



CHILDREN'S CORNER

HUBERT PH. ENDTZ

CHILDREN'S CORNER

Oplage 1350
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 978-90-779-0667-5

© Hubert Ph. Endtz, oratiereeks Erasmus MC
22 december 2009

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).

CHILDREN'S CORNER

REDE

Uitgesproken ter gelegenheid van
het aanvaarden van het ambt van
bijzonder hoogleraar met als leeropdracht
Tropische Bacteriologie aan het Erasmus MC,
faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam
op 22 december 2009

door

HUBERT PH. ENDTZ

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit
Mijnheer de Decaan van de Faculteit Geneeskunde,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus Medisch Centrum,
Executive Director of the International Centre for
Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh,
Dames en Heren studenten, zeer geachte toehoorders,*

Inleiding

In the summer of 2007, I was delighted to move with my wife and our youngest daughter on secondment from Erasmus University to work at the International Centre for Diarrhoeal Disease Research in Bangladesh.

It is a beautiful country, but with a young and struggling democracy, and an impoverished population of some 160 million people, often desperately trying to live and survive on a small piece of land that ranges between two and four times the size of the Netherlands.

Bangladesh is well known for being the second largest contributor of troops to the peacekeeping operations of the United Nations. It also has a flourishing garment industry. I suspect that about a quarter of you sitting here this afternoon are wearing shirts made there.

Yet with its geography and location, Bangladesh is also in the front-line in facing the devastating consequences of man-induced climate changes. Typically it is those who have the least access to the world's resources, and who have contributed the least to the causes of climate change, who are the most affected. The already shameful inequities between the richest and poorest communities are likely to only be exacerbated.

Quite apart from the negative impact on food security, the impact of climate change on health will see an increase of disease, an increase of mortality directly related to heat, and a changing epidemiology of infectious diseases. And as the poorest and most populated countries are at greatest risk, within those countries it will be precisely those who cannot fend for themselves who will bear the brunt – children under five years of age.

Almost nine million children under five died in 2008 and 40% of these deaths were due to just two diseases: pneumonia and diarrhea. A total of 24.000 children under five die every day from preventable diseases. Ten countries, including Bangladesh, account for two-thirds of the total death count.

In the Spring of 1838 Robert Schumann wrote “Kinderszenen”. It was dedicated to Clara Wieck, his lifelong companion. She was a virtuoso pianist and the main interpreter of her husband’s music. He wrote; she played. In response to Kinderszenen, she wrote to him: “The first piece, von fremden Ländern und Menschen, is a favourite of mine. You can feel yourself completely transported to distant foreign lands”. Let the work of Robert Schumann now introduce you to the children of Bangladesh.

[Music fragment of “Von fremden Ländern und Menschen” from “Kinderszenen” by Robert Schumann]



Child Bangladesh (foto ICDDR,B)

Ik zal U in de volgende 40 minuten niet vervelen met lange historische overzichten van het vakgebied. Ook niet met de indeling van micro-organismen o.b.v. DNA fragment analyse of met een verhandeling over de oorsprong van het microbiële leven en de menselijke evolutie. Veel nationale en internationale onderzoekers storten zich in het laatste deel van hun carrière en met vorderende senosclerosis op dergelijke onderwerpen. Ik wil deze onderwerpen dan ook bewaren voor mijn afscheidscollege. Liever wil ik met U een aantal geselecteerde onderzoeksterreinen doorlopen, die als illustratie dienen van het vakgebied Tropische Microbiologie en in een ietwat breder kader Global Health, het onderzoek, het onderwijs en de aan mij toevertrouwde leeropdracht.

Gastrointestinale infecties

In recent onderzoek wordt aangegeven, dat wereldwijd 5 miljard gevallen van diarree voorkomen bij kinderen ouder dan 5, jonge volwassenen en volwassenen. In het wetenschappelijke jargon noemen we dat morbiditeit.

De laatste 30 jaar blijkt de wereldwijde morbiditeit van diarree in geen van de leeftijdsgroepen te zijn afgenomen.

Voor jonge kinderen is diarree dus een van de belangrijkste doodsoorzaken. Meer kinderen overlijden aan diarree dan aan AIDS, Malaria en Mazelen samen. Jaar in jaar uit overlijden ongeveer 1.5-2 miljoen kinderen onder de 5 jaar aan de gevolgen van diarree. In Azië echter blijft het risico ook onder kinderen tussen 5 en 14 jaar nog erg hoog om pas daarna geleidelijk af te nemen. Interventies zouden daarom in deze gebieden niet beperkt moeten blijven tot de leeftijdscategorie onder 5 jaar, maar ook kinderen moeten bereiken ouder dan vijf jaar.

Ondervoeding en deficiënties in micro-nutrienten, zoals vitamine A en zink, zijn belangrijke risicofactoren en worden geassocieerd met sterfte. In ontwikkelingslanden zijn een op de drie kinderen jonger dan 5 jaar ondervoed. Volgens de UNFPA en de FAO, de voedselorganisaties van de Verenigde Naties en de Wereldgezondheidsorganisatie, neemt de voedselcrisis in ernst toe.

