



**KLINISCHE VIROLOGIE,
OMZIEN NAAR DE TOEKOMST**

GERARD VAN DOORNUM

KLINISCHE VIROLOGIE, OMZIEN NAAR DE TOEKOMST

Oplage 1250
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 97-8907790-64-91

© Gerard van Doornum, oratiereeks Erasmus MC
22 februari 2008

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).

KLINISCHE VIROLOGIE, OMZIEN NAAR DE TOEKOMST

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht Klinische Virologie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 22 februari 2008

door

GERARD VAN DOORNUM

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit,
Mijnheer de Decaan,
Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van de Directie van ViroClinics BV,
Dames en heren medewerkers van de Afdeling Virologie,
Beste familie, vrienden, collega's, studenten, en andere toehoorders,*

Inleiding

Edward Jenner deed eind achttiende eeuw de waarneming dat melkmeisjes, die met koepokken (vaccinia) in aanraking waren geweest, beschermd waren tegen pokken (variola). In 1798 publiceerde hij over het beschermende effect van immunisatie met vaccinia. Dit inzicht heeft grote gevolgen gehad voor de uitroeiing van pokken, die uiteindelijk op 9 december 1979 zijn beslag heeft gekregen.

Een ander voorbeeld van inzicht dat verstrekken consequenties heeft gehad is te vinden in de lezing van Martinus Beijerinck in 1898, waarin hij stelde dat mozaïekziekte bij de *Nicotiana tabacum*, de tabakspant, niet werd veroorzaakt door een bacterie, een *contagium vivum fixum*, maar door een *contagium vivum fluidum*, dat andere eigenschappen moest hebben dan die van een bacterie. Het onderzoek dat hij beschreef, was een voortzetting van werk dat door Adolf Mayer in Wageningen was verricht, waar Beijerinck als botanicus tot 1885 had gewerkt. Adolf Mayer had in 1882 aangetoond dat de mozaïekziekte werd veroorzaakt door een infectieus agens en omschreef het toen al als volgt: "Er is dus eer te denken aan een bacterieziekte, of wellicht aan een oplosbare (enzym-achtige) smetstof, ofschoon voor deze laatste veronderstelling bijna elke analogie in de wetenschap ontbreekt". Wat later, maar zes jaar voor Beijerinck, had ook Iwanowski in 1892 al laten zien dat mozaïekziekte werd veroorzaakt door een agens dat niet door bacteriefilters werd tegengehouden. Het was echter Beijerinck, die duidelijk inzag dat hij met een nieuwe, nog niet bekende groep van ziekte-agentia te doen had. Wat voor plantenziektekiemen gold, zou ook opgaan voor ziektekiemen bij mens en dier.

Friedrich Loeffler wordt dikwijls in voornamelijk Duitse literatuur de vader van de virologie genoemd. In 1889 publiceerde hij samen met Frosch over het oorzakelijk agens van mond- en klauwzeer. Hij stelde op voor die tijd moderne en zeer wetenschappelijke wijze vast dat het een zogenaamd ultra-filtreerbaar virus betrof.



Figuur 1. Martinus Beijerinck



Figuur 2. Adolf Mayer

Definitie

Alvorens verder te gaan met een korte beschrijving van de eerste jaren van de virologie en met name de klinische virologie, wil ik voor het goede begrip trachten u duidelijk te maken wat virussen zijn. Omziend in het verleden, is het veel eenvoudiger vandaag de dag hierover iets te zeggen dan toen. De term virus, die zou zijn geïntroduceerd door Pasteur, werd toen in letterlijke en uitgebreidere zin gebruikt: een giftige stof. Virussen zijn structuren die worden gevormd door een nucleïnezuur, DNA of RNA, dat verbonden is met een nucleoproteïne/capside eiwit en daaromheen verschillende eiwitten, die gezamenlijk het capsid vormen. Het capsid kan weer ingekapseld zijn door een matrixeiwit. Bij sommige virussen is dit weer omhuld door een enveloppe, die afkomstig is van cellulaire onderdelen en bestaat uit vetten met daarin ook eiwitten met suikers, de zogenaamde glycoproteïnen. Een volledig uitgerijpt capsid met of zonder enveloppe wordt virion genoemd. Deze structuren kunnen uitkristalliseren alsof het suikerkorrels zijn. Het zijn infectieuze agentia, die niet in staat zijn zich autonoom te vermenigvuldigen en zich zelfstandig in hun energiebehoefte te voorzien. Het onderscheid met de bacteriën was het filterbaar zijn van een infectieus agens, dat niet als een bacterie op een voedingsbodem kon worden gekweekt.

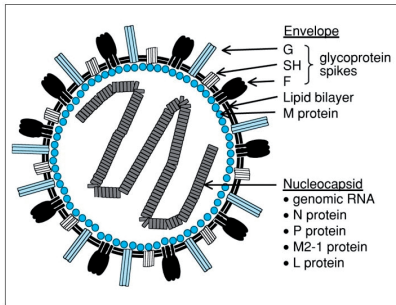
Voor de vermenigvuldiging zijn virussen afhankelijk van cellen. In levende cellen maken ze gebruik van de energieleveranciers van de cel en kunnen ze op wonderbaarlijke wijze worden vermenigvuldigd. De binnengedrongen virussen kunnen de cellen van karakter veranderen. Dit verschijnsel zou men kunnen aanduiden met de term transsubstantiatie, ware het niet dat deze term al wordt gebruikt voor de beschrijving van een theologisch leerstuk. Ook in de literatuurwetenschap duikt dit begrip op, waar het wordt gehanteerd als zinnebeeld van omvorming of transmutatie van de werkelijkheid in taal, waarbij de taal als het ware de vleesgeworden ervaring is. François Mauriac beschrijft in een necrologie Marcel Proust als een martelaar van de literatuur, die zich opoffert voor zijn boek. De linguïste Julia Kristeva gaat nog verder en interpreteert dit als omvorming van het lichaam van de schrijver in tekst, in literatuur.



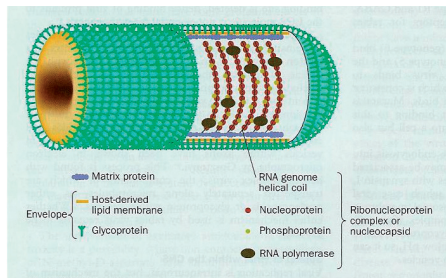
Figuur 3. RNA virussen Uit: Flint, Enquist, Krug, Racaniello, Skalka, 2000



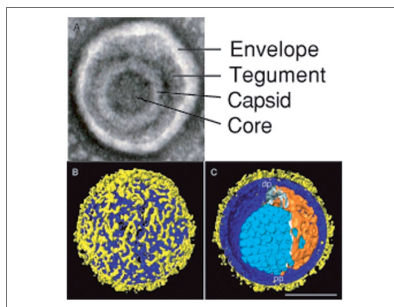
Figuur 4. DNA virussen Uit: Flint, Enquist, Krug, Racaniello, Skalka, 2000



Figuur 5. Humaan metapneumovirus Uit: *Field's Virology, 2007*



Figuur 6. rabiësvirus Uit: *Field's Virology, 2007*



Figuur 7. Herpes simplex virus Uit: *Field's Virology, 2007*

Definitie klinische virologie

Het vakgebied van de klinische virologie binnen de medische microbiologie omvat in engere zin de laboratoriumdiagnostiek van humane virusinfecties, de advisering omtrent de behandelingen en de preventie. Het onderdeel laboratoriumdiagnostiek bestaat klassiek uit het scala van de technieken celkweek, serologie en elektronenmicroscopie, doch is dit de laatste decennia in belangrijke mate uitgebreid door de ontwikkelingen in de moleculaire biologie.

Daarnaast vormen de bestudering van de pathogenese, immunologie, epidemiologie en de daarmee verbonden de vaccinologie en publieke gezondheidsaspecten van virusinfecties een integraal onderdeel van de klinische virologie.



