

nn 2963, 514

D

514

Landbouwwetenschappelijke
epidemiologie in
wageningen:
kijk op blootstelling

door prof. dr. ir. F.J. Kok

Onvangen

05 OKT 1993

UB-CARDEX

71230

**EPIDEMIOLOGIE IN WAGENINGEN:
KIJK OP BLOOTSTELLING**

door prof.dr.ir. F.J. Kok



**Inaugurele rede uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van gewoon hoogleraar in de Humane
Epidemiologie aan de Landbouwniversiteit te
Wageningen op donderdag 6 mei 1993.**

*voor Anneroos
Fransien
Chris*

EPIDEMIOLOGIE IN WAGENINGEN: KIJK OP BLOOTSTELLING

Mijnheer de rector magnificus, geachte aanwezigen,

Introductie

De transgene stier Herman, mogelijk producent van medicijnen tegen ziekten bij de mens was onlangs in het nieuws, evenals Biosphere2, 's werelds grootste kas waarin volgens ecologische principes een mini-aarde is nagebootst (1).

Twee extreme voorbeelden die de verscheidenheid laten zien waarmee landbouw en milieu, de beide peilers van de Landbouwwuniversiteit, verweven zijn met gezondheid en ziekte van de mens.

Herman staat model voor het technologisch streven van de mens, de natuur naar zijn hand te zetten.

Biosphere2 illustreert hoe de gezondheid van de mens desondanks afhankelijk blijft van zijn omgeving.

Nu anderhalf jaar nadat de kas, inclusief acht bewoners, hermetisch is afgesloten blijkt hoe moeilijk het is een ecologisch evenwicht tussen mens, plant en dier in stand te houden. Het CO₂-gehalte is te hoog, levensvormen sterven uit, en bewoners leiden honger ten gevolge van een door een ongedierteplaag mislukte aardappelooft (2).

Gelukkig komen extreme verstoringen zoals op de mini-aarde in werkelijkheid zelden voor, en is de mens gemiddeld genomen hiervoor niet het meest gevoelige organisme. Het ecologisch model toont wel aan dat ook de mens voor zijn gezondheid sterk afhankelijk is van zijn omgeving.

Bestudering van blootstelling aan omgevingsfactoren in relatie tot gezondheid en ziekte, dat is waar de epidemiologie in Wageningen zich mee bezig houdt.

Kijk op blootstelling en inzicht in de gezondheids-effecten zijn belangrijk voor preventie van ziekten. Preventie is in wezen niet anders dan riskante blootstelling vermijden (3).

In deze rede zal ik eerst mijn visie geven op de epidemiologie als vakgebied en haar rol in de preventie van ziekten. In het tweede deel ga ik in op de inbedding van de epidemiologie in Wageningen, zowel aangaande onderzoek als onderwijs.

Epidemiologie als vakgebied

Epidemiologie is de wetenschap die frequentie en determinanten van het optreden en beloop van ziekten bestudeert (4). Anders gezegd: epidemiologie legt vast hoe vaak en bij wie ziekten vóórkomen. Veelal is er sprake van een ingewikkeld samenspel van factoren, die het optreden en beloop van ziekten bepalen. Hét kenmerk van de epidemiologie is om de afzonderlijke betekenis van deze factoren in maat en getal uit te drukken.

Een gebruikelijke tweedeling is die in de algemene en klinische epidemiologie. De klinische epidemiologie bestudeert bij patiëntenpopulaties factoren welke te maken hebben met diagnose en prognose van ziekte. Het doel hier is vaststelling van ziekte en vervolgens inzetten van een adequate behandeling (5). De algemene epidemiologie is geïnteresseerd in etiologie van de ziekte en zoekt derhalve bij gezonde populaties naar blootstellingsfactoren bijvoorbeeld in milieu (6), arbeid (7) of voeding (8) welke invloed hebben op het optreden van ziekte. Het doel hier is om door vermindering van blootstelling, ziekte te voorkómen (3).

Er bestaat in het beoefenen van de epidemiologie een enorme diversiteit in de keuze van populaties, van ziekteprocessen, en van verklarende factoren. Zo kan bijvoorbeeld onderzoek worden verricht naar gebruik van pesticiden en vruchtbaarheidsstoornissen bij fruitteilers, naar screening van de bevolking op een hoog cholesterolgehalte, maar ook, om op Herman terug te komen, naar de effectiviteit van een via recombinant DNA techniek verkregen nieuw medicijn bij een erfelijke aandoening als hemofilie.