Ook de effecten van een veranderend klimaat op de voedselveiligheid en ondervoeding vormen waarschijnlijk een belangrijke bedreiging voor met name kinderen in ontwikkelingslanden.

In de jaren 70 zorgde de opschaling van orale rehydratie vloeistof of ORS, voor een sterke daling van de mortaliteit door diarree bij kinderen. ORS is een uitvinding van het ICDDR,B en is waarschijnlijk een van de meest belangwekkende medische doorbraken van de 20^e eeuw. In de jaren 90 nam de aandacht voor deze interventie af, mede door de opkomst van andere infectieziekten. Twee maanden geleden hebben UNICEF en de WHO opnieuw aandacht gevraagd voor kindersterfte door diarree in een rapport, dat een nieuw interventieplan bevat: schoon drinkwater en sanitair, handen wassen, voedingssupplementen als zink en Vitamine A, orale rehydratie en vaccinatie zijn allen interventies, waarvan aangetoond is, dat zij het vóórkomen en de sterfte doen afnemen.

a. *Campylobacter*-infecties en het Guillain-Barré syndroom

Campylobacter behoort wereldwijd tot de meest voorkomende oorzaken van bacteriële diarree. De epidemiologie van *Campylobacter*-infecties in ontwikkelingslanden wijkt echter sterk af van die in de rijke landen.

Symptomatische *Campylobacter*-infecties worden in ontwikkelingslanden voornamelijk bij jonge kinderen gezien, in de leeftijdscategorie van ongeveer 6 maanden en 2 jaar. De blootstelling aan verschillende *campylobacter*-soorten is daar gedurende het leven zo hoog, dat bij veel personen een partiele immuunrespons wordt opgewekt, die beschermt tegen klinische infecties.

Het syndroom van Guillain-Barré is een acute neuromusculaire ziekte of polyneuropathie, een ziekte van de perifere zenuwen, die in enkele dagen leidt tot een slappe verlamming van de spieren van armen en benen en vaak ook van de ademhalingsspieren. Grosso modo overlijdt ongeveer 5% van de patiënten en 20% houdt er irreversibele verlammingen aan over.

Het eerste onderzoek naar Guillain-Barré in Rotterdam werd destijds gestart door de hooggeleerden van der Meché en Vermeulen. Inmiddels behoort de onderzoeksgroep in Rotterdam tot de wereldtop dank zij een multidisciplinaire aanpak en de inzet van velen, onder wie de hooggeleerden van Doorn, Laman, van Belkum, en Jacobs.

Baanbrekende studies van Jacobs en Ang, later gevolgd door Godschalk, over aan het syndroom van Guillain-Barré voorafgaande infecties, leidden destijds een lange periode in van grote wetenschappelijke productie en internationale erkenning van deze onderzoeksgroep.

Verder uitbouwen en verbreden van de Guillain-Barré- en *Campylobacter*-onderzoekslijn naar Bangladesh heeft verrassende en nieuwe ontdekkingen opgeleverd. Met het verdwijnen van poliomyelitis in Bangladesh in 2001 is het syndroom van Guillain-Barré nu de meeste voorkomende oorzaak van acute verlammingen. De ziekte komt daar vaker voor dan elders in de wereld en wordt bij 60% van de patiënten in gang gezet door een voorafgaande infectie door *Campylobacter*. Daarnaast wordt de aandoening in Bangladesh op jonge leeftijd gediagnostiseerd en gaat daarom gepaard met een hoge ziektelast.

Veel Guillain-Barré patiënten in Bangladesh hebben aantoonbare, in het bloed circulerende auto-antilichamen, die enerzijds met *Campylobacter* reageren, anderzijds ook met specifieke identieke bouwstenen van de perifere zenuwen, de zogenaamde gangliosiden. Zij leiden tot eliminatie van de bacterie maar ook tot een destructie van de zenuwen en tot de verlammingen, die we kennen als het syndroom van Guillain-Barré.

Vier jaar van multidisciplinair onderzoek met Japanse, Canadese en Nederlandse collega's en een grote financiële steun van de EU/G8 heeft, naast een hoge, wetenschappelijke output, ook nieuwe synthetische moleculen opgeleverd, zoge-

naamde synthetische gangliosiden. Deze moleculen hebben een zeer hoge affiniteit met de ziektemakende antilichamen, die de schade aan de zenuwen veroorzaken.

Het wegvangen van de antilichamen met deze nieuwe moleculen zou daarom wel eens een gunstig effect kunnen hebben op het ontstaan of het verloop van de ziekte. Een nieuwe therapie voor het syndroom van Guillain-Barré? Toekomstig onderzoek richt zich op een verdere optimalisering van deze interacties en mogelijk ook op de ontwikkeling van extra-corporele immunoabsorptie, een soort dialyse, die deze specifieke auto-antilichamen wegvangt.