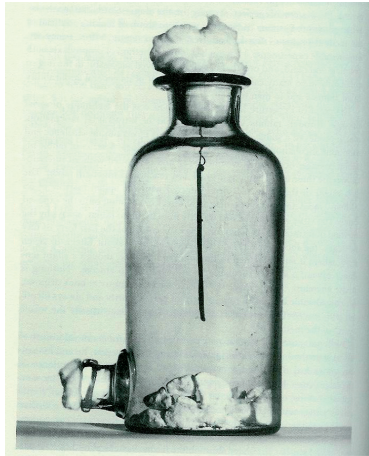
Figuur 8. Louis Pasteur Uit: *Photothèque Institut. Bonnat*, tableau commandé par le brasseur danois C. Jacobsen

Geschiedenis van de virologie

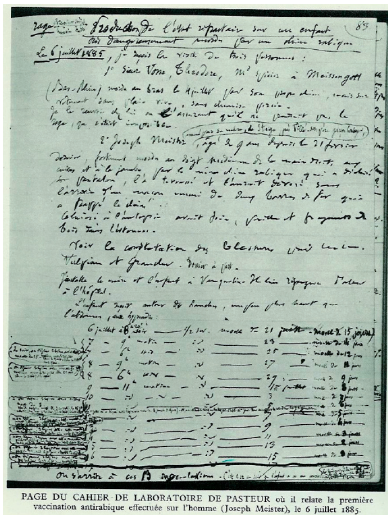
In het begin van de twintigste eeuw was slechts een handvol van de eerder genoemde filtererbare infectieuze agentia bekend die een humane of dierlijke ziekte konden geven: pokken en koepokken (vaccinia), rabiës (hondsdolheid) en mond- en klauwzeer. Niet lang daarna kwamen daarbij de virussen die poliomyelitis, herpes encephalitis, gordelroos en gele koorts veroorzaken. Van de twee grote grondleggers van de microbiologie was het Louis Pasteur, die al in 1885 een rabiësvaccin had ontwikkeld. Volgens de enigszins gemythologiseerde geschiedschrijving gebeurde dat voor het eerst op 6 juli 1885 bij een negenjarige jongen, Joseph Meister, om hem te redden van hondsdolheid. Meister genas en is later gedurende tientallen jaren portier bij het Institut Pasteur geweest en verwierf zich daar een unieke positie. Wat in de mythevorming meestal niet wordt vermeld is dat al tweemaal eerder het vaccin was toegediend aan mensen. Geison, hoogleraar in de geschiedenis aan de Princeton University, heeft in 1995 een controversiële biografie gepubliceerd, die echter uitvoerig is gebaseerd op de laboratoriumjournaals van Pasteur. Deze laboratoriumjournaals waren pas in 1964 door de familie Pasteur geschonken aan de Bibliothèque Nationale en waren daarvoor gesloten gebleven. Daarin beschrijft Geison, overigens met veel respect, de wat duistere drijfveren van Pasteur om een rabiësvaccin te ontwikkelen en dit aan een mens toe te dienen. Het vaccin was al eerder op 2 mei 1885 door Emile Roux, een naaste medewerker van Pasteur, aan een patiënt Girard toegediend, die na een hondenbeet aan zijn knie opgenomen was in het Hôpital Necker. De medische autoriteiten riepen wel de hulp van Pasteur en Roux in, maar gaven vervolgens geen toestemming om de geplande serie vaccins met oplopende virulentie verder toe te dienen. Girard is na twee weken ontslagen in goede gezondheid. Het is niet bekend hoe het hem verder is vergaan. Een maand later, op 22 juni 1885 werd een tweede patiëntje behandeld in het Hôpital St. Denis. Het meisje Julie-Antoinette Poughon kreeg twee injecties van het door Pasteur aangeleverde vaccin toegediend door de haar behandelende arts Grancher, doch zij overleed al de volgende dag. Meister was in feite derde patiënt die het rabiësvaccin werd toegediend.

Ondanks zijn publieke succes heeft Pasteur zich later ook moeten verdedigen in een vergadering van de Académie de Médecine voor het gebruik bij de mens van dit rabiësvaccin bij post expositie profylaxe. Volgens de aantekeningen in zijn laboratoriumjournaal was bij dierproeven het overlevingspercentage bij de honden, die na een beet door een rabide hond behandeld waren 16/26 (62%) en bij de controlegroep 4/7 (57%). Het publiceren van deze resultaten zou ook toen aanleiding hebben gegeven tot niet toelaten van het rabiësvaccin. Ondanks de felle kritiek die van verschillende kanten werd geuit, heeft Pasteur de min of meer intuïtief begonnen toepassing van het ontwikkelde vaccin met succes doorgezet.

In 1888 werd het Institut Pasteur geopend met financiële steun van vele donateurs. Grancher werd verbonden aan het instituut en gaf leiding aan de afdeling waar rabiësvaccinaties werden gegeven, de *Service rage*; Roux was hoofd van de *Service Microbie technique*.

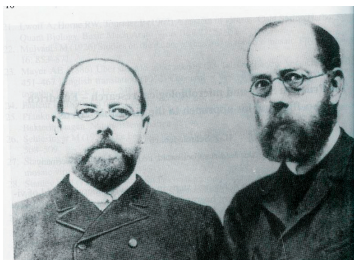


Figuur 9. Roux-Pasteur techniek voor conserveren van ruggemerg van een konijn met rabiës voor de bereiding van rabiës vaccin. Uit: GL Geison, 1995



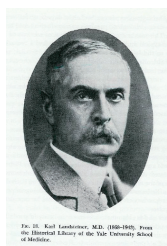
Figuur 10. Pasteur's aantekeningen in zijn laboratoriumboek bij de behandeling van Joseph Meister. Uit: GL Geison, 1995

Robert Koch, de jongere tijdgenoot van Pasteur, heeft zelf weinig werk aan virussen verricht. Koch en Pasteur konden bepaald geen vrienden worden genoemd en leverden over en weer scherpe kritiek op elkaars werk. Koch bezocht het Institut Pasteur dan ook pas in 1904, bijna tien jaar na de dood van Pasteur. Op Koch's instituut in Berlijn werkte bijvoorbeeld wel Friedrich Loeffler, die later een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan de virologie.



Figuur 11. Friedrich Loeffler en Robert Koch

In de eerste helft van twintigste eeuw was er zowel in Europa als in Amerika veel onderzoek naar deze filtreerbare of ultrafiltreerbare “virussen”. In 1908 vertoonden Karl Landsteiner en zijn assistent Erwin Popper op een bijeenkomst in Wenen microscopische preparaten van ruggenmerg van menselijke herkomst en van twee apen, alle drie met het klinische beeld van poliomyelitis (kinderverlamming). De patiënt was een jongen van negen jaar, die na drie dagen ziekte was overleden. De apen waren ingespoten met een gefiltreerde suspensie van het ruggenmerg van het patiëntje. De histologische preparaten van de apen vertoonden typische afwijkingen die ook bij het overleden patiëntje werden gezien.



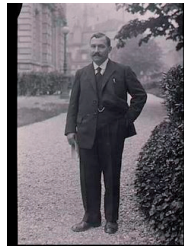
Figuur 12. Karl Landsteiner. Uit: *JR Paul*, 1971

Figuur 13. Conrad Levaditi. Uit: *C. Levaditi*, 1922

Landsteiner verrichte daarna in 1909 samen met Constantin Levaditi bij het Institut Pasteur nieuwe inoculatie-experimenten bij een chimpansee en zij slaagden erin de infectie herhaaldelijk over te brengen op lagere primaten.

De experimenten van Landsteiner en Popper hebben aanleiding gegeven tot verder onderzoek zowel in Europa als in de Verenigde Staten. In Zweden door Carl Kling en medewerkers en in New York door Simon Flexner, die toen enkele jaren daarvoor was benoemd tot directeur van het Rockefeller Institute for Medical Research.

Landsteiner heeft tussen 1919 en 1923 overigens in Nederland in het Haagse Rode Kruis Ziekenhuis gewerkt. Het is mij niet bekend of hij in die tijd virologisch onderzoek heeft verricht of een blijvende positie in Nederland ambieerde. In 1923 vertrok hij naar New York om te gaan werken bij Flexner in het Rockefeller Institute.



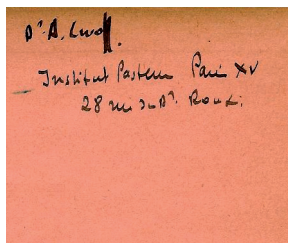
Figuur 14. Andries Querido, *Dank aan JD Querido*

Figuur 15. Joseph Meister, 1935-1940, *Photothèque Institut Pasteur*

Een niet alleen symbolische band tussen het Institut Pasteur en het Erasmus MC wordt later gevormd door het verblijf in Parijs van Andries Querido, waar hij in 1938-1939 met André Lwoff werkte. Querido, de latere grondlegger van de medische faculteit van de Erasmus Universiteit in Rotterdam, heeft Joseph Meister daar nog als portier bij het Institut Pasteur meegemaakt. Querido verwachtte belangrijke post uit Nederland, die de portier, een enigszins versleten oudere man, had achtergehouden. Hij beschrijft dat hij buiten zichzelf was van woede. Lwoff echter gaf hem de volgende raad: “Querido, je mag mij uitschelden, je mag iedereen hier uitschelden, mais le portier-c’est impossible. On ne peut pas dire de mal du portier. C’est le monument historique”. Meister pleegde in 1940 na de Duitse inval in Frankrijk zelfmoord om zo te voorkomen dat de Duitsers hem mogelijk zouden dwingen de crypte te openen, waarin Pasteur begraven was. Jaarlijks was er op de sterfdag van Pasteur een parade van het voltallige personeel van het Instituut langs de tombe in deze crypte.

