



TUSSEN SCHIJN EN WERKELIJKHEID JOHAN M. KROS

TUSSEN SCHIJN EN WERKELIJKHEID

JOHAN M. KROS

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 90-77906-62-90



TUSSEN SCHIJN EN WERKELIJKHEID

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

TUSSEN SCHIJN EN WERKELIJKHEID

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder
hoogleraar in de Neuropathologie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 2 oktober 2006

door

JOHAN M. KROS

ISBN 90-77906-62-90

© Johan M. Kros, oratiereeks Erasmus MC
2 oktober 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).



Ik ben de wonderdokter Fop,
De wereld door bekend.
In heel de wereld leeft er geen
Zoo'n hooggeleerde vent.



Zoo was er eens een kind heel ziek;
En weet gij, wat ik deed?
Ik brak 't den nek, waardoor het schnap
Geen smart of pijn meer leed.



In d'oorlog nam 'k een kapitein
Drie kogels uit de borst;
De man ging dood, en 'k had vergoefs
Mij met zijn bloed bemorst.



De kok van Zijne Majesteit
Had erge pijn in 't hoofd;
Met éénen bijslag heb ik hem
Van alle pijn beroofd.

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum,
Geachte collegae,
Zeer gewaardeerde toehoorders,*

Entiteiten

Een praktijkgeval

Het gebeurt niet vaak dat een patholoog contact heeft met patiënten of familie van patiënten. Enige tijd geleden werd ik gebeld door de vader van een baby die was geboren met een grote hersentumor die de hersenkamers voor een deel innam. Op het door de neurochirurg verwijderde weefsel stelde ik de diagnose carcinoom uitgaande van de plexus chorioideus. De plexus chorioideus is een structuur die in de hersenkamers thuishoort en het hersenvocht, ook wel de liquor geheten, produceert. Mijn diagnose was gebaseerd op enige gelijkenis van het tumorweefsel met die plexus chorioideus. Carcinomen van de plexus chorioideus zijn uitermate zeldzaam. Hoog in het lijstje van alternatieve diagnoses stond de zogenaamde AT/RT (afkorting van atypical teratoid/rhabdoid tumor), een tumor die onduidelijk is gedefinieerd en waarvan het microscopisch beeld zeer variabel is. Ik had echter, afgezien van genoemde gelijkenis van het tumorweefsel met de plexus, nog een aantal argumenten om de tumor niet als een AT/RT te beschouwen. Omdat de chemotherapie, die wordt gegeven nadat chirurgische verwijdering heeft plaatsgevonden, anders is in het geval van een plexuscarcinoom dan van AT/RT begon de druk vanuit de kinderkliniek toe te nemen om een zekere diagnose te stellen. De verontruste vader wilde graag een second opinion, omdat hij op het internet kennis had genomen van de verschillen in behandeling. Ik stuurde het materiaal van de tumor op naar een Amerikaanse collega die in de Mayo Clinic in Rochester een grote consultatiepraktijk heeft en derhalve vaker dan ik dergelijke zeldzame tumoren ziet. Het antwoord liet niet lang op zich

wachten, want de Mayo Clinic is een efficiënt instituut. De collega nam contact op en vertelde waarom hij koos voor de diagnose AT/RT, en niet plexus carcinoom. In recente literatuur was gesteld dat de AT/RTs een bepaalde DNA transcriptiefactor, namelijk INI-1, missen, terwijl de plexuscarcinomen deze wel hebben. Hij had het tumorweefsel onderworpen aan een speciale kleuring voor deze transcriptiefactor en deze was negatief uitgevallen. Daarmee verschilde zijn diagnose dus van de mijne. De vader vroeg zich inmiddels af hoe de tumor nu behandeld ging worden: als plexus tumor of AT/RT. De chemotherapeutische behandeling van deze tumoren is echter geenszins specifiek, maar toch schrijft een of ander protocol voor dat plexus carcinomen met andere chemotherapeutische middelen moeten worden behandeld dan AT/RTs. Opnieuw werd een opinie gevraagd, ditmaal in Duitsland, en wel bij een collega die aan het hoofd van het grootste Duitse hersentumor referentiecentrum staat, en die toevallig net een studie had gepubliceerd waaruit was gebleken dat niet alle AT/RTs genoemde transcriptiefactor missen. Ditmaal liet het antwoord lang op zich wachten. De vader overlegde met mij en we waren het eens: als INI-1 expressie het criterium voor de diagnose is, hoe kun je dan a priori weten of de tumoren die je hiervoor test AT/RTs zijn? Dat is toch een cirkelredenering? Feitelijk had de vader van de baby een essentieel punt geraakt: door wat wordt een bepaalde entiteit nu eigenlijk gedefinieerd; door wat is ze afgegrensd van andere entiteiten; hoe sterk zijn de argumenten voor een of ander; en vooral: maakt het allemaal wat uit?

Pogingen tot het definiëren van een tumor-entiteit

Een oligodendrocyt is een beetje zielig. Hij heeft maar weinig uitsteeksels en met z'n vrij onopvallende cytoplasma en kogelronde kern ziet hij er nogal saai uit. Verder moet hij hard werken: met vele miljarden soortgenoten verricht hij dwangarbeid. Wat hij precies allemaal moet doen is nog steeds niet bekend, maar sinds de observaties die Robertson rond het jaar 1900 deed is zeker dat een van de hoofdtaken het aanmaken van myeline is. Myeline is een vetrijke, witte substantie die rond de vele uitsteeksels van het herenvolk, de neuronen, aanwezig is, en daar voor elektrische isolatie zorgt. Niet alleen om dat schlemielige uiterlijk, het harde werken en de serviele taken is de oligodendrocyt te beklagen. Hij wordt ook nog eens beticht een aandeel te leveren in de ziekte multipale sclerose, waarbij op nog onverklaarbare wijze de productie van het myeline pleksgewijs verdwijnt. Hoe kan dat? Misschien is de oligodendrocyt vatbaar voor een virus en kan daarom z'n plicht niet vervullen; misschien is hij slachtoffer van een ontstekingsreactie waarbij hij voor een ander wordt aangezien, een andere cel misschien die echter nog steeds aan de waarneming weet te ontsnappen. Tot overmaat van ramp wordt de oligodendrocyt van nog meer kwaad beschuldigd: hij zou ook zodanig kunnen ontspreken dat hij zich ongelimiteerd gaat delen waardoor een hersentumor ontstaat die we gemeenlijk "oligodendroglioom" noemen. Hoe kan het bestaan dat zo'n onschuldige cel wordt gezien als oorsprong van een hersentumor? Daarvoor