Campylobacter-studies zullen zich richten op surveillance, epidemiologie en een gedetailleerde moleculaire karakterisering van de bacteriesoort. Voorts zullen wij ook de immuunrespons bestuderen bij jonge kinderen en in een geboorte-cohort. Hierover is weinig bekend terwijl jonge kinderen juist een risicogroep zijn in ontwikkelingslanden. Meer kennis over de aangeboren en verworven immuunrespons tegen *Campylobacter* in deze leeftijdscategorie is essentieel voor de ontwikkeling van effectieve interventiestrategieën.

b. Cholera

Cholera is een ernstige levenbedreigende ziekte, veroorzaakt door *Vibrio cholerae*. In met name Zuid-, Zuid-Oost Azië en Subsaharisch Afrika is de ziekte endemisch. Goede cijfers over het voorkomen van de ziekte waren jarenlang niet voorhanden, omdat veel ontwikkelingslanden zoals Bangladesh die niet rapporteerden aan de Wereldgezondheidsorganisatie.

Verskillende ontwikkelingen, in het bijzonder de International Health Regulations van de WHO, hebben ervoor gezorgd, dat meer en meer landen infectieziekten rapporteren.

Hoewel een politieke kentering tot stand lijkt te zijn gekomen, rapporteert Bangladesh, tot op heden, geen gevallen van cholera aan de WHO. Gelukkig is met de komst van internet een andere methode van de grond gekomen om de wereldwijde incidentie en verdeling van infectieziekten te kunnen volgen.

ProMed, verzamelt sinds 1994, onder de vlag van de International Society for Infectious Diseases, alle meldingen op internet van uitbraken van infectieziekten. Op basis van de rapporten van de WHO en ProMed ontwikkelden twee ex-Erasmus onderzoekers, Ang en Wertheim, een nieuwe kaart met aantallen gerapporteerde en/of gepubliceerde cholera-gevallen.

In Bangladesh komen jaarlijks, naar schattingen van ICDDR, B, 1,2 miljoen nieuwe gevallen van cholera voor, waarvan ongeveer 300.000 in ziekenhuizen worden opgenomen.

In het Dhaka ziekenhuis van ICDDR,B zien we jaarlijks 120.000 patiënten met diarree; afhankelijk van de leeftijdscategorie en van het seizoen zijn 10-50% daarvan gevallen van cholera. In de laatste tien jaar zijn zo meer dan één miljoen patiënten met diarree behandeld, van wie er zonder hulp 300.000 zouden zijn overleden.

Cutting-edge chemie door chemici van de afdeling Organische Chemie aan de Universiteit van Wageningen (Gerben Visser en Han Zuilhof), de Universiteit van Utrecht (Roland Pieters), de National Research Council in Ottawa (Michel Gilbert), heeft gepatenteerde technieken opgeleverd voor de biosynthese van humane gangliosiden, waaronder GM1. Over deze synthetische moleculen en de mogelijke rol bij de behandeling van Guillain-Barré sprak ik zojuist al kort.

Met de ontwikkeling van deze moleculen ontstaat er een serendipiede translatie in het onderzoek. Voor een onderzoeker zijn dit de meest spannende momenten. Deze kansen dienen zich vaak aan, worden niet altijd opgemerkt of soms terzijde gelegd, en het is opvallend hoeveel grote doorbraken in het medisch onderzoek oorspronkelijk niet bedoeld waren, noch beschreven in een oorspronkelijk onderzoeksprotocol.

Met nieuwe technieken was het mogelijk om het synthetische ganglioside GM1 molecuul te koppelen aan een drager, een vier-armige structuur, een tetrameer. Eerder was bekend, dat het natuurlijke GM1 de receptor is op de darmwand voor het ziektemakende Cholera-toxine. Anders gezegd, Cholera-toxine bindt in de darm aan GM1 ganglioside receptoren en initieert een cascade aan biochemische reacties, die uiteindelijk leiden tot het beeld van cholera.

In-vitro studies in Wageningen en Utrecht hebben een ongekende hoge affiniteit van deze synthetische tetrameren aangetoond voor Cholera-toxine in vergelijking tot het natuurlijke produkt. In plaats van een misschien verwachte viervoudige stijging van de affiniteit van de GM1 tetrameer voor Cholera-toxine bleek de binding bijna 100.000 maal zo krachtig te zijn.

Dierexperimenten uitgevoerd in Dhaka op konijnen bevestigen de eerdere resultaten en tonen 100% remming van het biologische effect van Cholera-toxine door deze synthetische GM1 tetrameren in nanomolaire concentraties. Derhalve, concentraties van deze tetrameren in de orde van 10^{-9} gram kunnen het Cholera-toxine volledig neutraliseren.

Deze studies worden voortgezet in Bangladesh met verschillende verwante moleculen. Tevens zal een nieuwe studie in een experimenteel cholera-ree-model (RITARD) worden gestart.

Ook worden in-vitro en dierexperimentele studies voorbereid met andere bacteriën, die ook ziekte veroorzaken door toxine-productie en met name die toxinen, die door *Escherichia coli* en door Shigella-soorten worden geproduceerd.