Querido deed in Parijs onderzoek naar vitaminegebrek en ontwikkelde eerst een microbiologische methode voor het bepalen van nicotinezuur. Echter, na de Duitse inval in Polen in 1939 vertrok hij noodgedwongen weer naar Nederland.

André Lwoff is van grote betekenis geweest voor de ontwikkeling van de virologie. Al in zijn werk *L'Évolution Physiologique* uit 1943, een studie over het verlies van functies bij micro-organismen, is een uitvoerige uitweiding te lezen over de virussen en bacteriofagen. Rond 1955 heeft hij zich vooral toegelegd op onderzoek naar virussen zowel wat functie als classificatie betreft. Hij ontving in 1965 samen met Francois Jacob en Jacques Monod de Nobelprijs voor hun werk aan de genetische regulatie van de eiwitsynthese en virussen.



Figuur 16. André Lwoff. *Phototèque, Institut Pasteur*

Figuur 17. Laboratoriumjournaal van A. Lwoff, gebruikt door A. Querido. *Dank aan JD Querido*

Lwoff werkte al eerder aan het lysogene vermogen van bacteriophagen, die gezien kunnen worden als virussen van bacteriën. Dit was in een traditie van het Institut Pasteur, waar Felix d'Hérelle al in 1926 zijn *magnum opus* publiceerde over zijn onderzoek naar bacteriophagie. Felix d'Herelle had in 1917 dit verschijnsel beschreven in een kweek van dysenteriebacteriën, niet wetend dat Twort in 1915 een dergelijk fenomeen ook al waargenomen bij kolonies van stafylokokken.

In Nederland was d' Herelle ook geen onbekende. Hij heeft in Leiden directe leiding gegeven aan het onderzoek van Pondman, die in 1923 promoveerde bij Paul Flu op een proefschrift *Proeven tot het verkrijgen van het verschijnsel van d'Herelle uit reinculturen van bacteriën*.

Technologische factoren en conceptuele ontwikkelingen

Welke factoren zijn van belang zijn geweest voor de ontwikkeling van de virologie? Het is een uitwisseling van conceptuele, intellectuele ideeën en technologische ontwikkelingen, die de mogelijkheid geven de concepten te toetsen. Voor een beschrijving van de ontwikkeling van de begripsvorming en concepten wil ik grotendeels verwijzen naar de publicaties van Van Helvoort en Weindling. Het werk van Beijerinck betekende een grote stap vooruit. Pasteur, die van huis uit chemicus was, heeft zich pas later geworpen op medische onderwerpen en zich vooral gericht op het

gebied van de vaccinentwikkeling, daarbij veel ruimte scheppend voor immunologisch onderzoek. Het belang van Pasteur was door zijn begripsvorming omtrent infecties in feite veel groter voor de strijd van de chirurg Lister tegen ziekenhuisinfecties dan voor de virologie. De school van Koch, die zelf begon als plattelandsdokter, kan daarentegen worden gezien als een voortzetting in de traditie van botanisch en zoölogisch onderzoek naar cellulaire morfologie.

Technologisch belangrijke ontwikkelingen waren in historische volgorde: de toepassing van de Chamberland-Pasteur of Berkefeld porceleinen filters om het filtreerbare “ultravirus” te onderscheiden van bacteriën (1880). In een artikel van Flu uit 1928 *Over filtreerbare en onzichtbare stadia bij microorganismen* beschrijft hij een techniek om de porie-grootte te meten van een Chamberland filter. Hiermee kan worden geschat hoe groot het filtreerbare agens maximaal is. Door Albert Einstein was hem deze methode ter bepaling van de diameter van de grootste poriën aan de hand gedaan.

In het bijzonder in de jaren dertig van de twintigste eeuw waren er de technologische ontwikkelingen van de elektronenmicroscop (1931-1935) en de fasecontrastmicroscop (Zernike, 1934), de fluorescentiemicroscop (1933-1937), electrofese (Tiselius, 1937), de röntgen-diffractie en de ultracentrifuge (Svedberg, 1924), die nadere analyse van de chemische en fysische eigenschappen van virussen mogelijk maakten. Tussen 1970 en 1980 werden ook de *enzymelinked solid phase immunoassays* ontwikkeld, die een snelle, betrouwbare en kwantitatieve bepaling van antistoffen en antigenen mogelijk hebben gemaakt.

En als laatste belangrijke uitbreiding van het technisch arsenaal moeten de nucleïnezuurtechnieken worden genoemd met als eerste hoogtepunt de ontrafeling van de DNA en RNA structuur en de genetische code (1953/1960). Sequentie-analyse technieken (1977) en de ontdekking van het enzym *reverse transcriptase* hebben eveneens grote betekenis gehad. Na de ontdekking van de polymerase ketting reactie in 1983 door Karry Mullis en vervolgens van alle varianten en toepassingen daarvan is er een grote toename geweest van het inzicht in vele aspecten van virussen. De ontwikkelde technieken werden al vroeg gebruikt om moeilijk of niet kweekbare virussen, zoals hepatitis B virus, hepatitis C virus en humaan papillomavirus aan te tonen in klinische materialen.

Wat betreft de Nederlandse bijdragen in de technologie werd bij Philips al in de jaren dertig het ontwikkelen van de elektronenmicroscop in gang gezet bij het Natuurkundig Laboratorium in samenwerking met de Technische Hogeschool in Delft. Daar bouwde J.B Le Poole volgens mededeling van H.B.G. Casimir, die leiding gaf aan het Natuurkundig Laboratorium, al uitstekende toestellen. Ook moet de door Zernike ontwikkelde fasecontrastmicroscop worden genoemd.

Een latere belangrijke Nederlandse bijdrage is die van Van Weemen en Schuurs, beide werkzaam bij Organon (1971, 1977) bij de ontwikkeling van *enzymelinked solid phase immunoassays* voor de detectie van zowel antigenen als antistoffen.

In dezelfde tijd is de techniek van de DNA gelelectroforese beschreven door C. Aaij en

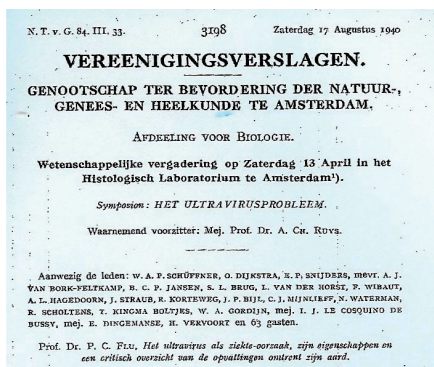
P. Borst beschreven. De nucleïnezuur isolatie techniek ontwikkeld door René Boom in de tweede helft van de jaren tachtig is eveneens een gewaardeerde bijdrage geweest om “schoon” nucleïnezuur te isoleren om dit vervolgens voor allerlei testen verder te kunnen gebruiken.

Virus amplificatie en detectietechnieken

Voor het vermenigvuldigen van virussen in het laboratorium is een mijlpaal in de twintigste eeuw (1931) de toepassing van bebroede kippeëieren. Hierdoor verminderde het gebruik van proefdieren als muizen, ratten, hamsters, konijnen en apen sterk. Een volgende stap was de ontwikkeling van de weefselkweek of celkweek voor het vermenigvuldigen van virussen in levende cellen. Weller, Enders en Robbins slaagden er eind jaren veertig in enterovirussen en met name poliovirussen te vermenigvuldigen in cultuurs. Het is niet zo dat plotseling in 1949 de celkweek techniek is ontdekt. In de jaren twintig van de twintigste eeuw was bijvoorbeeld Carrel al bezig weefselkweekmethodes te ontwikkelen.

Virologie in Nederland

Ondanks al deze en andere ontwikkelingen werd door Macfarlane Burnet in 1953 nog gesteld dat virologie tot 1950 geen onafhankelijke wetenschap was. Hij staat niet alleen in deze opvatting.