De epidemiologische methode

Het bindend element in de vele toepassingen is het onderzoekinstrumentarium, waaronder worden gerangschikt de onderzoeksmethoden, en data-analyse technieken (9,10).

In prospectieve, retrospectieve, of cross-sectionele onderzoekdesigns wordt het optreden of vóórkomen van ziekte bij groepen vergeleken, waarbij het individu eenheid van waarneming is. De epidemiologie onderscheidt zich hiermee van fundamenteel onderzoek waarbij niet een individu, maar een orgaan, cel of enzymstelsel tot onderwerp van studie wordt gekozen (11).

Voordeel is dat de epidemiologie direct bij de mens een risicoschatting van gebruikelijke blootstelling oplevert, welke zich laat vertalen in preventief beleid. Er is dus geen extrapolatie van dierexperiment of reageerbuis naar de mens nodig, noch van kortdurende en extreem hoge naar gebruikelijke en veelal chronische expositie.

In het ontrafelen en kwantificeren van factoren die het

risico op ziekten, dan wel de kans op genezing beïnvloeden steunt de epidemiologie op statistische methoden (12).

Toeval of niet, essentiële concepten, ontwikkeld door Fisher kwamen uit de agrarische hoek (13). Met de komst van multivariate technieken beschreven door Cornfield en Cox kon het ziekterisico als functie van blootstelling en een set covariabelen worden gemodelleerd, en was het lastige probleem van confounding althans in de data-analyse te beteugelen (14,15).

In het vakgebied wordt veel waarde gehecht aan interpretatie en implicaties van onderzoeksresultaten (9). Standaardvragen daarbij zijn: Berusten de bevindingen op statistisch toeval?; Zijn de resultaten vertekend door fouten bij onderzoekopzet of uitvoering?; en uiteraard: Is er sprake van een causaal verband (16)? Causaliteit is immers voorwaarde voor optimale benutting van preventie.

Bij de implicaties kan men te maken krijgen met de preventie-paradox (17), waarbij epidemiologie uitspraken doet over ziekterisico op groepsniveau, terwijl het individu wil weten of gedragsverandering bij hemzelf ziekte zal voorkómen.

Na deze plaatsbepaling, zal ik ingaan op de rol van de epidemiologie bij de preventie van ziekten.

Epidemiologie als basis voor preventie

Reeds meer dan een eeuw geleden bleek de epidemiologische methode succesvol voor preventie van infectieziekten. Klassiek voorbeeld is de bevinding van Snow, dat cholera wordt verspreid door

een agens in het drinkwater (18). De Nederlandse Nobelprijswinnaar Eijkman, en Grijns, de latere hoogleraar Dierfysiologie aan deze universiteit, ontdekten dat de gevreesde ziekte beri-beri zijn oorsprong heeft in een vitaminedeficiëntie (19). Hiermee stonden zij aan de wieg van het vitamine-tijdperk.

Infectie- en gebreksziekten kenmerken zich door een relatief simpele etiologie, waarbij zonder die ene blootstelling, in de genoemde voorbeelden de cholera-bacterie respectievelijk een vitamine B1 gebrek, de ziekte niet vóórkomt. Derhalve konden door "simpele" maatregelen dergelijke epidemieën worden uitgebannen, waarmee hart- en vaatziekten en kanker in de loop van de 20e eeuw in Nederland in toenemende mate bepalend werden voor de sterfte (20).

Ook voor bestrijding van deze chronische ziekten is de epidemiologie onmisbaar. Zo draagt het vakgebied al decennia lang bij aan het identificeren van risicofactoren voor hart- en vaatziekten (21,22). Door preventie, betere diagnostiek en behandeling zijn de incidentie en sterfte aan hart- en vaatziekten sinds het dramatische topjaar 1972 gestaag aan het afnemen (20). Dit in tegenstelling tot de belangrijkste vormen van kanker, waarvan minder bekend is over de etiologie, en preventie noch behandeling wezenlijk effect hebben gesorteerd. Door de toegenomen levensverwachting voegen zich hier nog bij andere ouderdomsziekten, als dementie, reuma en osteoporose. Kenmerkend voor deze laatste aandoeningen is bovendien, dat ze niet direct een fatale afloop hebben, maar wel sterk de kwaliteit van leven aantasten.