Op langere termijn zal er naar gestreefd worden met behulp van deze suikers een interventie-studie te doen in een high-risk cholera endemisch gebied. Omdat 25-50% van de cholera-gevallen secundaire gevallen zijn, ontstaan in de directe leefomgeving van index-patiënten, lijkt een studiedesign, gericht op preventie van deze secundaire gevallen, het meest kansrijk.

De nieuwe suikers kunnen leiden tot een paradigmatische verandering in de preventie en behandeling van cholera. De campagnetekst ligt al klaar: “a sugar a day keeps cholera away”.

c. Antimicrobiële resistentie

Wereldwijd en met name in Azië is er een sterke toename van multidrug resistente, ziekmakende darmbacteriën (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* en ook *Vibrio*).

Gedurende mijn medische opleiding werd tetracycline geadviseerd als onderdeel van de behandeling van cholera; tijdens mijn specialisatie werd dit, door toenemende tetracycline-resistentie, ciprofloxacine. Een recente ICDDR,B-expeditie naar Zimbabwe om daar op verzoek van de WHO te helpen bij een grote cholera uitbraak, laat zien, dat in dat gebied en voor het eerst in Afrika, een deel van de Cholera-bacteriën nauwelijks meer gevoelig is voor ciprofloxacine. Inmiddels is hier, en ook in andere gebieden, azithromycine het middel van eerste keuze.

Vorige week nog promoveerden aan de Erasmus Universiteit, Juliette Severin en Endang Estari, op een uitgebreide studie naar antimicrobiële resistentie op Java in Indonesië.

Een hoge incidentie van diarree en tyfus door multiresistente micro-organismen zien we ook in met name de krottenwijken van Dhaka. De bron, oorzaak en verspreiding van deze resistentie tegen verschillende antibiotica is onbekend.

Een prospectieve studie in de krottenwijken van Dhaka naar de risicofactoren van resistentie bij diarree veroorzakende darmbacteriën wordt voorbereid i.s.m. met Erasmus MC en Universiteit van Paris. Zowel antibioticagebruik als risicofactoren

geassocieerd met resistentie, en de verspreiding van resistentie-genen van normale darm flora naar ziekmakende darmbacterien, zullen worden bestudeerd.

Het voorkomen en bestrijden van antimicrobiële resistentie heeft hoge prioriteit en is een zaak van ons allen.

Vorige maand werd door President Obama en de Zweedse EU voorzitter de oprichting aangekondigd van een Transatlantische Task Force, die onderzoek moet doen naar de dreiging van antimicrobiële resistentie. Te hopen valt, dat het werkkterrein van deze Task Force verder zal reiken dan de Verenigde Staten en Europa alleen, want anders blijft het dweilen met de kraan open.

Luchtweginfecties

Acute luchtweginfecties komen wereldwijd zeer vaak voor. En de ziektelast, veroorzaakt door deze infecties, is hoog en trekt een zware wissel op de gezondheidszorg.

In lage-inkomenslanden, waaronder Bangladesh, komen acute luchtweginfecties inmiddels meer voor en zorgen voor een hoger sterftecijfer dan darminfecties. De snel toenemende urbanisatie met name in deze landen en de enorme bevolkingsdichtheid in de krottenwijken zijn belangrijke risicofactoren. Om U een voorbeeld te geven: in de delen van de krottenwijken van Kamalapur in Dhaka wonen meer dan 50.000/km².

Streptococcus pneumoniae en het influenzavirus zijn frequente verwekkers van acute luchtweginfecties. Een verband tussen deze twee verwekkers wordt vermoed. Een voorafgaande influenza-infectie zou een risicofactor kunnen zijn voor een pneumokokkenpneumonie of omgekeerd. Dit zal in Dhaka door een door Gates gefinancierde grote studie worden onderzocht.

Tuberculose is hoog endemisch in deze gebieden en interventies worden bemoeilijkt door de lage gevoeligheid van de huidige testen en de hoge turn-around-time, de tijd, die een laboratorium erover doet om een testuitslag te produceren, voor zover er überhaupt al laboratoriumdiagnostiek mogelijk is. Het onderzoek richt zich onder meer op het versnellen van de laboratorium-diagnostiek, deels met bij voorkeur snelle, simpele en betaalbare zogenaamde point- of-care testen. RAMAN spectroscopie (ism Centrum voor Optische Diagnostiek en Therapie en River Diagnostics, een offspin bedrijf binnen Erasmus MC) is een serieuze kandidaat. Een andere interessante ontwikkeling is de spinn-off van een klein project, dat onlangs door Erasmus MC en ICDDR,B, ism een commerciële partner, in Bangladesh is uitgevoerd. Met behulp van een zogenaamde elektronische neus, die vluchtige moleculen, afkomstig van tuberculose-bacterien, detecteert, lijkt het mogelijk om patiënten met longtuberculose snel te identificeren. Hoewel nog in een zeer pril stadium van ontwikkeling, kunnen deze resultaten nu al als veelbelovend worden gekenschetst.

