

- <sup>6</sup> Hayward RS, Wensel RH, Kibsey P. Relapsing *Clostridium difficile* colitis and Reiter's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1990;85:752-6.
- <sup>7</sup> Kuijper EJ, Merrelaar JJ, Stuijbergen WNHM. Is pseudomembraneuze colitis besmettelijk? *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:1805-7.
- <sup>8</sup> Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257-62.
- <sup>9</sup> Kato H, Kato N, Watanabe K, Iwai N, Nakamura H, Yamamoto T, et al. Identification of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* by PCR. *J Clin Microbiol* 1998;36:2178-82.
- <sup>10</sup> Brazier JS. The epidemiology and typing of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 Suppl C:47-57.
- <sup>11</sup> Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 1993;17:109-11.
- <sup>12</sup> Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyras D, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med* 1999;341:1645-51.
- <sup>13</sup> Chaves-Olarte E, Low P, Freer E, Norlin T, Weidmann M, Von Eichel-Streiber C, et al. A novel cytotoxin from *Clostridium difficile* serogroup F is a functional hybrid between two other large clostridial cytotoxins. *J Biol Chem* 1999;274:11046-52.
- <sup>14</sup> McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204-10.
- <sup>15</sup> Dalen Th van, Dijk Y van, Kaan JA, Diepersloot RJA, Leguit P. Een *Clostridium difficile*-uitbraak op chirurgische afdelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:253-5.
- <sup>16</sup> Gorbach SL. Antibiotics and *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 1999;341:1690-1.
- <sup>17</sup> Rohner, Pittet D, Pepey B, Nije-Kinge T, Auckenthaler R. Etiological agents of infectious diarrhea: implications for requests for microbial culture. *J Clin Microbiol* 1997;35:1427-32.
- <sup>18</sup> Barut F, Decre D, Burghoffer B, Lesage D, Delisle F, Lalande V, et al. Antimicrobial susceptibilities and serogroups of clinical strains of *Clostridium difficile* isolated in France 1991 and 1997. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2607-11.
- <sup>19</sup> Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practise Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739-50.

Aanvaard op 9 november 2000

## Commentaren

### *Toenemende betekenis van celdiagnostiek in Nederland*

R. W. M. GIARD

Celdiagnostiek is een eenvoudig, snel, goed en goedkoop diagnosticum: lichaamscellen zijn meestal gemakkelijk te verkrijgen en cytologische preparaten zijn in het laboratorium met bescheiden middelen te maken en te beoordelen. Vanwege deze praktische waarde voor de geneeskunde is het niet verwonderlijk dat inmiddels meer dan de helft van alle onderzoeken bij laboratoria voor pathologie uit cytologische diagnostiek bestaat (tabel). Vooral de punctiecytologie is zeer bruikbaar. Er worden bijvoorbeeld jaarlijks circa 25.000 mammapuncties en 9000 lymfklierpuncties in ons land verricht en de techniek is bij oncologische patiënten onmisbaar voor het vaststellen van metastasen.

Celdiagnostiek heeft waarde zolang de patiënt er profijt van heeft. Dat is een iteratief proces: nieuwe inzichten en technologie alsmede veranderende opvattingen en concurrerende diagnostische methoden noodzaken steeds tot een hernieuwd oordeel over het nut van celdiagnostiek. Methodologisch verantwoord wetenschappelijk onderzoek helpt de basis te vormen voor de praktijk van 'evidence-based' geneeskunde. De verdere ontwikkeling van celdiagnostiek hangt niet alleen af van nieuwe ontwikkelingen, maar vooral van het ontwerpen en uittesten van uitgekende diagnostische strategieën: een verschuiving van een kwalitatief-descriptieve naar een kwantitatief-prescriptieve benadering.

Aan de hand van enkele voorbeelden wil ik deze gedachte uitwerken. Eerst beschrijf ik de algemene eigenschappen van cytologie door cel- en weefseldiagnostiek onderling te vergelijken.