De genoemde chronische ziekten hebben veelal een

ingewikkelde etiologie, waarbij sprake is van blootstelling aan diverse factoren, gelegen in het individu en zijn omgeving, die onderling en met de genetische aanleg in interactie staan (23).

In tegenstelling tot preventie van infectie- en gebreksziekten, geldt hier niet dat het vermijden van één enkele factor reeds bescherming biedt tegen de ziekte. Alleen bepaalde combinaties van factoren gaan gepaard met een hoog ziekterisico. En het gaat om vaststelling van juist deze relevante blootstellingsfactoren. Hiervoor is beter inzicht in de tussenschakels in de causale keten, van blootstelling tot ziekte vereist.

Om een solide basis te blijven vormen voor preventie zal de epidemiologie intensiever moeten samenwerken met de meer fundamentele wetenschapsdisciplines (24). Deze noodzaak zal toenemen vanwege de ontwikkeling van verfijnde methoden om blootstelling te karakteriseren, om vroege gezondheidseffecten op te sporen, en om individuen te karakteriseren naar aangeboren of verworven gevoeligheid voor ziekten. Het is te verwachten dat preventie-strategieën deze ontwikkeling zullen volgen. Kennis over individuele gevoeligheid voor ziekten zal in bepaalde gevallen kunnen leiden tot ombuiging van een algemene bevolkingsgerichte benadering naar een meer op subgroepen of individuen toegesneden hoog-risico benadering.

Epidemiologie: kennis over mechanismen

Meer kennis over de afzonderlijke mechanistische stappen zal helpen bij het formuleren van voor

preventie vruchtbare hypothesen.

De hypothese over antioxidanten en het hartinfarct is aardig om te illustreren dat vroegtijdige, intensieve betrokkenheid van epidemiologen bij experimenteel pionierswerk nuttig zou kunnen zijn. Het is al lang bekend dat een hoog LDL cholesterol leidt tot atherosclerose. Het precieze werkingsmechanisme is evenwel onduidelijk gebleven. Steinberg en anderen (25) hebben recent kunnen aantonen dat het cholesteroldeeltje eerst een oxidatieve verandering ondergaat om vervolgens in hoge mate atherogeen te worden. Bepaalde vitaminen in de voeding kunnen deze oxidatie tegengaan, en zouden zo beschermen tegen hart- en vaatziekten. Wordt dit onderbouwd door gedegen epidemiologisch onderzoek dan biedt het wellicht concrete aangrijpingspunten voor preventie.

Voor opheldering van tussenstappen in de causale keten kunnen biologische merkers de epidemiologie goede diensten bewijzen. Deze zogeheten 'biomerkers' zijn een set van strategisch gekozen indicatoren in het oorzakelijke mechanisme (26). Als voorbeeld kan roken en longkanker dienen. Zo geeft cotinine, een afbraakproduct van nicotine, gemeten in bloed, een betrouwbaarder beeld van blootstelling aan sigarettenrook dan vragen hoeveel iemand rookt (27). Nog beter in dit opzicht zijn DNA-adducten. Vroege gezondheidseffecten kunnen zichtbaar zijn aan afwijkend geworden cellen in opgehoest slijm, terwijl beginstadia van longkanker zijn te detecteren in histologie en oncogen-mutaties (28). Dus via biomerkers kan veel meer duidelijk worden over het werkingsmechanisme en over mogelijkheden tot vroege interventie, dan via de directe bestudering van roken en longkanker alleen.

Voor toepassing in de epidemiologie kunnen biomerkers van blootstelling, vroege gezondheidseffecten en, gevoeligheid voor ziekte worden onderscheiden.

Biomerkers van blootstelling, bijvoorbeeld nitrietgehalte in speeksel, dioxines in moedermelk, of DDT in onderhuidsvet, vormen een objectieve maat voor inwendige blootstelling, geïntegreerd over tijd en diverse bronnen (29). Voor vertaling naar preventie zijn daarnaast gegevens over uitwendige blootstelling nodig.