moeten we bijna een eeuw terug gaan in de tijd, en wel naar 1924, toen men begon met het operatief verwijderen van hersentumoren. Deze ingrepen waren mogelijk geworden door verbeterde anesthesie. Bailey en Hiller waren de eersten die een tumor beschreven waarvan de tumorcellen wellicht waren ontstaan uit oligodendrocyten, en die ze "oligodendroglioom" noemden. Domweg omdat de tumorcellen leken op normale oligodendrocyten. Zo ging dat in die tijd. Daarbij deed het typische (ofwel "klassieke") microscopische beeld van deze tumor door het monotone aspect van haar cellen sterk denken aan een honingraat. Twee jaren later werd het tumortype door Bailey en Cushing in een eerste histogenetische klassificatie van hersentumoren opgenomen. In 1929 publiceerden Bailey en Bucy over dertien van zulke oligodendrogliomen. Het was opgevallend dat deze gliomen wat langzamer groeiden en dat het ziektebeloop van patiënten met deze tumoren wat trager was dan men bij andere representanten uit de groep van de primaire hersentumoren waargenomen had. Terwijl door wijzigingen in de indeling verscheidene andere tumorgroepen van naam veranderden, bleef de naam "oligodendroglioom" voor deze tumor echter ongewijzigd. Er verschenen in de volgende vijftig jaar maar spaarzaam artikelen over dit tumortype, en misschien is dit de reden dat men het idee kreeg dat een oligodendroglioom een zeldzaam glioom is. Tot aan 1994. Vanaf dat jaar veranderde de incidentie plotseling drastisch. Maar daarover zo meteen meer.

De verschillende primaire hersentumoren worden getypeerd zoals er verschillende dieren in een dierentuin zijn. Zo heb je apen, zebra's, giraffes, antilopes, tijgers, buffels en olifanten. De verschillende typen dieren, of tumoren, tonen een onderling verschillend gedrag - zo zijn tijgers agressiever dan zebra's. Maar er bestaan ook gnoes (wildebeesten), die een kruising lijken te zijn van een antilope en een buffel. De gliomengroep kent veel van deze moeilijk in te delen tumoren. Een voorbeeld van zo'n kruising is een glioom dat door sommigen bij de oligodendrogliomen, door anderen bij de astrocytomen wordt ingedeeld, terwijl weer anderen de naam "gemengd oligo-astrocytoom" gebruiken. Behalve duidelijke verschillen in gedrag tussen de groepen, zijn er ook binnen een groep verschillen: de ene tijger zal agressiever zijn dan de andere. Het ene oligodendroglioom gedraagt zich agressiever dan het andere. De mate van agressiviteit kan worden afgeleid uit een aantal microscopische kenmerken waarvan sommige eigenlijk ook al op een scan te zien waren. Deze kenmerken van agressiviteit staan in principe los van het type tumor - een giraffe is minder agressief dan een tijger, maar de ene giraffe is agressiever dan de andere. Dit bracht James W. Kernohan in de jaren veertig van de vorige eeuw ertoe gliomen te gaan graderen, zoals zijn collega Albert Broders, ook in de Mayo Clinic, dat al bij dikke darmtumoren deed. Maar zijn de verschillen in agressiviteit binnen een diagnosegroep nu wel zo groot dat het toekennen van een maligniteitsgraad zinvol is? Het antwoord is tweeledig. Zinvol is graderen pas als de graad iets toevoegt aan hetgeen men al met de klassificatie van de tumor heeft geponeerd. Zeg je al genoeg als je iets als tijger benoemt, of moet je nog toevoegen in welke mate hij agressief is? Die toevoeging kan dus alleen zinvol

genoemd worden als in de klinische praktijk bewijs is verkregen dat de graad correleert met het gedrag van de tumor, hetgeen kan worden afgemeten aan de toestand van de patient, of radiologische veranderingen van de tumor zelf. En dit het liefst vastgesteld in een prospectieve studie. Het werken in EORTC verband heeft me geleerd hoe veel duidelijker de relatieve waarde van in het pathologisch laboratorium gestelde diagnosen wordt wanneer deze in de prospectieve setting van een trial getoetst wordt. Uit de resultaten van een recente EORTC-gerelateerde studie van gliomen bleek dat graderen misschien wel belangrijker is dan typeren. Het belang van het werken in multidisciplinair verband is essentieel voor het boeken van vooruitgang waar het gaat om de behandeling van patiënten. Voor mijzelf geldt daarbij: pathologie zonder kliniek heeft geen betekenis.

Gliomen komen veel minder vaak voor dan tumoren van bijvoorbeeld de long, borst, darm of prostaat. Dat de incidentie van gliomen zo'n 5 tot 7 gevallen per 100.000 is zal wel ongeveer kloppen. Maar de incidentiecijfers van de verschillende typen gliomen zoals die in statistieken en handboeken is gekomen klopt zeker niet. Volgens gezaghebbende bronnen is in meer dan driekwart van de volwassen patiënten met een glioom sprake van een astrocytaire tumor. Pas de laatste jaren verschijnen druppelsgewijs publicaties waarin het aandeel oligodendrogliale tumoren geschat wordt op ongeveer de helft van alle gliomen. Redenen voor de onderschatte incidentie van oligodendrogliomen kan zijn dat op veel plaatsen geen gespecialiseerde neuropathologen naar de hersenbiopten gekeken hebben, of dat men geen gelegenheid of energie had om eigen archief eens aan een revisie te onderwerpen. Bovendien zijn handboeken gebaseerd op veelal dezelfde teksten. Maar er is nog een veel belangrijker reden voor deze significante toename in incidentie van oligodendrogliale tumoren. Klinici zijn namelijk erg gretig geworden om de diagnose te horen. En dat is het gevolg van een zeer belangrijke stap voorwaarts in de behandeling. Sinds de eerste studies van Cairncross in 1994 weten we dat oligodendrogliomen gevoelig zijn voor alkylerende chemotherapie. En wie zou de patiënten deze - veelal adjuvante - behandeling niet willen onthouden? Sinds ongeveer dezelfde tijd weten we nog iets dat als mijlpaal beschouwd kan worden. Oligodendrogliomen in hun klassieke vorm hebben specifieke genetische afwijkingen. De belangrijkste daarvan is verlies van de korte arm van chromosoom 1, kortweg 1p-verlies genoemd. Veelal gaat die afwijking gepaard met verlies van de lange arm van chromosoom 19, ofwel verlies van 19q. Deze afwijkingen kunnen in het laboratorium worden aangetoond. Gliomen met de klassieke honingraat histologie vormen geen diagnostisch probleem voor de patholoog. Maar de vele tumoren die vlees noch vis lijken te zijn - de vele gnoes - die wel. Het onderscheid tussen oligodendroglioom en astrocytoma is bij die tumoren niet makkelijk te maken. Maar dat onderscheid kan nu gemaakt worden door het vaststellen van verlies van 1p/19q. En laten nu juist deze objectief vaststelbare genetische afwijkingen het beste correleren met gevoeligheid voor chemotherapie! Het verlies van delen van de korte arm van chromosoom 1 en de lange arm van chromosoom 19 wordt inmiddels als de genetische handtekening van