#### DE EIGENSCHAPPEN VAN CELDIAGNOSTIEK

De cel is niet enkel de elementaire bouwsteen van elk organisme, maar – sinds Virchow – tevens die functioneel betrokken is bij elk ziekteproces. Door kwalitatieve of kwantitatieve celveranderingen kan men op het spoor van een afwijking komen. De meest gestelde vraag bij celdiagnostiek is die naar de aanwezigheid van (pre)neoplastische afwijkingen. Cytologisch kenmerken die zich door veranderingen van de vorm en de kleurbaarheid van celkernen (hyperchromasie) en van de ruimtelijke verhouding tussen kern en cytoplasma (relatief meer kern en minder cytoplasma). Daarnaast tonen tumorcellen minder cohesie, ze exfoliëren makkelijker en liggen bijgevolg los van elkaar in cytologische preparaten.

Hoe verhouden cel- en weefseldiagnostiek zich nu tot elkaar? De diagnose van een (pre)maligne afwijking is in de histologie gebaseerd op de combinatie van twee kenmerken, namelijk architecturale afwijkingen (met name wanordelijke weefselopbouw, wel of geen invasieve groei) en individuele celkenmerken (zoals hyperchromasie, anisokaryose), terwijl celdiagnostiek zich enkel op de cytologische kenmerken kan baseren. Dit heeft de volgende consequenties:

– Doordat allerhande ziekteprocessen tot reactieve celveranderingen kunnen leiden, die per cel soms niet van

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, afd. Klinische Pathologie, Postbus 9119, 3007 AC Rotterdam.  
Dr. R. W. M. Giard, patholoog-klinisch epidemioloog (giard@wanadoo.nl).

Aantallen onderzoeken in Nederlandse pathologischelaboratoria, uitgesplitst naar type onderzoek\*

type onderzoek	aantal (%)
uitstrijkje	851 880 (42)
celdiagnostiek	240 730 (12)
histologisch onderzoek	923 512 (46)
totaal	2 016 122 (100)

\*Bron: Stichting Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief; jaar: 1999.

neoplastische celkenmerken zijn te onderscheiden, is de kans op fout-positieve testresultaten 'neoplasië' bij cytologisch onderzoek groter dan bij histologisch onderzoek, waarbij men immers op weefselniveau reactieve en neoplastische veranderingen van elkaar kan onderscheiden.

– Vooral goed gedifferentieerde tumoren tonen soms maar zeer geringe celveranderingen. De metamorfose is in dat geval zo gering dat die nog binnen de normale variatie kan vallen en wordt dan gemist. Bij histologisch onderzoek herkent men de tumor wel op grond van architecturale afwijkingen. Dientengevolge is de kans op fout-negatieve testresultaten bij cytologisch onderzoek groter dan bij histologisch onderzoek.

– Er bestaat bij celmonsters vaak minder zekerheid over de representativiteit dan bij histologische monsters, waardoor er vaker kans is op fout-negatieve testresultaten bij celdiagnostiek.

Een verantwoord gebruik van celdiagnostiek vereist dat foutenbronnen kwantitatief in kaart zijn gebracht en zijn geanalyseerd, en dat de uitkomsten vervolgens worden gezien in relatie tot het doel van diagnostiek. De intentie is aantonen of uitsluiten van ziekte bij symptomatische individuen, of vroege ziekteopsporing (screening). Hierna bespreek ik 3 verschillende vormen van celdiagnostiek met als vragen: wat is het doel van de diagnostiek, welke problemen doen zich daarbij voor en hoe zouden die kunnen worden opgelost?

#### PUNCTIECYTOLOGIE VAN DE MAMMA

De diagnostiek van palpabele mammatumoren (niet-palpabele afwijkingen blijven hier buiten beschouwing) is de afgelopen decennia sterk veranderd. De beslissing operatief in te grijpen is vrijwel altijd gebaseerd op uitkomsten van de diagnostische drieslag kliniek-mammografie-punctiecytologie. Het belangrijkste voordeel van punctiecytologie is de snelle uitslag ervan, zodat de vrouw veelal in één ziekenhuisronde onderzocht en over de uitkomsten geïnformeerd kan worden.