Figuur 18. Verenigingsverslag Genootschap ter bevordering van de Natuur-, Genees-, en Heelkunde te Amsterdam. *NTVG*, 1940

Hoe was nu de stand van zaken omtrent de virologie halverwege de twintigste eeuw in Nederland? Uit een verslag van een vergadering in 1940 van het Genootschap ter bevordering van de Natuur-, Genees-, en Heelkunde te Amsterdam, is een fraai overzicht te lezen. Het betreft drie lezingen van P.C. Flu uit Leiden, A. Weidinger en L.W. Janssen over de heersende opvattingen omtrent ultra-virussen. Men worstelde nog met de aard, structuur en het functioneren van virussen. Paul Flu laat op het eind van zijn voordracht zijn fantasie voor een kort ogenblik de vrije loop. Hij ziet dan eiwitmoleculen die tot dan alleen maar door levende wezens uit anorganisch materiaal kunnen worden gevormd. De stap naar eiwitverbindingen die enzymen worden genoemd en in het bezit zijn van een catalytische kracht zonder welke elk leven onbestaanbaar is, is voor hem al groot. Een nog verdere sprong is die naar het ultravirus, dat uit eiwitten bestaat en een enzymatische functie heeft. Bovendien is het in staat uit een eigen, voor Flu vooreerst nog verborgen, kracht, zich te reconstrueren, misschien wel uit brokstukken van de eiwitstofwisseling der levende cellen.

Opmerkelijk is de voordracht van L.W. Janssen, die blijkt geeft van inzicht in de functie van virussen in de cel. Hij beschrijft beeldend schematische voorstellingen van een uit twee trappen bestaand productiestelsel in de cel: de machinefabrieken van de kern, die de machines van het cytoplasma maken, die op hun beurt weer de onderscheiden celproducten produceren. Bij een virus geïnfecteerde cel wordt het productieproces gewijzigd, waardoor de normale producten ontbreken. Hij vermoedt dat de virussen met ribose bevattende nucleoproteïnen de synthetiserende apparatuur van het cytoplasma aanpakken en dat het thymine bevattende vaccinevirus met de kern in verband staat.

Een ander uitvoerig overzicht van de Nederlandse bijdrage aan de microbiologie halverwege de twintigste eeuw, is te vinden in twee artikelen uit 1951 van R. Gispen. In genoemde artikelen over de microbiologie en de immunologie stelde hij onder het hoofd *Het virusvraagstuk*, dat de medische virologie in Nederland een achterstand heeft in te halen. In de opsomming van wat wel gebeurde in de eerste helft van de twintigste eeuw passeren de volgende onderwerpen de revue: koepokvirus en pokkenvaccinatie, influenzavirus, psittacosisvirus, bofvirus, lymphocytair choriomeningitis, gele koorts-virus, denguevirus en rabiës.

Gispen concludeert dat het kenmerkend element van de Nederlandse bijdrage in, wat hij noemt, de ordelijke afscheiding van eenheden in het geheel der besmettingen niet zozeer was gelegen in de benadering met biochemische of serologische methoden, maar meer zou liggen in de biologische conceptie, die uit het gedrag van de organismes in de natuur, de waarde bepaalt van experimentele onderscheidingen.

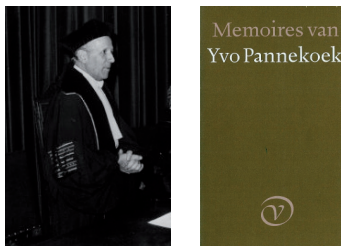
De vraag is of dezelfde taak, die hij voor de virologie voor de tweede helft van de twintigste eeuw voorspelde, ook is bewaarheid. Hij verzag dat de microbiologische methoden steeds meer zouden moeten worden aangevuld met fysische en chemische middelen. En hij vervolgde aldus: *Maar welke aspecten daardoor in de toekomstige virologie ook zouden worden ontwikkeld, het criterium zal onveranderd gelegen blijven in overeenstemming met de epidemiologische achtergrond.*



Figuur 19. Eerste Hoogleraren met leeropdracht virologie



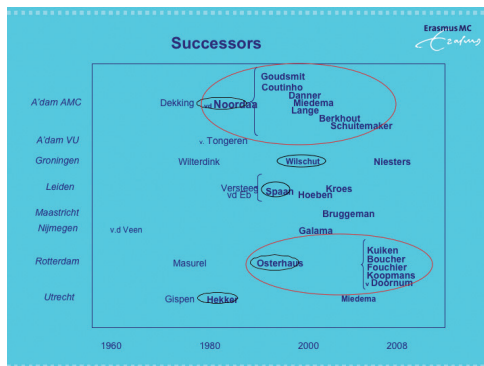
Figuur 20. R. Gispen en J.G. Kapsenberg, 1964. *Dank aan JG Kapsenberg*



Figuur 21 + 22. F. Dekking

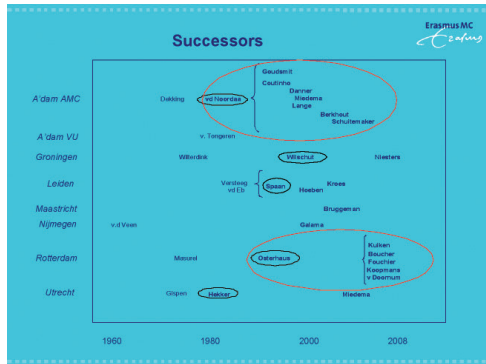
Begin van de klinische virologie in Nederland gemeten naar academische benoeringen

Het aarzelende begin van het zelfstandige vak virologie in de eerste helft van de twintigste eeuw en de opkomst rond de jaren vijftig is ook in Nederland te zien in de benoeringen van hoogleraren met als specifieke leeropdracht de virologie. Naar de mening van Frits Dekking die in Amsterdam in 1969 werd benoemd, was Rijk Gispén, die in Utrecht in 1961 was benoemd, de eerste Nederlandse hoogleraar in de virologie en hijzelf de tweede. Gispén was daarvoor hoogleraar geweest aan het Koningin Wilhelmina Instituut voor Hygiëne en Bacteriologie in Batavia, later de Universiteit van Djakarta. Hij werd in 1958 benoemd tot hoofd van het Virologisch Laboratorium van het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, waar mevrouw Cootje Kapsenberg de dagelijkse leiding had. Ook op andere universiteiten zijn later hoogleraren benoemd met als leeropdracht de virologie. Dekking werd in 1968 in Amsterdam aan de Universiteit van Amsterdam benoemd. Een minder bekend deel van zijn leven, namelijk het verblijf in concentratiekampen in de Tweede Wereldoorlog wegens deelname aan het verzet, werd door hem beschreven onder het pseudoniem Yvo Pannekoek.



Figuur 23. Voorgangers

Het overzicht betreffende de voorlopers geeft dit aan waar in de eerste helft van twintigste eeuw virologisch onderzoek werd verricht. In Leiden werden bij het Instituut voor Preventieve Geneeskunde, de Afdeling Tropische Hygiëne en bij de Afdeling Interne Geneeskunde virologische problemen bestudeerd. Werk van J. Mulder en J.F. Hers bij de Afdeling Interne Geneeskunde in Leiden betrof onderzoek naar influenzavirus. In Amsterdam werd ook vanuit het Laboratorium voor de Gezondheidsleer en het Instituut voor Tropische Hygiëne, dat als afdeling van het Koloniaal Instituut in 1910 werd opgericht, zowel in het onderwijs als in het onderzoek aandacht geschonken aan ziekten die door virussen werden veroorzaakt.



Figuur 24. Opvolgers

Opvallend is bij het overzicht van de benoemingen daarna, dat er rond 1990 in Amsterdam in het AMC-UVA een sterke uitbreiding werd gerealiseerd in verband met het HIV-gerelateerde onderzoek. De laatste jaren vindt in Rotterdam een dergelijk proces plaats, daar meer gebaseerd op een breder terrein van virologische onderwerpen zowel in de research als in de patiëntenzorg.

Opmerkelijk is wel dat vanuit de veterinaire virologie er al decennia lang instroom of doorstroom naar de humane virologie is geweest met als belangrijke figuren Verlinde, en Van Tongeren, en later Osterhaus, Spaan en Koopmans. De laatste drie zijn, uit de stal van Horzinek, die hoogleraar in de virologie aan de Veterinaire Faculteit te Utrecht is geweest en is opgevolgd door Rottier, die is opgeleid als chemicus.. Dit weerspiegelt de wisselwerking tussen de humane virologie en de veterinaire virologie, die zich ook met de dieren in het wild bezighoudt. Tekenend voor het van oudsher multidisciplinaire karakter van de virologie is verder de inbreng vanuit de scheikunde, de biologie, de immunologie en pathologie voor het fundamentele onderzoek naar virussen.