Opduikende infecties en de ontdekking van micro-organismen

Emerging infections, ook wel opduikende of opkomende infecties genoemd, veroorzaken een hoge last voor de wereldeconomie en de volksgezondheid. Ecologische, milieu- en socio-economische factoren spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van zowel nieuw opduikende als nieuwe opduikende infecties.

Onlangs werd in het gerenommeerde tijdschrift Nature een studie gepresenteerd naar de geografische spreiding van opduikende infecties. 335 uitbraken, die plaats vonden tussen 1940 en 2004, werden geanalyseerd. Een onderscheid werd gemaakt tussen zoönotische infecties (dat zijn infecties, die van dier op mens worden overgedragen), uitbraken van infecties met resistente verwekkers en ziekten, die door insecten worden overgedragen. De auteurs identificeerden zogenaamde “hotspots” in die delen van de wereld, waar nieuwe infectieziekten meestal opduiken. De meeste uitbraken zijn geconcentreerd in Subsaharisch Africa, Zuid- en Zuid-Oost Azië. In alle categorieën blijken Bangladesh en het gebied rondom de baai van Bengalië hotspots te zijn. Veel nieuwe infectieziekten, niet alleen cholera, vinden hun oorsprong in dit gebied. Gebieden met sterke toename van urbanisatie, en een hoge mens- en dierbevolkingsdichtheid, zijn de hotspots, waar epidemieën ontstaan.

Bij de bestrijding van infectieziekten doet zich altijd de vraag voor, hoe we het meest effectief onze middelen kunnen inzetten om epidemieën te voorkomen dan wel vroegtijdig op te sporen. Moeten we hoge muren bouwen, screenen aan de landsgrenzen, zoals dat in het geval van H1N1 griep door vele landen nog lang is volgehouden? Of kunnen we onze mensen en middelen niet beter inzetten op die plaatsen in de wereld, waar nieuwe uitbraken waarschijnlijk zullen ontstaan?

Dit idee is niet nieuw en over de hele wereld zijn er nu verschillende centra en netwerken ontstaan, die zich volledig richten op de detectie, identificatie en monitoring van opkomende infecties, als onderdeel van de voorbereiding op een pandemie.

Wat soms ontbreekt bij veel van deze initiatieven, is de opbouw van lokale capaciteit en de opzet van kwalitatief hoogwaardige laboratoriumplatforms, juist in die gebieden, waar de nieuwe infecties zullen ontstaan. De opbouw van lokale capaciteit zal ook in positieve zin bijdragen aan de preventie, diagnostiek en behandeling van meer alledaagse infecties zoals luchtweginfecties en darminfecties. Het mes snijdt dan aan twee kanten: niet alleen lokaal, maar ook wereldwijd zullen internationale investeringen in lokale capaciteitsopbouw in ontwikkelingslanden hun vruchten afwerpen.

Luchtweginfecties en darminfecties zijn verbonden met hoge morbiditeit en mortaliteit, in het bijzonder in lage-inkomens ontwikkelingslanden. In ruwweg 40-60% van deze gevallen wordt géén verwekker aangetoond. De komst van nieuwe moleculaire technieken opent nieuwe wegen naar het oplossen van deze lacune.

In Dhaka worden plannen ontwikkeld om in de krottenwijken een surveillance van luchtweginfecties en darminfecties op te zetten, en lokale capaciteit op te bouwen om daarmee bestaande, maar nog niet gedetecteerde, en nieuwe ziekteverwekkers op te sporen. Het viral discovery platform in Erasmus MC is een van de speerpunten van de afdeling virologie. Uitbreiding van het discovery-onderzoek naar Bangladesh lijkt, met name op het terrein van luchtweginfecties en darminfecties, kansrijk.

Global Health

SARS, Avian and H1N1 flu or Swine Flu are distracting us from other immediate health issues in countries with scarce resources. This is not a judgment, but a fact. I do not contest the importance of global cooperation so that we are all prepared for a pandemic. In fact as SARS and Avian and Swine flu have shown us, the potential for new emerging infectious diseases is growing. Yet government agencies face budget cuts due to the economic downturn. And many countries simply cannot afford an effective disease surveillance system and are struggling with the international health regulations.

Improving public health infrastructure through pandemic planning does have immediate and lasting benefits, increasing the overall response capacity for all threats to public health. But we should not allow one issue to dominate over all others and global preparation for new pandemics is dominating the international political agenda at the expense of other, possibly more immediate, threats.

Acute bacterial diarrhea and respiratory diseases, including the rapid spread around the world of antimicrobial resistance, and various neglected tropical diseases, are causing a tremendous health burden, in particular among the young and the poorest of the poor in sub-Saharan Africa and South- and South-East Asia.

Let me cite a famous quote from the Spanish novelist and philosopher George Santayana from 1905, more than 10 years prior to the Spanish flu pandemic: “Those who cannot remember the past are condemned to repeat it”.

One hundred years on, his statement still holds, yet an historic perspective must not lead us to ignore the present.