oligodendrogliomen beschouwd. Ondanks een decennium koortsachtig speuren is nog steeds niet bekend welke genen op deze chromosoomarmen betrokken zouden kunnen zijn bij het ontstaan van deze tumoren. Aangezien verlies van 1p een "vroeg" afwijking is, d.w.z. dat verlies reeds bij laaggradige, waarschijnlijk jonge, oligodendrogliomen aanwezig is, zou de afwijking een rol kunnen spelen bij het ontstaan van dit type glioom. De genetische handtekening is gebleken voorspellend te zijn voor een gunstige respons van de tumoren op chemotherapie, in het bijzonder op alkylerende middelen. De vraag of de genetische afwijkingen op zichzelf daarbij een causale rol spelen, blijft vooralsnog onbeantwoord. Zijn er nu histologische verschillen tussen de oligodendrogliomen met of zonder 1p-verlies? Met andere woorden: leren we door het genotyperen beter kijken? Deze vraag kwam in de afgelopen jaren veel aan de orde op neuropathologiecongressen en werd verschillend beantwoord. Over één ding is men het eens: hoe klassieker de microscopische aanblik van een oligodendrogliale tumor, hoe groter de kans dat zo'n exemplaar inderdaad verlies van 1p heeft.

Zoals gezondheid moeilijk te definiëren is - misschien is de definitie van ziekte makkelijker - zo ook is het karakteriseren van een gliale tumor niet gemakkelijk. Wetenschappelijke exactheid en morfologische subjectiviteit kruisen elkaar. Men kan menen dat een tumor entiteit wordt bepaald door de genetische make-up. Maar wat nu als er verschil blijkt te zijn in genetische afwijkingen tussen tumorcellen onderling? Ik raak hier aan het onderwerp tumor heterogeniteit - een tumor is niet altijd te beschouwen als één genetische entiteit - maar zal daar nu niet verder op in gaan.

Wat nu is de definitie van de entiteit die we oligodendroglioom noemen? Is dat die hersentumor waarvan de cellen op een honingraat lijken? Of de hersentumor met dat bepaalde chromosomale profiel? Of misschien de hersentumor die het meest gevoelig is voor alkylerende chemotherapie? Of een combinatie van bovenstaande?

De grenzen van de dementie

Auguste D. is 51 jaar oud als ze in 1901 wordt opgenomen in de psychiatrische kliniek van Frankfurt. Ze bleek thuis niet meer te handhaven omdat ze steeds vergeetachtiger werd, daarbij waandenkbeelden kreeg, haar echtgenoot betichtte van overspel met de buurvrouw, en steeds onrustiger gedrag vertoonde. Aan de in consult geroepen psychiater valt vooral haar radeloosheid op. Het gaat niet goed met Auguste; ze overlijdt 5 jaren later in de kliniek onder een beeld van volkomen zwakzinnigheid. In dat jaar, 1906, werkt die psychiater inmiddels temidden van Fritz Lewy, Hans Gerhard Creutzfeldt, Alfons Maria Jakob en Franz Nissl in het Münchener instituut waarover Emil Kraepelin de leiding had. Deze stamvaders van de neuropathologie pionierden daar in het vastleggen van de hersenafwijkingen van mensen die hadden geleden aan verschillende neurologisch-psychiatrische ziektebeelden. Zo werden de hersenen van Auguste naar München gestuurd en daar bewerkt door dezelfde psychiater die haar vijf

jaren eerder had opgenomen. Die psychiater houdt datzelfde jaar nog een voordracht in Tübingen over de pregnante microscopische afwijkingen die hij in de hersenen van Auguste had gezien en die hij aldus beschreef: “die mit der Bielschowskyschen angefertigte Präparaten zeichten sehr merkwürdige Veränderungen der Neurofibrillen... . Über die ganze Rinde findet man miliäre Herdchen, welche durch Einlagerung eines eigenartigen Stoffes in die Hirnrinde bedingt sind.” In deze bewoordingen werden de amyloid plaques en neurofibrillaire tangles geïntroduceerd. Vier jaren later publiceert Perusini, een Italiaanse gastonderzoeker op het Münchener laboratorium, de casus met nog vier van dergelijke gevallen. Echter, het ziektebeeld wordt in het handboek dat Kraepelin over psychiatrische ziektebeelden samenstelde niet naar hem, Perusini, vernoemd, maar naar de behandelend psychiater van Auguste die haar hersenen had onderzocht, en gaat als zodanig als “Alzheimerse Krankheit” de analen in. Zoals wel vaker wijkt het ziektebeeld van de eerst beschreven patient enigszins af van wat we als klassiek voor de ziekte zijn gaan beschouwen. Auguste was nog betrekkelijk jong, en daarom werd de ziekte van Alzheimer aanvankelijk als een preseniele dementie opgevat. Inmiddels weten we dat de ziekte meestal op wat oudere leeftijd voorkomt. Mede omdat de ziekte van Alzheimer de belangrijkste oorzaak is van dementie in de westerse wereld, waar de populatie een steeds hogere leeftijd bereikt, wordt veel onderzoek naar deze aandoening gedaan. Neuropsychologen zijn in staat om middels een batterij van testen goed te voorspellen of iemand met een toestandsbeeld van dementie voldoet aan bepaalde criteria die bij deze entiteit passen. Het beeld kan gecompliceerd worden door het gelijktijdig voorkomen van bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson. Ook kunnen in de hersenen van iemand die lijdt aan de ziekte van Alzheimer kleine infarcten voorkomen, die op zichzelf een ander dementieel syndroom, namelijk dat van de vasculaire dementie, kunnen veroorzaken. Er kan dus meer dan één mogelijk stoffelijk substraat voor een dementieel syndroom in de hersenen van een patient bestaan. Daarmee kan de definitieve diagnose “ziekte van Alzheimer” door microscopisch onderzoek van de hersenen weleens minder definitief zijn. Wanneer kunnen we dan van de “ziekte van Alzheimer” spreken? Seniele plaques en ook neurofibrillaire tangles komen ook bij niet-demente mensen, die verouderen, voor. Hoeveel van deze ongerechtigheden moeten aanwezig zijn om recht te geven op de diagnose “ziekte van Alzheimer”? Het lijkt logisch dat wanneer iemand neuropsychologisch werd getest, en bij neuropathologisch onderzoek later het morfologisch substraat werd aangetoond, de diagnose gesteld kan worden. Maar wat aan te vangen met die gevallen waarin iemand nooit werd getest? Of waar de nabestaanden ontkennen dat sprake is geweest van een dementieel beeld bij hun verwant? Deze moeilijkheden met het stellen van de diagnose komen in de neuropathologische praktijk veel vaker voor dan menig onderzoeker van deze ziekte zich realiseert. In de afgelopen decennia heeft een lawine van onderzoek veel opgeleverd: het amyloid eiwit dat in de seniele plaques aanwezig is werd geïdentificeerd, alsmede het gen dat het grote eiwit codeert waarvan dit amyloid maar een klein stukje is. Ook konden tal van mutatieplekken worden aangetoond in dit gen bij families die lijden