Figuur 25. Andere instituten

Wat het virologisch onderzoek bij andere instituten betreft moet in de eerste plaats het Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne worden genoemd, waar in 1958 het Laboratorium voor Virologie werd opgericht. De opdracht voor dit laboratorium was de diagnostiek van virusziekten.

Er is tot mijn spijt hier geen tijd om in te gaan op de geschiedenis van de veterinaire virologie bij de Veterinaire Faculteit in Utrecht en het Nederlands Centraal Veterinair Instituut (CIDC, Lelystad) en de plantenvirologie bij de Wageningen Universiteit en Researchcentrum te Wageningen. Toch kan ik het niet laten te wijzen op het werk van H.S. Frenkel bij het Staatsveeartsenijkundig Onderzoekingsinstituut in Amsterdam, die op 5 maart 1948 in een brief aan zijn superieuren liet weten dat met zijn methode van het kweken van het mond- en klauwzeervirus op tongepitheel van runderen een werkzaam vaccin gemaakt kon worden. Deze methode is door Mérieux overgenomen voor de commerciële productie van het mond- en klauwzeervaccin, dat met groot succes in vele landen ter wereld werd afgezet.

Het onderzoek naar tumorvirussen bij de Afdeling Virologie in het AMC kreeg in de jaren tachtig een pendant aan de Vrije Universiteit te Amsterdam. Het HPV werk van Jan Walboomers en Chris Meijer en het EBV-onderzoek van Jaap Middeldorp heeft ook internationaal grote erkenning gekregen.

Op basis van werk in het AMC was in Leiden bij Cees Melief op de Afdeling Hematologie immunologie onderzoek gestart naar de mogelijkheden van therapeutische vaccins met HPV-antigenen bij de behandeling van cervix carcinoom. Dit immunologisch onderzoek heeft daar een vruchtbare onderzoekslijn opgeleverd, terwijl in Leiden de Afdeling Virologie zich meer richt op HPV- infecties van de huid.

Ook mogen twee commerciële bedrijven niet onvermeld blijven: Delft Diagnostic Laboratories te Voorhout en Crucell te Leiden.

Klinische virologie heden

Epidemiologische veranderingen

Na de verklaring van de WHO op 9 december 1979 dat de wereld was verlost van de pokken zijn er vrijwel direct andere nieuwe virusinfecties geweest die een epidemisch, zo niet pandemisch karakter vertoonden. De sinds begin jaren tachtig optredende epidemie van AIDS had aanvankelijk een onbekende oorzaak. Binnen enkele jaren werd vastgesteld dat deze ziekte het gevolg was van een infectie met een niet eerder bekend humaan immunodeficiëntie virus. Deze AIDS epidemie heeft grote gevolgen voor de epidemiologische en demografische situatie in Afrika en andere continenten.

Nieuwere laboratoriumtechnieken hebben ook de mogelijkheid geboden om vast te stellen dat voorheen al bekende ziektebeelden virale verwekkers hebben zoals bijvoorbeeld het vroeger als non-A, non-B hepatitis aangeduide ziektebeeld. Met behulp van moleculair biologische technieken bleek dit ziektebeeld te zijn veroorzaakt door een virus, dat de naam hepatitis C virus meekreeg.

West Nile virus en Chikungunya virus hebben zich dankzij veranderingen in de biotoop van de vector kunnen nestelen in gebieden waar deze virussen daarvoor niet bekend waren. Zo zijn de Verenigde Staten in korte tijd vanaf 1999 getroffen door een epidemie van West Nile virusinfecties. In 2007 verscheen Chikungunya virus in Italië, waar de vector *Aedes albopictus*, de tijgermug, eind jaren tachtig via autobanden vanuit de Verenigde Staten was geïmporteerd.

In 2003 deed zich in Hongkong een kortdurende epidemie voor, waarbij binnen drie weken van naarstig laboratoriumonderzoek de oorzaak werd gevonden. Als één van de elf door de WHO te hulp gevraagde laboratoria heeft de Afdeling Virologie van het Erasmus MC hier een belangrijke bijdrage geleverd. Het aantreffen van een niet eerder bij de mens aangetoonde SARS-coronavirus heeft duidelijk gemaakt dat onverwachts vanuit animale reservoirs virusinfecties die zeer bedreigend zijn voor de mens, overgebracht kunnen worden. In dit verband moet ook de opkomst van aviaire influenzavirussen H5N1 worden gemeld, die voor sommige vogelsoorten hoog pathogeen kunnen zijn. Bij transmissie naar de mens, die vooralsnog weinig plaats vindt, kunnen deze virusinfecties de hoge pathogeniciteit voor de gastheer behouden en eigenschappen verwerven waardoor het infectieus zijn voor de mens wordt bevorderd. Ook hier heeft de Afdeling Virologie van het Erasmus MC een groot aandeel in het ophelderen van de etiologie en epidemiologie gehad. Gezien de meest recente cijfers over resistentie worden wel tot in de Financial Times vraagtekens gezet bij het overheidsbeleid om bij een dreigende pandemie oseltamivir op grote schaal te laten gebruiken door risicogroepen.

Snelle laboratoriumtechnieken

In de laboratoriumdiagnostiek is er een omslag van tijdrovende testen met resultaten in weken naar sneldiagnostiek binnen enkele uren. De immunofluorescentie en moleculaire technieken hebben dat mogelijk gemaakt. Virusdetectie wordt met een hoge sensitiviteit en kwantificering uitgevoerd. Dat wil niet zeggen dat de klassieke celkweek en elektronenmicroscopie overbodig zijn geworden. Ook de serologische testen voor het aantonen van specifieke antistoffen zijn beschikbaar en kunnen zo nodig binnen enkele uren of zelfs minuten een resultaat geven.

Antivirale therapie

De ontwikkelingen in de antivirale therapie hebben in de patiëntenzorg grote veranderingen gegeven. De antivirale therapieën kunnen bijvoorbeeld worden toegepast bij infecties met humaan immunodeficiëntievirus 1 en 2, hepatitis B virus, hepatitis C virus, influenza virus en herpes virussen als cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus type 1 en 2, varicella-zostervirus. In het klinisch virologische laboratorium zijn dan ook testen voorhanden om ten dienste van de patiëntenzorg de effectiviteit van de ingestelde therapie in maat en getal vast te stellen en resistentie-ontwikkeling tegen toegepaste antivirale middelen te volgen. Op basis van aangetoonde mutaties die worden geassocieerd met resistentie, kunnen dan gerichte therapieadviezen worden gegeven.

Veranderingen in ziektebeeld door medisch handelen

Ook door het medisch handelen is er een verschuiving geweest in het klinisch beeld van een aantal infectieziekten. De afgelopen tientallen jaren zijn orgaan- en beenmerg/stamceltransplantaties een vast onderdeel van het medisch handelen geworden. Ingrijpende chemotherapie bij kankerbehandeling kan de afweer van de patiënt ernstig verminderen. Bekende infecties kunnen bij deze patiënten een ander klinisch beeld vertonen, waarop de behandelende artsen moeten leren alert te zijn.

Preventie en infectiecontrole

Wat de preventie betreft is inzicht in de transmissie van virusinfecties van belang voor de effectiviteit van de te nemen maatregelen. Samenwerking met nationale en internationale instituten is dan ook essentieel. Epidemiologisch onderzoek is noodzakelijk voor inzicht in zaken als transmissie vanuit een ander species, overdracht via de voedselketen, aërogeen, of via oppervlaktewater, onverwachte tussengastheren of veranderd menselijk gedrag. Voor preventie door middel van vaccinatie is gedetailleerde studie van pathogenetische mechanismen van belang om duidelijk te maken uit welke componenten een vaccin samen gesteld moet worden.

Omzien naar de toekomst van de klinische virologie aan de hand van een aantal virussen

Terugkijkend naar het verleden en omziend naar de toekomst kom ik terug op de voorspellingen betreffende de taak die Gispens beschreef en breid ik deze uit. Hoe de klinische virologie zich ook in de toekomst moge ontwikkelen, er zijn drie pijlers waarop dit zou moeten gebeuren:

- oog voor de technologische ontwikkelingen;
- alertheid voor de veranderende epidemiologie en klinische symptomen;
- multidisciplinair verband.