Merkers van vroege gezondheidseffecten, zoals atherosclerose in plaats van hartinfarct, spermakwaliteit in plaats van infertiliteit, of darmpoliepen in plaats van darmkanker, kunnen de follow-up periode in het onderzoek bekorten, en maken bestudering van de etiologie specifiek dan bij beperking tot het klinische eindpunt. Vroegtijdige preventieve actie is mogelijk en zinvol, mits de voorspellende waarde van de merker groot genoeg is.

Merkers van gevoeligheid voor ziekte, zijn nuttig voor het identificeren en nader bestuderen van groepen die het meest te duchten hebben van blootstelling.

Omgekeerd kunnen zij ons vertellen waarom bijvoorbeeld de meeste rokers, ondanks de extreem kwalijke blootstelling, tóch geen longkanker krijgen. De hieronder schuilgaande geno- en fenotypen vormen het aandachtsveld van de genetische epidemiologie (30). Preventie en behandeling zijn specifiek op gevoelige groepen af te stemmen. Uiteraard zijn zeer wezenlijke ethische aspecten verbonden aan de hiervoor noodzakelijke screening.

In de afgelopen tien minuten heb ik u laten zien dat epidemiologie bouwstenen aandraagt voor preventie.

Voor bestrijding van chronische ziekten is meer kennis over het mechanisme wenselijk, dus minder een 'black box' en meer een 'glass box' aanpak. Ik kom nu tot het tweede deel van mijn oratie namelijk de inbedding van de epidemiologie in Wageningen.

Inbedding epidemiologie in wageningen

Het vakgebied Gezondheidsleer is aan de Landbouwwuniversiteit als het ware binnengeslopen, toen internationaal erkende artsen als Van Loghem en later Wolff vanaf de 30-er jaren colleges gingen verzorgen in de Tropische Hygiëne, tot heil van de Wageningse tropengangers.

Tesch, die de inmiddels ingestelde leerstoel in de Gezondheidsleer bekleedde tot 1974, was een fel pleitbezorger van de zogenaamde situationele gezondheidkunde, waarbij de gezondheid van de mens in relatie tot het hem omringende milieu centraal stond (31). Tesch, en tijdgenoten als Zielhuis en Biersteker waren aanhangers van een ecologische benadering, die thans opnieuw in de belangstelling staat.

Binnen diverse studierichtingen was veel vraag naar onderwijs in gezondheidsleer en tropische hygiëne. Gezien het onderzoekerskarakter van de Wageningse ingenieursopleiding, bestond tevens sterke behoefte aan onderwijs in de epidemiologie (32). Het zal dan ook niet verbazen dat voor de opvolging van Tesch is gekozen voor een dubbelbenoeming. In 1977 traden Biersteker voor milieu- en tropische hygiëne en Sturmans voor epidemiologie aan. Het is de verdienste van dit duo dat de epidemiologie in Wageningen zich zo sterk heeft ontwikkeld. Nergens in Nederland werd

in die tijd cursorisch epidemiologie onderwijs gegeven, waardoor Wageningen een landelijke functie vervulde. De gelijktijdige ontwikkeling van de situationele gezondheidkunde heeft geleid tot groei en bloei van op blootstelling gerichte epidemiologie. Met deze benadering is Wageningen complementair aan de ziekte-geörienteerde epidemiologie, welke aan diverse medische faculteiten is ontstaan.

Epidemiologie onderzoek

Centraal in het epidemiologisch onderzoek van de vakgroep staat, de bestudering van gezondheids-effecten van blootstelling via leefwijze, leef- en werkomgeving. Toepassingen zijn primair gericht op gezondheidsproblemen in de Westerse samenleving, en in mindere mate in de ontwikkelingslanden. Gezondheidsproblemen betreffen ziekten van hart en vaten, van ademhalingsorganen, en maligne aandoeningen.

Het onderzoek is geconcentreerd rond twee hoofdlijnen. De sector 'milieu, arbeid en gezondheid' bestudeert de invloed van contaminanten in lucht, water en bodem op de gezondheid. Over de milieukant zal collega Brunekreef als nieuwe houder van de deeltijd-leerstoel Gezondheidsleer aanstonds berichten.