What I am saying is that concentrating our attention, and much of our financial means, on one potential threat – the possibility of pandemics – is not wise. Infectious disease modeling is a very popular and new discipline that may help us predict the global spread of diseases. Yet it could be said that we are turning the scientific knowledge based on these models into a dogma. But models are just that. So-called scientific knowledge is not real or certain knowledge. We do not know, we guess. Our models and knowledge are based on hypotheses, not on certainties. It is the best knowledge we have at a certain point of time. It is knowledge that is waiting for future falsification.

I am not proposing an argument to prove that the chosen path and the measures taken are unlikely to achieve the objectives, but we must realize that global health policy is not always a matter of knowledge, but also of guesses, and judgments and choices. And the challenges we face are numerous, and we should not face some and turn our back on others. We will need a strong and sustained national and international effort and commitment. Pandemic preparedness needs to go hand in hand with key actions aimed at addressing the leading causes of child death, including pneumonia and diarrhea.

Research and training in the global village

The pursuit of new scientific knowledge, of discovery and of innovation, and the development of new and more effective interventions, is a primary target for research institutes and universities. They fuel our prosperity and success in the future. And to ensure that future for our children, and our children's children we must make commitments today.

This point was eloquently made by President Obama in a speech to the US National Academy of Sciences earlier this year, when he announced a very significant increase of public funding for basic scientific research. "It was basic research in the photo-electric field that would one day lead to solar panels. It was basic science in physics that would produce the CAT and MRI scans in hospitals. This work begins with a commitment to basic science and applied research from the laboratories of renowned institutions and universities. But no one can predict what new applications will be born of basic research".

Top-down planning therefore is not always a secure road to discovery. It generates lots of paper and managers and distracts the scientist from his core activity: scientific discovery. The development of new knowledge is a bottom-up process that originates in the mind of an individual scientist, often at the interface of various disciplines, and in the absence of administrative fuss.

The European Union is clearly lagging behind the United States of America with regards to investing in research and development. The stagnation of European investments at 1.8% of GDP is severely hampering its ambition to become a globally competitive and knowledge-based society. The rapidly decreasing expenditures of the Dutch government in R & D are illustrative in this regard. We are not innovation leaders anymore and barely keep up with the group of innovation followers.

Yet one of the greatest challenges for the scientific endeavor today is the lack of funding to support basic scientific research. Public funding for basic sciences and technologies is clearly lagging behind. Although the public, the private and the non-profit sectors often join hands together, it is the public sector that should, in my opinion, take the core responsibility of funding basic science and research.

Universities play an increasingly important role in addressing global health problems. Renowned universities like Johns Hopkins, Harvard, Duke and Oxford have extended their focus from local problem solving to facing global challenges. The focus of this University is also changing from local and regional, to international. Memoranda of understanding have been signed, and ambitious programs have been developed, with Fudan University in Shanghai in 2006, with several universities in Indonesia and with ICDDR,B in 2007, and this year with the University of Rosario in Colombia. All of these

ventures explore and initiate research and aim to train a new generation to collaborate across international boundaries in the health sciences. Mono-disciplinary or oligo-disciplinary stay-at-home research is gradually being replaced by cross-disciplinary, international research and training in other parts of the world.

ICDDR,B and Erasmus share a common vision and mission: the acquisition and implementation of new knowledge and know-how, along with aspirations to play a leading role in health related issues world-wide.

Since 2007 Erasmus seconded a senior staff member from the department of Medical Microbiology and Infectious Diseases to the ICDDR,B in Bangladesh. This year two Bangladeshi students enrolled here in a MSc in Infection and Immunity, and the first Erasmus student has successfully followed a six month elective research fellowship in Bangladesh. Next year a student from the ICDDR,B plans to defend his PhD thesis here at Erasmus University. And the creation of an ICDDR,B chair in Tropical Bacteriology at Erasmus will further strengthen the collaboration between the two organizations, and also will reinforce the work with other international research and training institutions.

Training finally brings me to you – the medical students here at the Erasmus school of medicine. You are privileged to be a part of an institution that in terms of research, innovation and the creation of new scientific knowledge is the leader among the University Medical Centres in the Netherlands and has high ambitions to be in the top twenty research institutions worldwide. So you are at the right place at the right time, but you will have to work hard if you want to pursue a successful career in medicine.

Whether in sports, arts or sciences, expert performance by exceptional individuals is the result of prolonged and intense practice. Recently, the accumulated amount of practice alone as a function of age was assessed for expert professional pianists and amateur pianists. One striking difference between an amateur and a professional pianist is the number of exercise hours. By the age of 18 the professional pianist has approximately 8000 hours of individual exercise versus approximately 1500 hours for the amateur pianist. Similar relationships have been described in sports and in science.

Erasmus has widened its educational horizon by increasing the number of overseas students in master degree programmes and by increasing the options for you to complete traineeships and fellowships abroad.