aan een erfelijke vorm van de ziekte. Overigens werden bij een aantal families met de ziekte ook andere genetische loci geïdentificeerd. De meeste gevallen van de ziekte van Alzheimer komen echter sporadisch voor, en men kan slechts gissen naar de oorzaak. Er zou iets mis kunnen zijn met het opruimapparaat, dat in onze hersenen actief is om amyloidneerslagen, die op zichzelf fysiologisch zijn, af te breken of af te voeren of 3-dimensionale structuur van het eiwit. De ziekte blijkt geassocieerd te zijn met allerlei, op het eerste gezicht niet gerelateerde, biologische parameters. Dergelijke verbanden worden blootgelegd in meta-analyses van gedefinieerde populaties zoals de ERGO studie in Rotterdam, of de zojuist opgestarte Generation R studie, waarbij een groot aantal parameters periodiek worden geregistreerd in een bepaalde bevolkingsgroep. Dergelijk onderzoek is zo belangrijk omdat het onverwachte verbanden aan het licht brengt. Verbanden die kunnen worden uitgewerkt in divers vervolgonderzoek. Bovendien worden in zulke grote studies omgevingsfactoren als voeding en milieu in de analyses betrokken.

Maar wat is nu de ziekte van Alzheimer? Het neuropsychologisch syndroom? Een toestandsbeeld? Een microscopisch substraat van seniele plaques en neurofibrillaire tangles? Een bepaalde dichtheid van deze structuurtjes? Een genetisch defect? Een enzymdeficiëntie? Een stapelingsziekte? Normale veroudering die wat uit de hand is gelopen? Een combinatie van bovengenoemde? U mag het zeggen. Een ding is zeker: als er geen klinisch beeld van dementie bestaat of heeft bestaan, mag eigenlijk niet van de ziekte van Alzheimer worden gesproken. Pathologie zonder kliniek heeft immers geen betekenis.

Zinvol onderzoek?

Nog maar enkele decennia terug konden alleen grove chromosomale afwijkingen in tumoren worden opgespoord door de tumorcellen te kweken en vervolgens met het lichtmicroscop naar de chromosomen te kijken. Sindsdien zijn de ontwikkelingen in de moleculaire biologie snel gegaan. Enerzijds kunnen biochemische analyses worden gemaakt van steeds kleinere aantallen cellen. Anderzijds kunnen RNA- of eiwitexpressiepatronen van het totale genepakket worden geregistreerd in grote groepen biologisch materiaal, bijvoorbeeld tumorbiopten. De duiding van grote data-aantallen die op dergelijke wijze worden gegenereerd is zelfs verworden tot een aparte discipline, namelijk die van de Bioinformatica. In principe kunnen analyses gericht worden (“supervised clustering”), maar ook wordt wel zonder premisses naar verbanden gevist in zogenaamde “unsupervised” analyses. De expressieprofielen van groepen van weefsels of tumoren kunnen gecorreleerd worden met bijvoorbeeld gevoeligheid voor chemotherapie, hetgeen een eindpunt van studie kan zijn. Ook kan het resultaat van zo’n exercitie zijn dat genen worden gegroepeerd naar hun activiteit. Eigenlijk zijn zulke inventarisaties een vorm van wat in de sociale wetenschappen als “exploratief” onderzoek bekend staat: er worden hypothesen gevormd op basis van verzamelde gegevens. Een volgende stap zou dan “interpretatief-theoretisch” onderzoek zijn, waarbij gevormde hypothesen of theorieën getoetst worden aan de uitkomsten van experimenten. In de sociale wetenschappen werd weleens geklaagd dat men te snel tot hypothese en theorievorming overging zonder voldoende documentatie vooraf. Ik krijg de indruk dat in het biomedisch onderzoek van dit moment, het kankeronderzoek in het bijzonder, het omgekeerde waar is - veel inventariserend onderzoek, maar weinig hypothese-gedreven toetsing. Maar wat er niet is kan nog komen: de lawines van gegevens die momenteel worden verzameld kunnen uitgangspunt voor veel toetsbare hypothesevorming worden.