De laatste jaren heeft de punctiecytologie concurrentie gekregen van histologische naaldbiopsies. Deze techniek geeft evenwel meer trauma en de patiënt heeft de uitslag pas na 1 of 2 werkdagen (een cytologisch monster kan meteen worden uitgestreken, gekleurd en onder de microscoop bekeken; een naaldbiopsie moet eerst in paraplasm worden ingebed, waarna er coupes van moeten worden gesneden die na kleuring worden bekeken). De

voornaamste redenen voor de genoemde concurrentie zijn het hoge percentage niet-representatieve puncties in sommige centra en daarnaast de fout-negatiefkans. In ziekenhuizen waar pathologen zelf punteren, het punctaat direct beoordelen en zo nodig opnieuw prikken, ligt het percentage niet-representatieve puncties meestal onder de 10, terwijl het percentage kan oplopen tot 35 als de puncties door minder ervaren personen worden verricht.<sup>1</sup>

*Punctiecytologie of naaldbiopsie?* Als deze twee diagnostische opties – direct een naaldbiopsie of altijd eerst punctiecytologie – naast elkaar worden geplaatst, welke factoren bepalen dan de keuze? Deugdelijk uitgevoerde puncties voor cytologisch onderzoek zijn weinig pijnlijk en leveren snel een diagnose op. Naaldbiopsies kunnen evenzeer fout-negatieve uitkomsten hebben; ervaring en afnametechniek, met name het wel of niet op geleide van het echografische beeld biopsieren, zijn twee belangrijke factoren.<sup>2</sup> De meeste publicaties over de accurate van histologische naaldbiopsies zijn retrospectief en hebben betrekking op geselecteerde groepen patiënten. Er is nog geen goed gerandomiseerd prospectief onderzoek uitgevoerd waarin alle relevante aspecten zijn meegenomen, inclusief kosten en de mogelijkheid en betrouwbaarheid van aanvullende technieken (met name de oestrogenreceptorbepaling). Meer aandacht voor zowel de logistiek als de techniek van de cytologische punctie kan een eventueel kwaliteitsverschil tussen beide methoden doen verdwijnen en duidelijk maken dat het gebruik van celdiagnostiek als eerste en naaldbiopsie als tweede diagnostische mogelijkheid patiëntvriendelijker is en in diagnostisch opzicht zeker niet minder accuraat.

#### PUNCTIECYTOLOGIE VAN DE SCHILDKLIJER

Jaarlijks worden er rond de 300 nieuwe gevallen van schildklierkanker in ons land ontdekt. Meer dan 5% van de volwassenen heeft één of meer palpabele noduli in de schildklier en bij echografisch onderzoek blijkt meer dan 20% noduli te hebben. De kans dat er zich in een willekeurige schildklierknobbel kanker bevindt, is dus op voorhand erg klein, en iedere nodus chirurgisch excideren voor histologisch onderzoek is weinig doeltreffend. Wat is dan de doelmatigste diagnostische aanpak?

Als eerste stap wordt algemeen aspiratiecytologie aanbevolen om uit te maken wie wel en wie niet geoperreed moeten worden.<sup>3</sup> Er zijn echter twijfels geuit over deze aanvankelijk als zeer gevoelig beoordeelde test.<sup>4</sup> Een recent Nederlands retrospectief onderzoek over een periode van 3 jaar naar het gebruik en de sensitiviteit van schildklier cytologisch onderzoek bij patiënten met een histologisch bewezen schildklier carcinoom liet het volgende beeld zien.<sup>5</sup> Ondanks de consensus over het toepassen van schildklierpuncties bleken deze slechts bij 71% van de patiënten met een histologisch bewezen schildklier carcinoom met een grootte van meer dan 10 mm te zijn toegepast. De gevoeligheid van alle punctaten bedroeg 58%. Dit betekent dat door dit punctiebeleid slechts bij 41% van alle schildklier carcinoomen een afwijkende cytologische uitkomst was verkregen en dat bij de overige 59% of geen onderzoek was verricht,

of een fout-negatieve uitkomst was verkregen. Welke andere factoren speelden dan een rol bij de beslissing om toch te opereren?