Seize those opportunities. Spread out your wings and travel. Work in other medical or research institutions. Become immersed in foreign cultures. Learn, and try to understand the challenges faced by your generation, not just here, but over there as well. Learn about the enormous gap between the rich and the poor, about the

consequences for the underprivileged children in developing countries. Go to where the problems lie. Learn about climate change and about its implications on health. These can be life-changing and life-shaping experiences that will help you to grasp the challenges of our global village. Over three hundred and fifty thousand children are born every day, almost four every second. Their future is in your hands.

Claude Debussy composed the piano solo suite named “children’s corner” for his 3 year old daughter Claude-Emma, also known as Chou-Chou. It is not meant to be played by children. But it is evocative of childhood. Chou-Chou died from an acute bacterial infection before the era of antibiotics.

[Music fragment of “Golliwogg’s Cake-walk” from “Children’s Corner” by Claude Debussy]



Children, Bangladesh (foto ICDDR,B)

Dankwoord

Dames en Heren, hiermee ben ik dan aan het einde gekomen van deze oratie en zou ik tot slot nog kort een aantal personen willen toespreken.

Allereerst wil ik de Rector Magnificus en de leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit en de Raad van Bestuur van Erasmus MC en in het bijzonder de Decaan bedanken voor de instelling van deze leerstoel en het in mij gestelde vertrouwen. I also would like to acknowledge the International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh and the Executive Director Prof Alejandro Cravioto in persona for supporting this collaboration with Erasmus University and the creation of a chair of tropical bacteriology.

Voorts wil ik kort mijn leermeesters aflopen met U en begin, hoe anders, bij mijn ouders.

Mijn moeder op de eerste rij spreek ik liever in mijn moederstaal toe: Je ne peut pas te remercier sans penser aussi à mon père. Le temps n'y peut rien: c'est toujours la même émotion qui me saisit lorsque je suis amené à parler de lui, mort il y a déjà 20 ans. *Ars longa vita brevis. Mes pensées se portent irrésistiblement vers lui, vers toi et à l'affection qui nous lie tous.*

Mijn volgende leermeester was wijlen Ruud Seydel, die, toen ik hem leerde kennen, kapitein-ter-zee en commandant van H.M. Poolster was. Ik was aan boord zijn "dottore", hij mijn "golfpro". Hij verkoos later het groene gras van de Haagsche Golf boven de golven van de grijze vloot en was er jarenlang secretaris. Nog geen honderd boeken over modern leiderschap kunnen zijn natuurlijke gave om mensen te motiveren beschrijven. Fare winds.

Zeer Geleerde Pott Hofstede, beste Duco. Ik zette mijn eerste schreden in de interne geneeskunde in Hilversum in de beste entourage, die je je maar kan wensen. Je bent een groot clinicus, die het vak op klassieke wijze beoefende met als belangrijkste instrumenten de anamnese, de observatie van de patient en het lichamenlijk onderzoek. De leermeester-gezel relatie tussen opleider en assistenten, die jij voorstond en die ook mijn vader zo uitdroeg, is voor mij zowel in de klinische geneeskunde als het onderzoek nog steeds een lichtend voorbeeld.

Hooggeleerde Mouton, beste Peter. Hoewel ik tijdens mijn studie geneeskunde driemaal zakte voor het examen microbiologie, ben ik je nog steeds dankbaar, dat je mij destijds de mogelijkheid bood dit recht te zetten. Ik pluk nog steeds de vruchten van de degelijke en klassieke opleiding die jij voorstond, en die de basis vormde van mijn verdere ontwikkeling.

Hooggeleerden van Furth en van der Meer, beste Ralph, beste Jos. Jullie hebben ieder op verschillende wijze een belangrijke bijdrage geleverd aan mijn professionele ontwikkeling in de infectiologie. Voor de ruimte en de mogelijkheden die ik kreeg om een brug te slaan tussen de medische microbiologie en infectieziekten, ben ik jullie zeer dankbaar. Jullie leiderschap was altijd inspirerend en stimulerend, en dwong ons altijd om scherp en kritisch na te denken.

Hooggeleerde Michel, beste Marc. Jij was waarschijnlijk de eerste in Nederland, die verkondigde dat infectieziekten en microbiologie in feite één vakgebied is en dat de scheiding tussen artsen-microbiologen en infectiologen een artefact is. In Rotterdam hebben we geprobeerd die weeffout te herstellen en ik denk nog steeds, dat ons model, jouw model het beste is.

Hooggeleerde Verbrugh, beste Henri. Ik heb nooit gedacht, dat onze eerste ontmoeting in een waterpoel in the Canadian Rocky Mountains een toevallige was. Misschien was daar de start van de internationalisering van Erasmus MC. Ik sluit niet uit, dat straks onze laatste ontmoeting in een waterpoel in Azië zal zijn, climate change of niet. Ik wil je m.n. bedanken voor de ruimte die je mij bood voor verdere ontplooiing. Ik ben je zeer erkentelijk voor de steun bij de ontwikkeling van de internationale samenwerking met ICDDR,B en je initiatieven, die geleid hebben tot de instelling van deze leerstoel.