Om een primaire hersentumor effectief te bestrijden zou men middelen kunnen aanwenden die het tumorweefsel beschadigen, maar niet het hersenweefsel zelf. Dus geneesmiddelen die onderscheid maken tussen de tumorcellen en normale hersencellen. Daarom is het identificeren van eiwitten die specifiek in de tumorcellen tot expressie komen, maar niet in gezonde hersencellen, een uitgangspunt. Dergelijke eiwitten vormen niet alleen een mogelijk aangrijpingspunt voor gerichte therapie, maar zouden ook gebruikt kunnen worden als biomarker; als diagnosticum of als parameter voor het meten van de effecten van therapie. Voor de zoekactie naar tumor-specifieke eiwitten kunnen verschillende detectietechnieken worden ingezet. In 2001 begon dr. PingPin Zheng van mijn groep in het laboratorium van dr. Theo Luider met het zoeken naar zulke verschieleiwitten. Hiertoe gebruikte zij technieken als 2-dimensionale electrophorese en massaspectroscopie. Een groot probleem bij globale analyse van eiwitexpressie is de specificiteit en reproduceerbaarheid van de bevindingen. Desalniettemin slaagde dr. Zheng erin een eiwit te identificeren dat specifiek in gliomen, of beter: in de vaten van gliomen, tot expressie komt. Zheng’s gedrevenheid heeft inmiddels tot uitgebreid vervolgonderzoek geleid. Enerzijds

basaal onderzoek naar de eigenschappen van de vaatcellen die het eiwit tot expressie brengen; anderzijds klinische studies naar veranderingen van bloedspiegels van dit eiwit gedurende behandeling van patiënten met gliomen. Inmiddels zoekt drs. Dana Mustafa naar nog meer van zulke verschieleiwitten in de bloedvaten van gliomen, waarbij ze gebruik maakt van nog geavanceerdere detectie-apparatuur. Het is de unieke werkomgeving in Rotterdam die het voor ons mogelijk maakt op geleide van de resultaten de onderzoekspaden steeds verder af te lopen, steeds in samenwerking met collegae uit allerlei laboratoria en klinieken.

Na deze lofzang op wat we allemaal wel niet kunnen en doen, past weer enige matiging. Waarom zouden we eigenlijk onderzoek naar gliomen doen? Gliomen treffen in vergelijking tot andere kwaadaardige nieuwvormingen slechts een kleine groep patiënten - afgezien van de kinderen, bij wie hersentumoren na leukemie de meest voorkomende kwaadaardige tumoren zijn. De prognose voor patiënten met gliomen is over het algemeen slecht. Bovendien is er geen onrustbarende incidentiestijging zoals bij vele andere tumoren - genoemde incidentiestijging van oligodendrogliomen is geen echte stijging, maar een correctie op subtypering van de gliomen. Toch zijn verschillende redenen aan te voeren om ook tijd en geld aan onderzoek naar primaire hersentumoren te blijven doen. De morbiditeit van deze tumoren is groot en elke winst in functioneren en welbevinden van de patiënten is significant. Door successen van behandelmogelijkheden is voor veel tumoren gaan gelden dat de patiënten eigenlijk meer chronisch ziek zijn, dan dat ze een dodelijke ziekte hebben. Voor veel patiënten met een hersentumor zou het bereiken van een dergelijke status al grote vooruitgang betekenen. Ik noemde reeds de doorbraak in behandelmogelijkheden die werden teweeggebracht door het succes van de alkylerende middelen als onderdeel van de behandeling van oligodendrogliomen. Onlangs zagen we in een EORTC-gerelateerde studie dat het meten van de methyleringsstatus van de promotor van het MGMT gen in glioblastomen voorspellend is voor de respons op chemotherapie. Dergelijke kennis moet zo snel mogelijk in klinische setting worden geïmplementeerd. Professor Sillevius Smitt zei het al in zijn oratie drie jaren geleden: wetenschappelijk onderzoek naar een ziekte en goede patiëntenzorg zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden.

In een land als Nederland is verkrijgen van financiering voor onderzoek geen gemakkelijke opgave. Ons land bevindt zich zolangzamerhand in het rijtje van landen waar het laagste percentage van het nationaal inkomen wordt besteed aan onderwijs en onderzoek. Veel voor onderzoek benodigd geld moet komen van de tweede en derde geldstroom, terwijl de eerste geldstroom te gering is en te weinig besteed wordt aan de laboratoriumwerkvloer. De accentverschuiving van vakinhoudelijkheid en werkvloer naar ondersteuning en alles wat “management” is gaan heten, leidt in onze hele maatschappij inmiddels tot Kafka-achtige toestanden. Ook speelt de vercommercialisering van de maatschappij mogelijk een rol: de filosofie dat onderzoek geen geld oplevert, maar alleen geld kost. Deze kortzichtigheid zal uiteindelijk grote

gevolgen hebben voor het academische klimaat in Nederland. Voor dit moment is dan ook het belangrijkste om onderzoeksactiviteiten in samenwerkingsverbanden uit te voeren. Samen kunnen kosten worden gedeeld, en minstens zo belangrijk: samen heb je meer expertise en dus meer kwaliteit, en uiteindelijk meer kans op continuïteit van een onderzoekslijn. Bundeling van onderzoek - bijvoorbeeld het kankeronderzoek in Rotterdam - is dan ook een goede zaak. Het samenwerken met verschillende afdelingen binnen en buiten onze faculteit heeft mij niet alleen steeds veel werkplezier, maar ook significante winst in kwaliteit opgeleverd.

Kennisoverdracht is werken aan de toekomst

Met gemengde gevoelens denk ik terug aan het onderwijs dat ik heb genoten tijdens mijn medische studie in Amsterdam in de jaren 1976-1986. Slechte herinneringen heb ik bijvoorbeeld aan universitaire docenten die doceren blijkbaar niet als hun werk beschouwden; aan vele situaties in de kliniek waarin kennisoverdracht of het stellen van vragen niet aan de orde bleek te zijn. Maar ik heb ook veel goede herinneringen. Bijvoorbeeld aan de wekelijkse klinische colleges in de inwendige geneeskunde die op de vrijdagochtend in het Binnengasthuis in ons eerste studiejaar werden gegeven. Ofschoon we nog maar weinig basiskennis hadden werden patiënten gedemonstreerd in bewoordingen die zoveel mogelijk aansloot bij ons niveau van dat moment. Daarmee bleven wij als eerstejaars studenten in het vizier houden waarmee we bezig waren en vooral: waar we naar toe gingen met al die basisvakken die we ons eigen moesten maken. Zonder dat perspectief is het lastig koers te houden.