De belangrijke successen van de virologie lagen vooral op het terrein van de preventie door vaccinatie, waarbij het zoals bij pokken de bedoeling was niet alleen de ziekte te voorkomen, maar ook het virus uit te roeien. Hiervoor is in het algemeen meer tijd nodig dan men zelfs met gematigd optimisme kan denken. De te verwachten ontwikkelingen in antivirale therapie en immunologie zal ik overlaten aan hen die na mij zullen oren en mij beperken tot een aantal voorbeelden van omzien in zorg naar de klinisch virologische toekomst.

Rabiësvirus

Ondanks het al meer dan honderdvijftientig jaar beschikbaar zijn van een werkzaam vaccin, overlijden er jaarlijks naar schatting 55.000 mensen aan hondsdolheid. In de westerse wereld is de incidentie zeer laag. In Nederland zijn na de Tweede Wereldoorlog enkele gevallen gemeld tussen 1950 en 1960, bij wie de besmetting onder andere overzee had plaats gevonden. In 1962 zwierf door Amsterdam een hondje van een binnenschipper, dat vier dodelijke gevallen van rabiës heeft veroorzaakt. Pas in 1996 werd wederom een geval gemeld, de infectie was in het zuiden van Marokko opgelopen, waar onvoldoende post expositie profylaxe was toegepast.

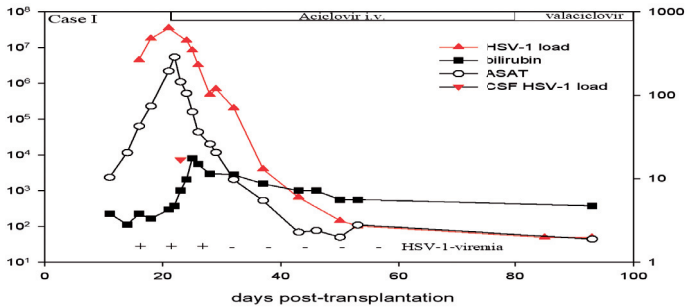
Ondertussen was de epidemiologie van rabiës aanzienlijk veranderd. De bestrijding van de hondsdolheid in West-Europa was bij honden en vossen succesvol. Toen bleek echter dat de vleermuis een reservoir vormde voor een nog niet eerder bekend lyssavirus, dat klinisch ook de verschijnselen van rabiës kan geven.

Het instandhouden van een laboratorium voor de diagnostiek van zeldzaam voorkomende virusinfecties is kostbaar. De overheid heeft ingezien dat een dergelijk laboratorium beter gesitueerd kan zijn in een academisch ziekenhuis, waar het is ingebed in een *routine* van andere hooggespecialiseerde diagnostische onderzoeksmethoden. Onlangs werd bevestigd dat het voorhanden zijn van snel uitvoerbare rabiësdagnostiek van groot belang is voor de clinicus, die zeer onverwacht geconfronteerd wordt met een patiënt, die tijdens een vakantiereis in Kenia geïnfecteerd bleek te zijn met een ook daar zeldzaam voorkomend lyssavirus van het type Duvenhage.

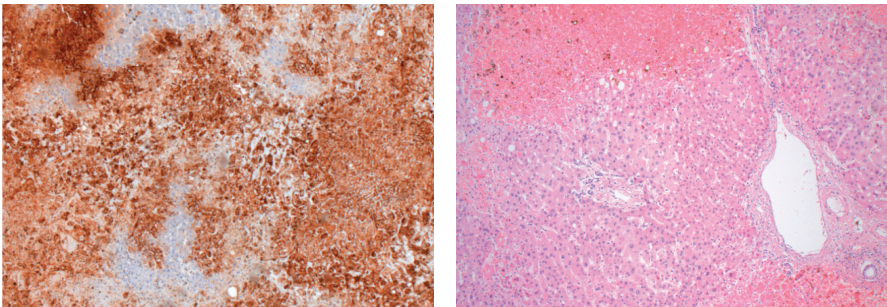
Herpes simplex virus

Ondanks de activiteiten om een herpes simplex virusvaccin te ontwikkelen komt het mij voor dat het belangrijker is dat artsen alert reageren op de relatief zeldzame, doch ernstige complicaties van primaire infecties met of reactivaties van dit virus. Het ziektebeeld bij immuungecompromitteerde personen dwingt tot deze alertheid. Bij vroegtijdige herkenning kan snel effectieve therapie worden gestart.

Als voorbeeld wordt gegeven een immuungecompromitteerde patiënt met een ernstige gegeneraliseerde herpes simplex virusinfectie, gecompliceerd door een hepatitis en meningo-encephalitis.



Figuur 26. Leverfuncties en virusconcentratie in serum van een patiënte met een gegeneraliseerde herpes simplex virus type 1 infectie. M. Beersma, 2007



Figuur 27 + 28. Leverbipten

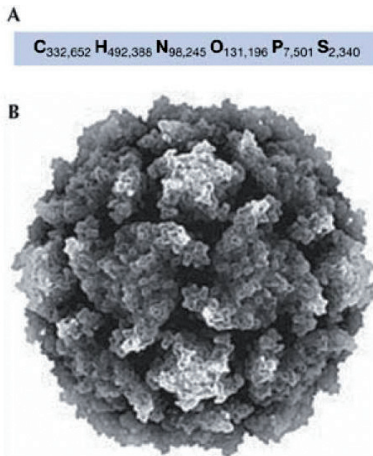
Varicella-zostervirus

Bij immunogecompromiteerde patiënten, is een primaire infectie met varicella-zostervirus (waterpokken) of een uitgebreide reactivatie van het latent aanwezig gebleven virus een ernstige bedreiging, die fataal kan aflopen. Er is echter de mogelijkheid tot vaccinatie. Bij vatbare patiënten kan het probleem eerder gelegen zijn in het feit dat de behandelende arts bij een ernstige zieke patiënt, die nog geen blaasjes aan de huid vertoont, uit onbekendheid met het klinische beeld geen rekening houdt met deze diagnose.

Vaccinatie van risicogroepen zoals patiënten, die op een wachtlijst voor transplantatie staan, is het minste wat men preventief kan doen. Vaccinatie van de algemene bevolking zoals in een aantal staten van de Verenigde Staten en de Duitse Bondsrepubliek wel gebeurt, lijkt in Nederland voorlopig niet haalbaar met een landsbestuur dat wordt gedomineerd door partijen, die veel begrip hebben voor de principes van tegenstanders van vaccinatie.

Poliovirus

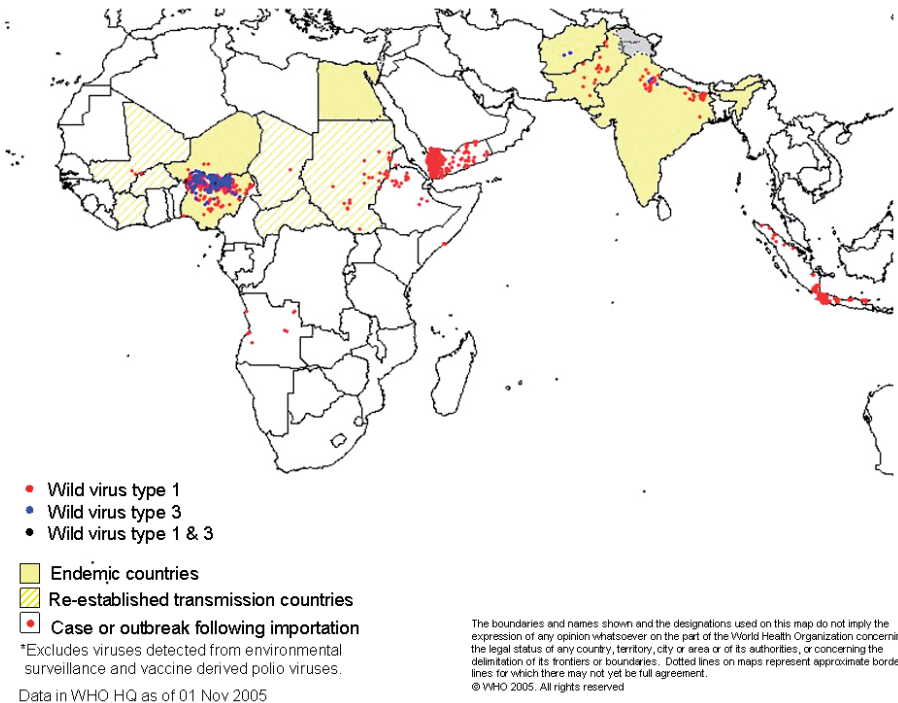
Op verschillende plaatsen heb ik iets laten zien van het poliovirus en kinderverlamming of poliomyelitis anterior acuta. Door inspanningen van velen ziet het ernaar uit dat het WHO-eradicatie plan ook werkelijk zijn doel zal bereiken. Essentieel is wat er daarna zal gebeuren: stoppen met vaccineren met oraal polio vaccin, doorgaan met vaccineren met geïnactiveerd poliovirus en wanneer stoppen met beide vaccins.