Als de beslissing om te opereren afhangt van de uitslag van de punctie, dan moet deze test vooral geschikt zijn voor het uitsluiten van schildkliercarcinoom; een fout-negatiefkans in de orde van grootte van 30% of meer maakt punctiecytologie als test minder geschikt. Voor dit onderzoek bestaat echter geen reëel alternatief en daarom moet men op zoek gaan naar de meest verantwoorde diagnostische strategie – een strategie waarbij de minst agressieve, maar tegelijkertijd ook sensitiefste diagnostische benadering wordt ontworpen, waarmee een minimum aan onnodige chirurgische ingrepen wordt bereikt. Onderdeel van dat speurwerk is nader onderzoek naar mogelijke verbetering van logistieke of praktische aspecten van de schildklierpunctie.

#### CERVIXCYTOLOGIE

Wereldwijd is het uitstrijkje het meest toegepaste cytologische onderzoek; het wordt vooral voor screening gebruikt. Het is echter opmerkelijk slecht geëvalueerd. Bij een meta-analyse van enkele jaren geleden bleek er een opvallend gebrek te zijn aan methodologisch verantwoorde onderzoeken naar de accuratesse van uitstrijkjes.<sup>6</sup> In het genoemde onderzoek werd een gewogen gemiddelde sensitiviteit berekend van 58%.<sup>6</sup> Bij een recent systematisch literatuuronderzoek werden slechts 12 artikelen gevonden die enerzijds voldoende basale gegevens voor kansschatting van sensitiviteit en specificiteit bevatten en die anderzijds zo weinig systematische vertekening ('bias') toonden dat aan die getallen tenminste enige betekenis kon worden toegekend.<sup>7</sup> De 4 minst vertekende onderzoeken lieten een gevoeligheid zien variërend van 30% tot 58% en een specificiteit variërend van 91% tot 100%. Een onlangs gepubliceerd Nederlands onderzoek met een 7-jarige follow-up toonde een fout-negatiefkans van 45%.<sup>8</sup> De slotsom van al deze onderzoeken is dat de fout-negatiefkans verrassend groot is. Temeer daar de effecten van screening op baarmoederhalskanker voor de volksgezondheid teleurstellen, dringt de vraag zich op of die fout-negatiefkans daarvoor een verklaring vormt en zo ja, of wij hier iets aan kunnen doen.<sup>9</sup>

Er is uitgebreid gezocht naar oplossingen om de nauwkeurigheid van het uitstrijkje te verbeteren. De caleidoscoop van de cervixcytologie toont technieken als beeldanalyse, computergestuurde diagnostiek, door neurale netwerken ondersteunde scanning, confocale microscopie, vloeistofcytologie ('liquid-based cytology') en typering van humaan papillomavirus (HPV). Steeds herhaalt zich eenzelfde patroon: technieken komen prematuur op de markt zonder goede voorafgaande evaluatie.<sup>10</sup> Is hiervoor een plausible verklaring?

De (pre)neoplastische afwijkingen van de cervix zijn histologisch gedefinieerd. Celdiagnostiek is daarop gebaseerd, maar kan uitsluitend gebruikmaken van celmorfologische en niet van de architecturale eigenschappen, met alle reeds besproken beperkingen van dien. Geen enkele techniek kan die aan de celdiagnostische

ziektedefinitie verbonden beperkingen overstijgen, tenzij er met een nieuw definiërend kenmerk een scherpe én gevoeliger omlijning van een ziekte-entiteit wordt bereikt. Het gebruik van moleculaire kenmerken, zoals HPV-typering, naast of zelfs in plaats van de morfologische beoordeling, lost het vraagstuk door dezelfde oorzaken evenmin op. Met moderne informatietechnologie kunnen morfologische beoordelingsprocessen wel worden gestandaardiseerd en geoptimaliseerd, maar de fundamentele diagnostische onzekerheid kan er niet door worden weggenomen: de computer is nooit beter dan de mens.

Het entameren van methodologisch correct opgezet en uitgevoerd evaluatieonderzoek verdient hier de voorkeur. Gezien het gesignaleerde gebrek aan behoorlijke onderzoeken naar de nauwkeurigheid van cervixcytologie is dit geen overbodige luxe. Daarmee komt er dan eindelijk zicht op de ware eigenschappen van de test; dit is onontbeerlijk voor de opzet en uitvoering van het bevolkingsonderzoek. De registratie van het Nederlandse Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) is daarvoor een ideaal hulpmiddel.