De medische faculteit in Rotterdam heeft de laatste jaren veel in het werk gesteld om het onderwijs te verbeteren. Die aandacht voor onderwijs is goed geweest. De hervormingsklus lijkt me echter nog niet geheel geklaard. Het is te hopen dat vooral nog meer aandacht geschonken zal worden aan de opbouw van een duidelijk kader van kennis bij de studenten. Het aanleren van systematisch denken, hoofd- van bijzaken onderscheiden en parate kennis opbouwen zijn onontbeerlijk. Deze zaken moeten uiteraard voordat de studenten de kliniek ingaan, bijgebracht worden. Ze vragen namelijk tijd. Het is duidelijk dat basisvakken prominent aan bod dienen te komen. We kweken nu een generatie die door de sterke versnippering van onderwerpen geen degelijke basis van anatomie, fysiologie, biochemie of pathologie krijgt. Dat betekent dat geen degelijk fundament gelegd wordt voor naslag of bijscholing. De pathologie kan daarbij behulpzaam zijn. Dit vak staat namelijk als geen ander vak centraal tussen klinische praktijk en laboratoria, tussen kliniek en prekliniek, en temidden van alle specialismen. Onderwijsbureaus moeten zeker kennis nemen van meningen van studenten, maar deze kunnen nooit de belangrijkste leidraad voor de inrichting van de studieonderdelen worden. Beter is - zo men oordelen al nodig heeft - om studenten aan het eind van hun coschappen te vragen welke studieonderdelen nu het meest relevant waren voor de praktijk. Directe beoordelingen door studenten van net doorlopen studieonderdelen spiegelen al gauw of men leuk genoeg werd beziggehouden, niet te vermoeid raakte en of het examen niet te moeilijk was. Bureaucratie moet zoveel mogelijk worden ingeperkt en geld en middelen besteed aan goed onderwijs door goede docenten, over relevante en essentiële zaken. Ondersteuning moet daarbij praktisch zijn, en niet vanachter talloze onzichtbare bureaus gebeuren. De inrichting van de studie moet ondergeschikt zijn aan afdelingsbelangen, en er moet een duidelijke lijn blijven. Zaken die reeds goed zijn - en dat zijn er zeker al vele - moeten worden behouden; aan verbetering moet worden gewerkt.

Voorts, en dit is faculteit-overstijgend, is het inkorten van de medisch studie tot minder dan vier jaren plus ruim een jaar coschappen, onverantwoord. Er is in de laatste twintig jaren zoveel kennis bijgekomen en onderwerpen zijn dusdanig uitgebreid en

verfijnd, dat het geen betoog behoeft dat inkorting ongewenst is. Bovendien moeten we zorgen dat studenten voldoende budget hebben om serieus met de studie bezig te kunnen zijn, en geen studieonderdelen verzuimen omdat er geld verdiend moet worden. Tegenover een ruimere beurs moeten dan wel voldoende prestaties staan. Om de kwaliteit te waarborgen en een hoop problemen, zowel voor de universiteiten, als de studenten zelf, te voorkomen, is een goede selectie van medische studenten vooraf een vereiste.

Internationale betrekkingen

Deze oratie wordt overschaduwed door de viering van 40 jaar Universiteit van Rotterdam aan het eind van deze week. De titel die is gekozen voor dat jubileum luidt: "De lof der Geneeskunde", vrij naar de lof der Zotheid van de hand van Desiderius Erasmus zelf. Het is om meer dan één reden dat ik even bij deze grootheid wil blijven stilstaan. Erasmus legde de grondslag voor het humanisme. De kern daarvan is respect en tolerantie voor opvattingen van anderen. Tolerantie is iets anders dan zwakte. Men mag sterk staan in zijn opvattingen en geloof, of gesterkt worden door opvattingen of geloof, maar daarmee nooit een houding van superioriteit aannemen. Erasmus was erudiet en kritisch. Vooral van die kritische houding kan men hier en nu nog wel wat leren. Zijn kritisch denken en beschouwen moet mede het gevolg zijn geweest van zijn vele reizen. Erasmus kwam - tot in zekere mate - in contact met andere culturen en denkwijzen. Het is van groot belang dat een in Nederland werkend academisch specialist of specialist in opleiding, enige oriëntatie in de wereld heeft. Het investeren in uitwisselingen - of dat nu gaat om medisch studenten, promovendi, postdocs, stafleden of bestuurders - verruimt de blik van alle betrokkenen. Contacten met Amerikaanse instituten zijn goed omdat in Amerika nog steeds de toon wordt gezet voor wat betreft technisch modern onderzoek. Bovendien zijn Amerikanen goed in communicatie en presentatie - daarbij is hun taalgebruik kort en precies. Contacten met ontwakende reuzen als China en India zijn ook belangrijk. De potentie van China is nauwelijks te overschatten, of het nu gaat om technische ontwikkeling of de enorme aantallen. Communicatie met de Chinezen is vanwege taalproblemen nog vaak lastig. Daarnaast bestaat er een probleem dat de Confuciaanse levenshouding en ook het politieke kader, open wetenschappelijke instelling en discussie zoals die op universiteiten mogelijk moet zijn, nog weleens in de weg staat. Maar ontwikkelingen gaan snel. Het taalprobleem zal binnen afzienbare tijd opgelost zijn. Hoe de politieke verhoudingen zullen veranderen en hun weerslag zullen hebben op de medische wereld, zullen we zien.

