diagnostic and prognostic implications of the unfolding molecular biology of bone and soft tissue tumours. J.Clin.Pathol. 52;481-489, 1999

Hazelbag HM, Fleuren GJ, van den Broek LJCM, Taminiu AHM, Hogendoorn PCW: Adamantinoma of the long bones: keratin subclass immunoreactivity pattern with reference to its histogenesis. *Am.J.Surg.Pathol.* 17;1225-1233, 1993

Hazelbag HM, Taminiu AHM, Fleuren GJ, Hogendoorn PCW: Adamantinoma of the long bones: a clinicopathological study of thirty-two patients with emphasis on histological subtype, precursor lesion, and biological behavior. *J.Bone & Joint Surg.[Am]* 76-A;1482-1499, 1994

Hutchins GM: Autopsy committee of the college of American Pathologist: Practice guidelines for autopsy pathology. *Arch.Pathol.Lab.Med.* 119;123-130, 1995

Icke V: Verwonderwijs. *NRC-Handelsblad*, 4 april 1998

Kawai A, Woodruff J, Healey JH, Brennan ME, Antonescu CR, Ladanyi M: SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. *New Engl.J.Med.* 338;153-160, 1998

Lewin KJ: Nomenclature problems of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Am.J.Surg.Pathol.* 22;1043-1047, 1998

Lundberg GD: Low-tech autopsies in the era of high-tech medicine. Continued value for quality assurance and patiënt safety. *JAMA* 280;1273-1274, 1998

Mitelman F: Clustering of breakpoints to specific chromosomal regions in human neoplasia. A survey of 5,345 cases. *Hereditas.* 104;113-119, 1986

Mitelman F: Clustering of chromosomal breakpoints in neoplasia. *Cancer Genet.Cytogen.* 19;67-71, 1986

Mc Cormick C, Leduc Y, Martindale D, Mattison K, Esford LE, Dyer AP, Tufaro F: The putative tumour suppressor EXT1 alters the expression of cell-surface heparan sulfate. *Nature Genet.* 19;158-161, 1998

Nichols L, Aronica P, Babe C: Are autopsies obsolete? *Am.J.Clin.Pathol.* 110;210-218, 1996

Nowell PC: The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 194;23-28, 1976

Picci P, Bohling T, Bacci G, Ferrari S, Sangiorgi L, Mercuri M, e.a.: Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J.Clin.Oncol.* 15;1553-1559, 1997

Rosai J, Bonfiglio TA, Corson JM et al: Recommendations on quality control and quality assurance in surgical pathology and autopsy pathology. *Mod.Pathol.* 5;567-568, 1992

Sullivan LH: A system of architectural ornament according with a philosophy of men's power, New York, 1924

Virchow RLK: Die cellularpathologie und ihre begrundung auf physiologische und pathologische gewebelehre. Berlin, 1885

Woude van der HJ, Bloem JL, Taminiau AHM, Nooy MA, Hogendoorn PCW: Classification of histopathologic changes following chemotherapy in Ewing's sarcoma of bone. *Skeletal Radiol.* 23;501-507, 1994

Woude van der HJ, Bloem JL, Holscher HC, Nooy MA, Taminiau AHM, Hermans J, Falke THM, Hogendoorn PCW: Monitoring the effect of chemotherapy in Ewing's sarcoma of bone with MR imaging. *Skeletal Radiol.* 23;493-500, 1994

Woude van der HJ, Bloem JL, Verstraete KL, Taminiau AHM, Nooy MA, Hogendoorn PCW: Osteosarcoma and Ewing's sarcoma after neoadjuvant chemotherapy: value of dynamic MR imaging in detecting viable tumor before surgery. *A.J.R.* 165, 1995

Zoubeck A, Dockhorn-Dworniczak B, Delattre O, Christiansen H, Niggli F, Gatterer-Mentz I, Smith TL, Jurgens H, Gadner H, Kovar H. Does expression of different EWS chimeric transcripts define clinically distinct groups of Ewing tumor patients? *J.Clin.Oncol.* 1996. 14:1245-1251, 1996