#### BESCHOUWING

Celdiagnostiek heeft nieuwe impulsen nodig. Het vak heeft verschillende bronnen; het kwam tot ontwikkeling binnen diverse klinische disciplines: interne geneeskunde, gynaecologie en radiotherapie, en pathologie. Nederlandse pioniers waren de internisten P.Lopes Cardozo en D.I.Blonk. Sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw is de cytologische discipline formeel bij de pathologie ondergebracht. Waren het eerst vooral klinici die de praktische betekenis van celdiagnostiek inzagen en uitdroegen, nu zijn de pathologen aan de beurt. Er is genoeg werk aan de winkel: nieuwe wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen noodzaken tot bezinning; geen vakgebied kan zonder plaatsbepaling, sturing en structurering.

Zoals uiteengezet, heeft de celdiagnostiek, zeker ten opzichte van de histologie, beperkingen: er zijn vaker fout-positieve en fout-negatieve uitkomsten. Wie blindvaart op de uitslag maakt dus brokken, maar daarin is de cytologie niet uniek: er is geen enkel diagnosticum zonder feilen. De klinische epidemiologie heeft duidelijk gemaakt dat men de aan de test inherente beperkingen in kaart moet brengen en er daarna op de juiste wijze mee moet leren omgaan door een verantwoorde diagnostische strategie te ontwerpen en die te toetsen. Er treedt daardoor een verschuiving op van casuïstiek naar systematische evaluatie en van descriptief naar prescriptief wetenschappelijk onderzoek. Dit impliceert wat minder aandacht voor zeldzame gevallen ('ongebruikelijke manifestatie van granulocytair sarcoom in de borst') en wat meer voor methodologisch verantwoord empirisch onderzoek, de stroming van evidence-based geneeskunde. Dat resulteert in een gefundeerd – meestal beter en doelmatiger – gebruik van de test en verschaft tal van onderwerpen voor verder wetenschappelijk onderzoek. Met het landelijke registratiesysteem PALGA heeft de pathologie een krachtig middel in han-

den om het doel van kwantitatieve analyse van celdiagnostiek te bereiken; vooral niet-universitaire laboratoria kunnen daarin participeren.

Ook al moet men waken voor de misvatting dat technologie in staat zou zijn de begrenzingen te verruimen die eigen zijn aan de cytodiagnostiek, toch is het belangrijk naar nieuwe technieken te blijven zoeken en die te toetsen. Moleculaire eigenschappen van tumorcellen zijn in de oncologie steeds vaker voor de prognoseschatting of therapiekeuze van belang. Omdat bij celdiagnostiek tumorcellen kunnen worden verkregen op een voor de patiënt weinig belastende wijze, kan de (punctie)cytologische diagnostiek uitgebreid worden met moleculair-genetische technieken.<sup>11</sup>

*De discipline cytologie.* Meer aandacht voor de beleidsmatige aspecten ter bevordering van de verdere groei en bloei van de cytologische diagnostiek is zeker niet misplaatst. Welke status heeft de cytologie nu binnen de pathologie? De opleiding tot patholoog vindt overwegend bij één van de 8 universitaire laboratoria plaats, terwijl de meeste pathologen in een niet-universitaire setting werken. De positie van de cytologie is in de 'perifere' laboratoria veel prominenter dan in de academische. Het verbaast veel praktiserende pathologen dan ook dat er voor de cytologie relatief weinig plaats is ingeruimd binnen de universitaire infrastructuur van onderwijs, opleiding en wetenschappelijk onderzoek. De afgelopen jaren verschenen maar zeer weinig dissertaties over een cytologisch onderwerp. Van de ruim 30 hoogleraren Pathologie heeft niemand een leeropdracht voor de celdiagnostiek, terwijl er daarentegen voor kleinere deelgebieden wel leerstoelen bestaan. Valt het nog te verdedigen dat er zo weinig erkende universitaire celdiagnostische deskundigen zijn? Zouden er geen expliciete eindtermen voor de celdiagnostiek moeten worden opgenomen in de opleidingseisen voor pathologie? Die bieden dan ook specifiekere houvast voor de visitaties.