Enkele kanttekeningen bij de subspecialisatie Neuropathologie

Een neuropatholoog is een eenzaam mens. Misschien heeft hij die eenzaamheid wel opgezocht; is hij een weinig communicatief wezen dat graag als Einzelgänger door het leven gaat. Het bestaan van een neuropatholoog wordt nog eenzamer in een land als Nederland, waar het subspecialisme eigenlijk niet bestaat. Waarom niet? Dat is een vraag waarop vele antwoorden mogelijk zijn. Neuropathologie ontstond uit de specialismen neurologie en pathologie; eerst nadat de neurologie zich had losgemaakt van de interne geneeskunde en de pathologie als laboratoriumwetenschap als iets meer dan een soort hobby van praktiserende klinici was geworden. Rond 1955 werd in Nederland een club opgericht die zich met neuropathologie ging bezighouden, en die bestond uit 54 neurologen en één patholoog. Sindsdien wisselt het ledenaantal vrij sterk en komen bij herhaling echte dieptepunten voor in de bemanning en uitoefening van neuropathologie. Is Nederland dan te klein voor zo'n vak? Het antwoord is neen. Nederland is namelijk wel klein, maar dat geldt voornamelijk voor het grondoppervlak - en misschien ook voor de geestelijke gesteldheid en het sociale gedrag van een groeiend aantal inwoners, maar dat is vooral een gevolg van de overbevolking. Klein is Nederland zeker niet als het gaat om het aantal inwoners - een kleine 17 miljoen. In beschaafde landen zijn er twee neuropathologen op een miljoen inwoners. Het is dus vreemd dat er in een land dat zich graag profileert als "kennisland" en meent een vooraanstaande medische stand te hebben, in totaal slechts een tiental neuropathologen werkzaam zijn. Als ergens geen behoefte aan is, verdwijnt het vanzelf. Dit geldt voor neuronen in kerngebieden van onze hersenen, en ook voor medische disciplines. Toch is in de loop der tijd steeds impuls vanuit de kliniek gekomen om de neuropathologie in Nederland weer nieuw leven in te blazen. Die impulsen werden vaak gevoed door frustratie over kwaliteit van diagnostiek van specialisten met kennis van het zenuwstelsel en haar specifieke aandoeningen. Algemeen pathologen zijn natuurlijk bang dat meer deelgebieden gaan muiten en het vak daardoor afbrokkelt. Maar deelspecialisatie is toch geen afbrokkeling, eerder verrijking? Een feit blijft echter dat ofschoon de algemeen patholoog de neuropathologie niet wil loslaten, er slechts weinigen zijn die zich in dit vak verdiepen. Er zijn meerdere mogelijke oorzaken te noemen. Neuropathologie is een verzamelterm voor nogal verschillende onderdelen. Die onderdelen zijn sterker dan welk onderdeel van de pathologie dan ook, verbonden met klinische kontekst. Op vrijwel geen enkel gebied is de diagnose zo afhankelijk van het klinische beeld als in geval van de spierbiopten. Spierdiagnostiek kan dan ook niet zinnig plaatsvinden zonder inbreng van de neuroloog. Het diagnosticeren of verifiëren van ziekteprocessen van hersenen en ruggenmerg na de dood is een andere tak van de neuropathologie, en veel al even afhankelijk van klinische gegevens. Het is daarbij een complex onderdeel. Men moet voldoende neuro-anatomie kennen. Ook moet men veel geduld hebben; na fixatie van hersenen en ruggenmerg, die weken duurt, volgt een sessie van oordeelkundig ontleden (wel oneerbiedig "hersensnijden" genoemd) waarbij het preparaat verder in het laboratorium bewerkt wordt. Het uitnemen van monsters voor microscopie gaat niet alleen protocollair, maar vaak ook op geleide van

zichtbare, maar vaak heel subtiele, afwijkingen. Dan volgt na laboratoriumbewerking van het uitgenomen materiaal de microscopie, die gepaard gaat met vele klassieke, voor de algemene pathologie ongebruikelijke kleuringen, en sinds een decennium ook een batterij aan specifieke immunohistochemische bewerkingen. Eigenlijk kan het geheel wel als een obductie op zichzelf worden beschouwd. Het moge duidelijk zijn dat dit onderdeel veel geld kost of: zou moeten kosten. Helaas is er geen navenante budgettering voor geregeld zodat dit onderdeel voor vele afdelingen pathologie liever zou worden afgestoten. Naast de spierdiagnostiek en de hersenobducties vormen de hersenbiopten een onderdeel van de neuropathologie. Ook zo'n specialistisch onderdeel? Ja en neen. Ofschoon veel primaire hersentumoren in een karakteristieke klinische kontekst worden aangetroffen, komen relatief veel unieke entiteiten voor, die slechts met moeite en veel ervaring bij een hoofdgroep kunnen worden ingedeeld - denkt u aan zo'n geval waarmee ik dit betoog begon. Zoals eerder genoemd wordt de hersentumordiagnostiek inmiddels met voor de praktijk essentiële genetische diagnostiek uitgebreid. Een voorbeeld van diagnostische verdieping en mogelijk zullen de budgettaire gevolgen daarvan positief voor het vak uitpakken.

De totaal verschillende velden van de diagnostische neuropathologie hebben met elkaar gemeen dat ze alle deelspecialistische verdieping vereisen. Aandacht voor het continueren van neuropathologie ontstaat veelal pas nadat er enige tijd geen neuropatholoog meer aanwezig is. Dit vak doe je er niet even bij, daarvoor vraagt het te veel. Ik distantiër mij overigens wel van hen die het vak teveel en te elitair afschermen van de algemene pathologie. Zonder de basis van de algemene pathologie kan neuropathologie in de huidige tijd niet bestaan. Maar de pathologie kan ook niet zonder neuropathologie bestaan. De pathologie mag het belang van neuropathologie niet als academisch hobbyïsme wegzuiven. "Voor zulke mensen zijn de hersenen geen vitaal orgaan", zei mijn opleider prof. Stefanko indertijd.

Er zijn in het Erasmus MC meerdere neurochirurgen, neurologen, neuroradiologen, pathologen, maar er is maar één neuropatholoog. Mijn leeropdracht is "Neuropathologie". Een afdeling pathologie put - naar mijn mening - haar kracht uit pluriformiteit; flexibiliteit voor wat betreft de onderzoeksspeerpunten. Niettegenstaande het feit dat bundeling van onderzoek (ik noemde het reeds) niet onverstandig is, moet toch ook bedacht worden dat voor onderzoek van heel verschillende aandoeningen dezelfde methoden en technieken kunnen worden ingezet waardoor kruisbestuivingen kunnen plaatsvinden. Daarbij komt dat de flexibiliteit voor wat betreft onderzoeksfinanciering die hiermee bereikt kan worden, misschien niet onverstandig is. In hoeverre ik naast de hersentumoren ook andere velden van de neuropathologie tot ontwikkeling zal kunnen brengen, hangt sterk af van mijn omgeving. Ik hoop dat men binnen het Erasmus MC spoedig gaat inzien dat het vak niet kan worden bemand door slechts één persoon. En evenzeer dat het opleiden van jongeren in dit vak niet als gunst voor mijzelf, maar als noodzaak voor het Erasmus MC opgevat moet worden. Een noodzaak voor een zichzelf respecterend academisch ziekenhuis.

Woorden van dank

Ik dank het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam en de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum voor mijn benoeming. Ik dank het Trustfonds van de Universiteit voor het instellen van de leerstoel.

Ik dank oud dekaan van de medische faculteit, Prof. Dr. Paul van der Maas, voor zijn inspanningen.

Ook dank ik de overige leden van de benoemings commissie, Prof. Dr. Monique Breteler en Dr. Menno Kok, voor hun aandeel in deze benoeming.