In de sector 'leefwijze, biomedische factoren en gezondheid' gaat het om research naar de betekenis van voeding, genotmiddelen en lichamelijke activiteit voor volksziekten als hart- en vaatziekten en kanker. Getracht wordt meer zicht te krijgen op de werkingsmechanismen, rekeninghoudend met verschillen in individuele gevoeligheid.

Deze projecten passen in de biomarker benadering zoals eerder geschetst, en het hoeft geen betoog dat hiervoor nauwe samenwerking onontbeerlijk is met gezondheidkundige vakgroepen in Wageningen zoals Voeding, Toxicologie, en Fysiologie, en met vakgroepen als Luchtkwaliteit, Erfelijkheidsleer, en Moleculaire Biologie. Uiteraard wordt tevens samengewerkt met diverse andere researchinstellingen binnen en buiten Nederland.

In Wageningen heeft de epidemiologie nog een bijzonder karakter vanwege de toepassing bij dieren en planten. Er is duidelijke methodologische overeenkomst met de humane epidemiologie en de eerste schreden tot samenwerking zijn inmiddels gezet. In de veterinaire epidemiologie (33) zijn voor landbouwhuisdieren, de genetische homogeniteit, de veelal groepsgewijze huisvesting, en de keuze van produktiviteit als maat voor gezondheid de meest in het oogspringende verschillen met de humane epidemiologie. Een interessante categorie zijn de gezelschapsdieren. Deze dieren worden oud en ontwikkelen chronische ziekten, vergelijkbaar met die bij de mens. Vanwege blootstelling aan deels dezelfde omgevingsfactoren, minder problemen met versturende variabelen en de in vergelijking met de mens korte levensduur wordt steeds frequenter de epidemiologische onderzoeksmethode bij gezelschapsdieren beproefd om iets over de etiologie van ziekten bij de mens te weten te komen. Een fraai voorbeeld is patiënt-controle onderzoek naar passief roken en longkanker bij honden, waarbij slechts dieren met een korte neus een hoog risico hadden. Reden zou zijn het beperkte vermogen van deze honden om kanker-
verwekkende stoffen uit sigarettenrook te filteren (34).

De botanische epidemiologie (35) ligt wat verder af van de humane epidemiologie, uitzondering vormen wellicht bepaalde infectie-ziekten zoals AIDS en malaria. Verspreiding van planteziekten kent zijn eigen grillige wetten, waarbij mathematische modellen ondermeer gebaseerd op de chaos-theorie, uitkomst bieden (36).

Epidemiologie onderwijs

De brede biologische en analytische expertise op het gebied van blootstelling, in combinatie met een sterke onderzoeksinteresse vormen in Wageningen een ideale basis voor epidemiologie onderwijs. De Landbouwuniversiteit heeft zich dan ook een vooraanstaande positie kunnen verwerven en Wageningse epidemiologen bekleden uiteenlopende beleids- en onderzoeksfuncties.

De opleiding is geconcentreerd in de doctoraal fase. Passend bij de kijk op blootstelling zijn afstudeerprofielen ontwikkeld in de voedingsepidemiologie, de milieu- en arbeidsepidemiologie en de genetische epidemiologie. Deze profielen voldoen aan de eindtermen, opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Epidemiologie voor registratie tot 'Master of Science'.

De door de KNAW erkende onderzoeksschool Gezondheidswetenschappen (NIHES), waarin Erasmus Universiteit, Landbouwuniversiteit en RIVM samenwerken, biedt een gestructureerde onderzoekersopleiding voor een deel van de circa 20 bij de vakgroep werkzame promovendi. Tevens vindt participatie plaats in Wageningse

initiatieven met name de onderzoekscholen VLAG en Milieuchemie en Toxicologie. De vakgroep is dus eveneens volop actief in het postdoctorale onderwijs, hetgeen voor AIO-opleiding en internationalisering wezenlijk is.

Epiloog

Ook een epidemioloog ontkomt niet aan een epiloog. In het voorgaande heb ik aangegeven dat de complexe etiologie van chronische ziekten vraagt om meer inzicht in het biologisch mechanisme waarlangs blootstelling tot ziekte leidt. Hierdoor kunnen voor preventie meer vruchtbare hypothesen worden geformuleerd. Consequentie voor de epidemiologie is, intensieve samenwerking met de fundamentele wetenschappen en ruime toepassing van biologische markers.