Hooggeleerde van Belkum, beste Alex, Zeer Geleerde Vos, beste Greet, en alle andere stafleden, oud-stafleden, artsen-microbioloog en infectiologen van de de afdeling microbiologie en infectieziekten. Alex en Greet, als langst zittenden richt ik mij tot jullie als *pars pro toto*: of het nu een lange cubaan of zeezout is, het is goed voor de afdeling. Reputatie management heet dat tegenwoordig, geloof ik. Ik zie uit naar verdere samenwerking met jullie.

Hooggeleerden van der Meché, van Doorn, Laman, Zeergeleerde Jacobs, beste Frans, Pieter, Jon, en Bart. Met bijdragen vanuit o.a. de afdeling neurologie, immunologie, en medische microbiologie is het GBS onderzoek in Rotterdam niet alleen een model voor een moderne en multidisciplinaire aanpak van klinische en meer basale probleemstellingen, maar staat ook garant voor een bijzondere wetenschappelijke output en de belangrijke plaatst, die Erasmus MC mondiaal op dit terrein inneemt. Ik dank jullie allen voor de geweldige samenwerking.

Arts-assistenten, AIOs, AGIKO's en alle laboratorium en andere medewerkers van de afdeling medische microbiologie en infectieziekten. Alles is teamwork en alleen komt niemand erg ver in deze tak van sport. Ik zou jullie graag individueel willen toespreken, misschien kan dat nog op een ander, later tijdstip. Hier zal ik volstaan met een welgemeend dank-jullie-wel.

Tot slot, Lieve Cécile, this floor is not the best setting to express my love and affection for you. There are better and more private places. Our children, Catherine, Philippe and Régine are the precious diamonds that we cherish together, forever. This is our CHILDREN'S CORNER.

Ik heb gezegd

Literatuur

- ¹ Black, Robert E., Morris Saul S., Bryce, Jennifer. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003;361:2226-2234
- ² Blaser, M.J. Pandemics and Preparations. *J. Infect. Dis.* 2006;194: S70-S72
- ³ Borst, Piet. Oosteuropaanisering. In: *NRC Handelsblad* 23/24 mei 2009
- ⁴ Castello A., Abbas M., Allen A. et al. Managing the health effects of climate change. *Lancet* 2009;373:1793-1733
- ⁵ Erasmus MC. Heading for '013: Strategic view of Erasmus MC for 2013. (www.erasmusmc.nl)
- ⁶ Ericsson K.A., Krampe R.T., Tesch-Romer C. The role of deliberate practice in the acquisition of expert performance. *Psychol. Rev* 1993;100:363-406
- ⁷ Eurostat newsrelease 127/2009. September 2008.
- ⁸ Islam Z., Jacobs B.C., van Belkum A., Mohammad Q.D., Islam M.B., Herbrink P., Diorditsa S., Luby S.P., Talukder K.A., Endtz H.P. Axonal variant of Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter* infections in Bangladesh. *Neurology* (in press)
- ⁹ Guerlin, Andrea. A Simple Solution. In: *Time Magazine* (EU and Asia edition), October 16, 2006
- ¹⁰ Haines A., Patz J.A. Health effects of climate change. *JAMA* 2008;291:99-103
- ¹¹ ICDDR,B. Strategic plan to the year 2020. (www.icddrb.org)
- ¹² Inno-metrics. European innovation scoreboard 2008. (www.proinno-europe.eu)
- ¹³ Jones, K.E., Patel, N.G., Levy, M.A. et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008;451:990-994
- ¹⁴ Obama B.H. Remarks by the President at the National Academy of Sciences Annual Meeting. April 27, 2009. (www.nas.edu)
- ¹⁵ Popper, Karl. *All life is problem solving*. Routledge, 1999. ISBN 0-415-24992-9
- ¹⁶ Pukin A., Branderhorst H.M., Zuilhof H., Visser G.M., Pieters R.J. et al. Strong inhibition of Cholera Toxin by multivalent GM1 derivatives. *ChemBioChem* 2007;8:1500-1503
- ¹⁷ Rudan I., El Arifeen S., Black R.E., Campbell H. Childhood pneumonia and diarrhea: setting our priorities right. *Lancet Infect Dis* 2007;7:56-61
- ¹⁸ Sack, Jeffrey. *Common Wealth*. Allen Lane, 2008. ISBN 918-0-713-99919-8
- ¹⁹ Santayana, George. *The Life of reason; or, the phases of human progress*. 5 vols. New York: C. Scribner's Sons, 1905-1906
- ²⁰ Spicker, Paul. *The Idea of Poverty*. The Policy Press, Bristol, 2007. ISBN 978-1-86134-888-3
- ²¹ UNICEF. *The State of the World's children*. UNICEF, 2009. ISBN: 978-92-806-4442-5
- ²² Wardlaw T., Salama P., Brocklehurst C., Chopra M., Mason E. Diarrhea: why children are still dying and what can be done. *Lancet*, October 13, 2009 [Epub]

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

ISBN 978-90-779-0667-5