Het is in meer dan één opzicht een bijzonder professoraat. De leerstoel kwam tot stand door gezamenlijk inspanningen van de afdelingen Neurologie, Neurochirurgie, Neurowetenschappen en Pathologie van deze Universiteit. Daarom dank ik de Hoofden van deze afdelingen, Prof. Dr. Sillevius Smitt, Prof. Dr. C.J.J. Avezaat, Prof. Dr. Ch. De Zeeuw en Prof. Dr. J.W. Oosterhuis, respectievelijk, dan ook bijzonder. Ik zal mijn uiterste best doen hun verwachtingen waar te maken.

Ik dank de medewerkers van het Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek, Dr. Corbert van Eden, Prof. Dr. Harry Uylings, Prof. Dr. Dick Swaab, voor de tijd die ik bij hen doorbracht en die ondanks dat ze zo kort was, zo bepalend is geweest voor mijn verdere loopbaan. Corbert bracht me met eindeloos geduld dierexperimenteel onderzoek bij, maar bleek door zijn veelzijdigheid in staat mijn eerste studie naar gliomen te superviseren. Mijn opleiding tot algemeen patholoog en daarbij tot neuropatholoog werd mogelijk door interventie van Prof. Dr. R.O. van der Heul en Prof. Dr. S.Z. Stefanko. Professor Stefanko was een erudiet van klassieke Pools-Duitse origine die me veel kostbare kennis heeft bijgebracht.

Op een enkele collega na weet niemand in dit gehoor wie Dr. E.C. Alvord jr., Professor Neuropathology aan de University of Washington, Seattle, is. Echter, elke Amerikaanse neuropatholoog weet wie deze excentrieke, grote man is. Dr. Alvord leerde mij veel, heel veel. Niet alleen kijken, maar ook denken. Daarenboven leerde hij me hoe met promovendi en postdocs om te gaan. Steun ze, maak ze sterker door kritisch te zijn, maar vooral: laat ze groeien, liefst tot grotere hoogte dan jijzelf. Ik dank mijn collega Bernd Scheithauer van de Mayo Clinic voor zijn professionele hulp en vriendschap.

Ik dank de club van neuropathologen in Nederland. Er is al veel tot stand gebracht. Prof. Dirk Troost initiëerde enkele jaren geleden een aantal internationale cursussen die het gehele veld van de neuropathologie omvatten, en die mijns inziens tot het beste in hun soort zijn gaan behoren. Collega Pieter Wesseling organiseerde onlangs een korte Nederlandse cursus neuropathologie waarin vrijwel alle in Nederland werkzame neuropathologen als docent participiëren. Belangrijk voor aandacht voor, en integratie van, de Neuropathologie in Nederland. Ook dank ik Pieter voor zijn collegialiteit en samenwerking.

Ik dank alle medewerkers van de afdeling Pathologie voor het zo sportief tolereren van mijn aanwezigheid. Er is veel expertise en inzet, en ik weet zeker dat we de beste academische afdeling pathologie van Nederland zijn geworden. In het bijzonder wil ik noemen Marcel van der Weiden, Luc Nelemans en Nel Stouten, die essentiële steun

voor de facetten van diagnostiek en onderzoek in de neuropathologie leveren.

Ik dank dr. Charles Vecht voor zijn rol als grondlegger van de neuro-oncologie groep in Rotterdam. Hij initieerde het neuro-oncologisch laboratorium, waarin veel tot stand is gekomen. Het is een schoolvoorbeeld van multidisciplinaire samenwerking. Doordat hij bereid was om dr. Theo Luider aan te trekken konden we in het neuro-oncologisch laboratorium voorop lopen met toegepaste proteomics. Dr. Theo Luider dank ik voor zijn expertise en collegialiteit, en ook zijn geduld en flexibiliteit, die ons samenwerken al jaren goed doet. Prof. Dr. Peter Sillevius Smitt werd hoofd van de afdeling Neurologie alhier. Met meer van dergelijke afdelingshoofden zou een hoop van de kritische noten in deze oratie geschrapt kunnen worden. Prof. Dr. Martin van de Bent beet zich vast in de EORTC en onder zijn voorzitterschap van de Brain Tumor Group werd nog niet eerder zo veel tot stand gebracht in Brussel. Plezierige samenwerkingsverbanden geniet ik met dr. Wim Hop, statisticus, die me de zaken altijd vanuit een ander perspectief laat zien. Ik dank hem hiervoor. Spierdiagnostiek zonder kliniek is onmogelijk en al helemaal zonder de inbreng van Prof. Dr. Pieter van Doorn. Grote verwachtingen heb ik van de zojuist opgestarte samenwerking met dr. Willemsen van de afdeling Klinische Genetica van onze universiteit. Om puur door resultaten gedreven nieuwe wegen van onderzoek in te slaan, is het leukste wat er is.

Tot slot dank ik Dr. PingPin Zheng, afkomstig uit China (Mainland), die ik enkele jaren geleden aan een collega in HongKong wist te ontfoetselen. PingPin is eigenlijk de echte professor Neuropathologie. Met haar onverschrokkenheid, grote eruditie en onverstoobarheid heeft ze het grootste deel van mijn onderzoekslijn ten uitvoer gebracht. Recentelijk heb ik door tussenkomst van PingPin contacten met onze collegae in Beijng en Shanghai kunnen leggen, contacten die reeds in samenwerkingsverbanden werden uitgewerkt. Drs. Dana Mustafa, afkomstig uit Jordanië, heeft inmiddels in minder dan een jaar, met alle hulp van de mensen van het proteomics laboratorium, werk afgeleverd voor een eerste artikel van wat een prachtig proefschrift gaat worden.

Ik heb gezegd.



Een rijk heer had een kropgezwell
(Dat was een naar gezicht!)
Ik haalde met een touw 't gezwell
En ook de keel hem dicht.



Een man die hang voor poekken was,
Wol zijn gevaccineerd;
Ik cutte hem met 't brandspit in,
En heb hem erg bezeerd.



Een man, die kiespijn had, schoot ik
Zijn kies ferm uit den mond;
De man had nooit wéér kiespijn, en
Was nooit wéér ongezond.



Maar 't grootste meesterstuk deed ik
't Welk braaf wat opzien gaf,
Ik zaakte een heer, die 't pootje had,
Fiksch bei zijn beenen af.

Alzoo genees ik. — Over mij
Klaagt nimmer één patient;
Ben ik, de wonderdokter Fop,
Dan geen geleerde vent?