Ook heb ik u vanuit een historische context laten zien dat blootstelling-gerichte epidemiologie in Wageningen op haar plaats is.

Voor de toekomst geldt dit in nog sterkere mate. Immers, in het eind 1992 verschenen 'Strategisch Plan Richting 2000' kiest de Landbouwuniversiteit voor duurzaamheid, d.w.z. voldoende en gezonde agrarische produktie in een goed leefmilieu voor mens, plant en dier (37,38).

Het mini-aarde experiment Biosphere2, kan ons hopelijk nog veel leren over herstel en instandhouding van het ecologisch evenwicht, een noodzakelijke voorwaarde voor de gezondheid op lange termijn. Of stier Herman een stal verdient op de ecologische mini-aarde valt nog te bezien. Nieuwe technologieën, waaronder ook de biotechnologie, zijn uiteraard

onmisbaar voor duurzame vooruitgang, maar het gevaar voor misbruik is altijd aanwezig. Waakzaamheid blijft dus geboden.

Dankwoord

Aan het einde van deze inaugurele rede wil ik het College van Bestuur van de Landbouwuniversiteit dankzeggen voor het in mij gestelde vertrouwen. Zoals ik u reeds verzekerde bij mijn benoeming, wil ik hier bevestigen dat de functie mij zeer aanspreekt en ik met veel enthousiasme en energie uitvoering zal geven aan de van mij verwachte taken.

Aan mijn persoonlijke en wetenschappelijke vorming hebben velen bijgedragen. Ik ben allen hiervoor zeer erkentelijk.

Vier personen wil ik hier met name noemen:

Mijn Wageningse leermeester, de hooggeleerde Hautvast, ben ik zeer veel dank verschuldigd.

Beste Jo,

Tijdens mijn hele wetenschappelijke loopbaan ben je een ankerpunt geweest. Zowel in mijn Wageningse studietijd, de promotiefase, als bij de benoeming tot hoogleraar Humane Epidemiologie heb je een centrale rol gespeeld. Jouw vermogen om vruchtbare hypothesen te kiezen, om mensen te motiveren, én je fijne neus voor het verwerven van researchgelden dienen voor mij als voorbeeld.

Zeergeleerde Dekker, Beste Bart,

Als medisch directeur heb je mij in 1978 bij de Nederlandse Hartstichting in dienst genomen, mijn door Sturmans in Wageningen gewekte belangstelling

voor de epidemiologie verder versterkt, en mij in staat gesteld tot verdere epidemiologische scholing in Boston.

In die periode was ook het kruisen van mijn weg met die van de nu hooggeleerde Vandenbroucke doorslaggevend.

Beste Jan,

Zelf net terug van Harvard doceerde je op de zolder bij de Hartstichting met bezielende eenvoud 'Miettinen's principles'.

Teruggekeerd in Nederland kwam ik onder de vleugels van de 'godfather' van de epidemiologie in Nederland, de hooggeleerde Valkenburg.

Beste Hans,

Jou de loftrumpet steken kan het best door hier te vermelden dat maar liefst zes van je vroegere medewerkers nu het ambt van hoogleraar bekleden.

Tenslotte bedank ik alle collega's van de vakgroep Humane Epidemiologie en Gezondheidsleer voor de goede samenwerking en soepele werksfeer. In deze waardering wil ik zonder verder iemand tekort te doen, Dr. Evert Schouten met name noemen.

Mijn naasten, Annerooos, Fransien en Chris wil ik op een andere plaats laten blijken hoeveel ze voor me betekenen.

Dames en heren toehoorders,

Ik dank u voor uw aandacht.

Literatuur

1. Smit C. Doorfokken met stier Herman biedt patiënten uitkomst. Volkskrant 7 april 1993.
Hertsenberg A. Herman is geen stier met gouden horens. Volkskrant 16 april 1993.
Scholtens B. Trage plantengroei stelt bewoners Biosphere2 voor problemen. Volkskrant 27 maart 1993.
2. Nelson M, Burgess TL, Alling A, et al. Using a closed ecological system to study earth's biosphere: initial results from Biosphere 2. *BioScience* 1993;43:225-36.
3. Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid, en Cultuur. Preventiebeleid voor de volksgezondheid: praktische keuzen voor de jaren negentig. SDU Uitgeverij, 's-Gravenhage, 1992.
4. MacMahon B, Pugh TF. *Epidemiology: principles and methods*. Little, Brown & Co., Boston, 1970.
5. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Clinical epidemiology, a basic science for clinical medicine*. Little, Brown & Co., Boston, 1985.
6. IPCS International Programme on Chemical Safety. *Guidelines on studies in environmental epidemiology*. World Health Organization, Geneva, 1983.
7. Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown DJ. *Research methods in occupa-*

tional epidemiology. Oxford University Press, New York, 1989.