Celdiagnostiek heeft terecht een belangrijke plaats verworven in de klinische praktijk. De pathologie zal zorg willen dragen voor het zorgvuldig onderhouden en uitbouwen van dit even uitdagerende als verdienstelijke vakgebied.

Dr.P.Blok en J.M.Broekman, pathologen, gaven commentaar op eerdere versies van dit manuscript.

#### ABSTRACT

*Increasing importance of cytological diagnostics in the Netherlands.* – Cytological diagnosis has important practical clinical value, as shown by the observation that 54% of all diagnostic activities in pathology laboratories consist of cytological investigations. New impulses are, however, required to ensure ongoing developments. For example, from a scientific point of view, there appears to be little evidence-based information. A shift from case reports to systematic evaluation and from descriptive to prescriptive research is needed. The discipline of cytological diagnostics requires greater academic interest, and better guidance and structuring.

#### LITERATUUR

- 1 Giard RWM, Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of the medical literature. *Cancer* 1992;69:2104-10.
- 2 Zonderland HM, Velde CJH van de, Vijver MJ van de, Hermans J. Preoperatieve naaldbiopsie: een aanwinst bij palpabele mammatumoren met sterke aanwijzingen voor maligniteit. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1952-6.
- 3 Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-9.
- 4 Bartolazzi A. Improving accuracy of cytology for nodular thyroid lesions. *Lancet* 2000;355:1661-2.
- 5 Giard RWM, Hermans J. Use and accuracy of fine-needle aspiration cytology in histologically proven thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2000;90:330-4.
- 6 Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995;141:680-9.
- 7 Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.
- 8 Doornewaard H, Schouw YT van der, Graaf Y van der, Bos AB, Habbema JD, Tweel JG van den. The diagnostic value of computer-assisted primary cervical smear screening: a longitudinal cohort study. *Mod Pathol* 1999;12:995-1000.
- 9 Raffle AE. How long will screening myths survive [letter]? *Lancet* 1999;354:431-2.
- 10 Kurtycz DF, Hoerl HD. Thin-layer technology: tempered enthusiasm. *Diagn Cytopathol* 2000;23:1-5.
- 11 Quirke P, Mapstone N. The new biology: histopathology. *Lancet* 1999;354 Suppl 1:SI26-31.

Aanvaard op 20 maart 2001

## Bladvulling

### *Een nachtelijke wandeling door Brugge (2)*

Ik sloeg mijn manteljas wat dichter om mij heen en zette me om uit te rusten van mijn lange omzwerving. Wanneer er toen iemand voorbij gekomen was zou ik allicht den indruk gemaakt hebben van een wraakzuchtigen minnaar uit een ouderwetsch melodrama. Maar ook hier zou de schijn bedrogen hebben, want in vreedzamer gemoedsstemming heb ik nog nooit verkeerd en zal ik ook nooit kunnen verkeeren.

Half over de leuning hangend zag ik onder mij het hier weer bredere water, nu heelemaal open. Een eind verder opnieuw een brug, een eenvoudige boogbrug als die waarop ik zat. De boog zelf en zijn spiegelbeeld lieten een ovaal open, waarin het zilververlichte water blonk tegen de zwarte omgeving. Naast de brug stond een kasteelachtig huis dat, somber en doodsch, aan het geheel een ietwat melancholieke tint gaf. Met een zacht 'kwiek, kwiek' hun jongen waarschuwend voor de zwarte gestalte, die zoo laat in den nacht als ongewoon verschijnsel opdoemde, gleden een paar zwanen over het water.

Het moge dan al terecht zijn dat RODENBACH, de ontfaarde Bruggeling die zijn moedertaal niet schrijven kon, sprak van Bruges la morte, althans in dat uur leek het terecht te zijn, niet minder zeker is het dat het een doode is, oneindig beter dan menige levende.

Van ganscher harte heb ik dan ook den volgenden dag, na al de congresdrukke, een 'dat is zoo' ten antwoord gegeven aan een van onze gastheeren, die met rechtmatigen trots zeide: 'Awel, Brugge is eene schoone stad, zulle!'

(Particuliere Correspondentie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1901; 45II:907.)