Figuur 29. Poliovirus en chemische formule. E. Wimmer, 2006

Een zorg is welke virussen de vrijgekomen plaats op de polioreceptoren zullen innemen. Wordt deze vrijgekomen plek opgevuld door enterovirussen uit groep C, die ook neurovirulentie capaciteit hebben, door natuurlijke of in vitro samengestelde recombinant poliovirussen? De laatste tijd blijkt het syndroom van acute slappe parese meer door circulerend vaccin poliovirus type 1 of 3 te worden veroorzaakt. Zowel het syndroomsurveillance systeem als het laboratorium surveillance systeem zullen door de WHO in stand gehouden moeten worden. Mogelijk is de dreiging dat het ziektebeeld poliomyelitis veroorzaakt door een dergelijk opportunistisch virus, tot de *emerging infectious diseases* zal gaan behoren groter dan de dreiging van een influenza pandemie met de omvang van de Spaanse griep.

Wild Poliovirus*, 2005

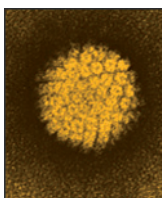


Figuur 30. Verspreiding poliovirus. WHO, 2006

Humaan papillomavirus

Slechts één aspect wil ik belichten. In relatief korte tijd is een vaccin ontwikkeld dat bescherming geeft tegen infectie met de meest voorkomende humaan papillomavirussen (HPV), die met baarmoederhalskanker en anuskanker zijn geassocieerd. Al is de mens voor de meer dan honderd verschillende types humane papillomavirus het enige reservoir, circulatie van de vele, oncogene, anogenitale HPV types kan niet onderbroken worden door vaccinatie van uitsluitend meisjes. Individuele bescherming kan wel worden bereikt. Wegen de kosten van vaccinatie op tegen de kosten van screening door middel van cervixuitstrijken?

Het ontwikkelen van een vaccin dat therapeutisch kan worden gebruikt bij patiënten met vergevorderd cervixcarcinoom, ligt binnen de mogelijkheden zoals de voorlopige resultaten van vaccinatie met E6 en E7 langere peptiden vaccins suggereren.



Figuur 31. Electronenmicroscopie van human papillomavirus (HPV). *Courtesy of NCI, 1986.*

Humaan immunodeficiëntievirus

Terwijl de behandelmogelijkheden in feite betrekkelijk snel ontwikkeld waren, is het produceren van een werkzaam vaccin voorlopig te ingewikkeld gebleken. Een levend verzwakt virus kan als vaccin niet worden gebruikt en geïnactiveerde HIV-vaccins bleken niet goed werkzaam te zijn. Op basis van inzicht in pathogenese en met behulp van nieuwe methodes om antigenen te produceren en met verschillende vectorsystemen als vaccin aan te bieden.

Voorlopig zullen we de preventie van horizontale transmissie HIV-infecties moeten aanpakken door te trachten het menselijke gedrag te veranderen. Preventie van heteroseksuele en homoseksuele transmissie, accidentele overdracht binnen de medische sector en preventie van verticale transmissie zullen nog tientallen jaren de belangrijkste pijlers blijven in de HIV-bestrijding. Eradicatie van het HIV zal lang op zich laten wachten. Gelukkig voor de individuele patiënt die in omstandigheden leeft waarin HIV-therapie beschikbaar is, zijn de ontwikkelingen op therapeutisch gebied veel sneller gegaan.

Hepatitis B vaccin

In tegenstelling tot de beschikbaarheid van een hepatitis C vaccin zijn er uitstekende vaccins om de transmissie van hepatitis B virus onder controle te krijgen. Wereldwijd zijn er meer dan 150 landen waar dit vaccin aangeboden wordt aan alle kinderen. Met het oog op de veranderende demografische samenstelling van de Nederlandse bevolking is het onvoorstelbaar dat hier het hepatitis B vaccin geen onderdeel is van het rijksvaccinatieprogramma.

Nieuwe virussen, bekende en nieuwe ziektebeelden

Fascinerend is het onderzoek naar nog niet bekende virussen en de zoektocht naar de erbij behorende ziektebeelden en vice versa. Dankbaar maakt men gebruik van de nieuwe technologische mogelijkheden. Het gericht zoeken naar virussen met behulp van de combinaties van celkweek, elektronenmicroscopie en moleculaire technieken in materialen van mensen met duidelijk omschreven symptomatologie is het meest succesvol. Waakzaamheid in deze concurrentiestrijd is geboden om niet in de valkuilen van de valse vooruitgang terecht te komen.

Opleiding

Het gebied van de klinische virologie is volop in ontwikkeling door de nieuwe technologie, nieuw optredende ziekten en veranderende epidemiologische situaties, en het beschikbaar komen van nieuwe therapeutische antivirale mogelijkheden. Het is dringend noodzakelijk dat ruimer aandacht wordt gegeven aan de klinische virologie tijdens de opleidingsjaren van de specialisatie in de medische microbiologie.

Deze opleiding waarbij de specialist de onmogelijke titel arts-microbioloog verwerft, kent volgens het opleidingsschema een verplichte stage van één jaar in de virologie met de mogelijkheid tot een verdiepingsstage naar keuze van negen maanden. Voor de scholing van de arts-microbioloog die werkzaam zal zijn in een tertiair ziekenhuis en de klinische virologie zal beoefenen, is dit mijns inziens onvoldoende en moet worden gestreefd naar een grotere differentiatie tijdens de opleiding. Het instellen van een *fellowship* virologie na de specialisatie in de algemene medische microbiologie is dan ook sterk aan te bevelen. Hierbij zal dan de nadruk moeten worden gelegd op verdere wetenschappelijke ontwikkeling. Hopelijk zijn de redenen van Pasteur, waarom hij bij voorkeur geen artsen op zijn laboratoria wilde hebben, ondanks deze tijden waarin economische motieven van groot belang worden geacht, niet van meer toepassing. Hij was de mening toegedaan dat medici te veel aandacht hebben voor het verdienen van geld en het stijgen op de sociale ladder.

Wat de opleiding zelf betreft ben ik tegelijkertijd een voorstander van grotere differentiatie in de samenstelling van het opleidingsschema én het verplicht stellen van examens om de nodige kennis te toetsen. Vooral dit laatste zal ook meer inspanning van de opleiders vragen.

De artsen-microbioloog, een betere naam zou zijn klinische microbiologen, die als specialisme de klinische microbiologie uitoefenen, zullen nodig blijven voor de consultfunctie betreffende de juiste diagnostiek en behandelingsmogelijkheden. Zij zullen moeten leren dit vanuit het laboratorium te doen, waar zij samenwerken met de moleculair biologen die werkzaam zijn in de diagnostiek van infectieziekten, en in de kliniek te werken met de infectiologen en andere behandelaars. De moleculair biologen moeten zich overigens realiseren dat de klinische virologie uitgebreider is dan de toepassing van nucleïnezuurtechnieken. De training in de nieuwe technieken moet een essentieel onderdeel zijn van de opleiding in de klinische microbiologie.

Te denken valt aan een meer gedifferentieerde, modulaire opleiding met instroom vanuit de geneeskunde, inclusief de infectiologie en de moleculaire biologie.

Dankwoord

Mijn dank gaat uit naar het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit, in het bijzonder de rector magnificus die ViroClinics BV tot bevoegde instantie heeft verklaard. Naar de Raad van Bestuur van het Erasmus MC, in het bijzonder decaan Huib Pols en het bestuur van ViroClinics BV, dat als bevoegde instantie deze bijzondere leerstoel mogelijke heeft gemaakt.

Mijn algemeen wetenschappelijke vorming begon op de studeerkamer van Gerritjan Wilde, destijds werkzaam als klinisch psycholoog in Amsterdam, waar ik mijn propaedeutische heb voorbereid en te veel werd afgeleid door boeken over filosofie, statistiek en de geschiedenis van het Genootschap ter bevordering van de Natuur-, Genees- en Heelkunde. In onze veelvuldige contacten, ook na zijn vertrek naar de Verenigde Staten en later Canada, heeft hij een stimulerende rol gehad in mijn wetenschappelijke ontwikkeling.