8. Willett WC (ed). Nutritional Epidemiology. Oxford University Press, New York, 1990.
9. Rothman KJ. Modern Epidemiology. Little, Brown & Co., Boston, 1986.
10. Greenland S (ed). Evolution of epidemiologic ideas: annotated readings on concepts and methods. Epidemiology Resources Inc., Chestnut Hill, 1987.
11. Potter JD. Reconciling the epidemiology, physiology, and molecular biology of colon cancer. JAMA 1992;268:1573-7.
12. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research. Principles and quantitative methods. Lifetime Learning Publications, London, 1982.
13. Fisher RA. Statistical methods and scientific inference. Revised 2nd ed. Oliver and Boyd, Edinburgh, 1959.
14. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. J Chron Dis 1967;20:511-24.
15. Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). J Royal Stat Soc B

1972:34;187-220.

16. Rothman KJ. Causal inference. Epidemiology Resources Inc., Chestnut Hill, 1988.
17. Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol 1985; 14:32-8.
18. Snow J. Snow on cholera, being a reprint of two papers by John Snow, M.D., The Commonwealth Fund, New York, 1936.
19. Jansen BCP. Het levenswerk van Christiaan Eijkman 1858-1930. Uitgeverij Erven F Bohn NV, Haarlem, 1959.
20. Hoogenboezem J. Sterfte ten gevolge van hart- en vaatziekten blijft dalen. Mndber gezondheid CBS 1993/3
21. Dawber TR. The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Harvard University Press, Cambridge, 1980.
22. Keys A. Seven Countries study. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard University Press, Cambridge, 1980.
23. Rothman KJ. Causes. Am J Epidemiol 1976;104:587-92.
24. Terris M. The society for epidemiologic research (SER) and the future of epidemiology. Am J Epidemiol 1992;136:909-16.

25. Steinberg DS, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increases its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
26. Hulka BS, Wilcosky TC, Griffith JD. *Biological markers in epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1990.
27. Armstrong BK, White E, Saracci R. *Principles of exposure measurement in epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1992.
28. Taylor JA. Oncogenes and their application in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1989;130:6-13.
29. Kok FJ, Van 't Veer P (eds). *Biomarkers of dietary exposure. Proceedings of the 3rd Meeting on Nutritional Epidemiology*. Smith-Gordon & Co., London, 1991.
30. Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. *Fundamentals of genetic epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1992.
31. Susser M. *Causal thinking in the health sciences: concepts and strategies in epidemiology*. Oxford University Press, New York, 1973.
32. Commissie Kruisinga. *Rapport van de commissie Gezondheidskunde Landbouwhoge-*

- school. Landbouwhogeschool Wageningen, 1974.
33. Martin SW, Meek AH, Willeberg P. Veterinary epidemiology: principles and methods. Iowa State University Press, Ames Iowa, 1987.
 34. Reif JS, Dunn K, Ogilvie GK, Harris CK. Passive smoking and canine lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 1992;135:234-9.
 35. Zadoks JC, Schein RD. Epidemiology and plant disease management. Oxford University Press, New York, 1979.
 36. Gleick J. Chaos: de derde wetenschappelijke revolutie Uitgeverij Contact, Amsterdam, 1989.
 37. Landbouwuniversiteit Afdeling Voorlichting en PR. Het strategisch plan van de Landbouwuniversiteit Wageningen richting 2000. Veenman Drukkers Wageningen, 1992.
 38. Zadoks J.C. Speurtocht naar duurzaamheid: verleden, heden en toekomst van de gewasbescherming. Rede, uitgesproken ter gelegenheid van de 75e dies natalis van de Landbouwuniversiteit, 9 maart 1993.