Tijdens mijn medische studie heb ik mijn belangstelling voor de biochemie en moleculaire biologie kunnen uitleven op de Afdeling Chemische Fysiologie van de Vrije Universiteit onder leiding van Dick van den Eijnden en Jan Heijlman. Zoals bij veel belangrijke wendingen in het leven was het meer bij toeval dat ik na mij medische studie huisarts werd en ging samenwerken met wijlen Ben Polak. Zijn enthousiasme voor de geneeskunde, de patiënten en zijn maatschappelijke betrokkenheid hebben mij elf jaar lang met veel plezier vastgehouden aan het huisartsenwerk. Dat legde zulk een beslag op het dagelijkse bestaan, dat er weinig ruimte was voor actieve wetenschapsbeoefening.

De beslissing te onderzoeken of een verdere loopbaan in de virologie mogelijk zou zijn, werd na ruim een jaar van aarzelende vragen binnen enkele minuten genomen bij het lezen van een artikel over gele koorts in een lokaal Haïtiaans dagblaadje tijdens een verblijf aldaar. Tot mijn groot genoegen was Jan van der Noordaa bereid mij met grote vrijheid op te leiden in de medische microbiologie en in het bijzonder de virologie. De verschillende aspecten van dit vak heb ik in het AMC te Amsterdam mogen leren van Kees Slaterus, Jan Ter Schegget, René Boom en wijlen Cees Sol. De bacteriologie werd mij geleerd door wijlen Peter Rietra, die naast grote kennis van de bacteriologie en biochemie ook de klinische en infectiologische kanten van het vak eminent beheerste.

In de jaren daarna bij de GG&GD te Amsterdam, waar onder leiding van Roel Coutinho op hoog academisch niveau uitgebreid epidemiologisch onderzoek naar HIV-infecties werd gedaan in samenwerking het CLB en het AMC te Amsterdam, kreeg ik ruim de gelegenheid om in het kielzog daarvan onderzoek op te zetten naar verschillende seksueel overdraagbare virale en bacteriële infecties. Terwijl Paul Peerbooms de bacteriologie bestierde, kon ik mij met de virologie bezighouden. De samenwerking met de andere stafleden van de sector Volksgezondheid en Milieu, onder wie Anne Leentvaar-Kuijpers, Anneke van den Hoek en Joop van Wijnen was zeer inspirerend. Uniek was ook de mogelijkheid om samen te werken met Christa Hooykaas, Maria Prins en de anderen binnen de sector, die uitstekend geschoold waren in de epidemiologie en statistiek. Voor verschillende studies was er samenwerking met

Frank Miedema en anderen bij het CLB te Amsterdam.

Het laboratoriumonderzoek gericht op de infecties met humaan papillomavirus kon zowel met de groep van Wim Quint bij de SSDZ in Delft als met Joakim Dilner bij het Karolinska Instituut te Stockholm worden uitgevoerd. Op het gebied van *Chlamydia trachomatis* konden studies worden uitgevoerd met Helen Lee (Abbott Laboratories), Adriaan van den Brule en wijlen Jan Walboomers van de Afdeling Pathologie van de Vrije Universiteit te Amsterdam en Tjaco Ossewaarde bij het RIVM te Bilthoven. Na een korte periode in het Slotervaart Ziekenhuis en Antonie van Leeuwenhoek Ziekenhuis die niet alleen werd gekenmerkt door bestuursperikelen in het Slotervaart Ziekenhuis, doch gelukkig ook door onderzoek naar nosocomiale rotavirusinfecties en prevalentie van antistoffen tegen humaan papillomavirus, ben ik naar Rotterdam vertrokken.

Pas toen, eigenlijk aan het eind van mijn loopbaan, ging ik in op het verzoek van Ab Osterhaus om bij de Erasmus Universiteit in Rotterdam te gaan werken. In nog geen tien jaar was onder zijn energieke en eigenzinnige leiding de Afdeling Virologie steeds meer uitgedijd in aantallen medewerkers, publicaties, kwaliteit en diversiteit van te bestuderen onderwerpen. De unit diagnostiek, waar ik direct verantwoordelijk voor ben, was en is sterk betrokken bij het werk van vele klinische en ondersteunende afdelingen zoals de MMIZ, Immunologie, sectie Infectiologie van de Interne Geneeskunde en Kindergeneeskunde, de diverse transplantatieprogramma's van de Hematologie, Maag-, Darm-, Leverziekten, Cardiologie, Nierziekten en Longziekten, Neurologie en Oogheelkunde. Op het gebied van de seksueel overdraagbare aandoeningen kon ik betrokken blijven bij de activiteiten op de Afdeling Dermatologie in samenwerking met de GGD Rotterdam en Rijnmond. De moderne laboratoriumdetectiemethoden bieden ook de mogelijkheid tot verbetering van onderzoek naar door virusinfecties veroorzaakte, congenitale afwijkingen.

Ik ben veel verschuldigd aan alle hierboven met naam genoemde personen, maar in hen ook aan alle niet met naam genoemden die onmisbaar zijn geweest bij mijn patiëntgerichte werk en veelal terloopse onderzoeksactiviteiten.

De komende tijd hoop ik het patiëntgericht onderzoek en het ontwikkelen van laboratoriumtechnieken te continueren. Eveneens hoop ik bij de opleiding van assistenten tot specialist en bij de scholing van onderzoekers in opleiding mijn bijdrage te kunnen voortzetten in de hoop dat mijn opbouwende kritiek over de herstructurering van de opleiding tot arts-microbioloog, of liever klinisch microbioloog in vruchtbare aarde zal vallen.

Ik heb gezegd en ik dank u voor uw aandacht.

Rotterdam, 22 februari 2008.

Referenties

- Aaij C, Borst P. *The gel electrophoresis of DNA*. 1972. *Biochimica Biophysica Acta*; **269**:192-200
- Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-van Dillen PM, Van der Noordaa. 1990. *Rapid and simple method for purification of nucleic acids*.
- J Clin. Microbiol.;**28**:495-503.
- Brock TD. *Robert Koch, a life in medicine and bacteriology*. Science Tech Publishers/Springer Verlag, Berlin, 1988.
- Casimir HBG. *Het toeval van de werkelijkheid. Een halve eeuw natuurkunde*. Meulenhof Informatief, Amsterdam, 1983.
- Cunningham A and Williams P. *The laboratory revolution in medicine*. Cambridge University Press, Cambridge 1992.
- Delaporte F. *The history of yellow fever*. 1991. The MIT Press, Cambridge Massachusetts, London, England.
- Delaunay A. *L'Institut Pasteur, des origines à aujourd'hui*. Editions France-Empire, Paris, 1962.
- De Meer K. *Karl Landsteiner (1868-1943) en de specificiteit van serologische reacties, honderd jaar geleden en nu*. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* 2002, **46**: 575-579.
- Dubos R. *Louis Pasteur, free lance of science*. Da Capo Press, New York, N.Y., 1986.
- Fenner F, Henderson DA, Arita L, Jezek Z, Ladnyi LD. *Smallpox and its eradication*. World Health Organization, Geneva, 1988.
- Fenner F, Gibbs A. *Portraits of viruses. A history of virology*. Karger, Basel, 1988.
- Flu PC. *Onderzoekingen over het Roussarcoma in verband met mededelingen van Gye over de oorzaak van kwaadaardige gezwellen*. 1926. *Nederl. Tijdschr. voor Geneesk* **70**: 366-389.
- Flu PC. *Over filterbare en ondoorzichtige stadia bij microorganismen*. 1928. *Nederl. Tijdschr. voor Geneesk* **72**: 4764-4774.
- Flu PC. 1940. *Het ultravirus als ziekte-oorzaak, zijn eigenschappen en een kritisch overzicht van de opvattingen omtrent zijn aard*. *Ned. Tijdschr. voor Geneesk*. **84**: 3198-3211.
- Geel A, Zuidema W, Van Gelder T, Van Doornum G, Weimar W. 2005. *Successful vaccination against varicella zoster virus prior to kidney transplantation*. *Transplant Proceedings* **37**: 952-953.
- Geison GL. *The Private science of Louis Pasteur*. Princeton University Press, Princeton NJ, 1995.
- Gispen R. 1951. *Het aandeel van Nederland in de vooruitgang der geneeskundige wetenschap van 1900 tot 1950*. *Microbiologie*. *Ned. Tijdschr. Voor Geneesk*. **95**: 830-839.
- Gispen R. 1951. *Het aandeel van Nederland in de vooruitgang der geneeskundige wetenschap van 100 tot 1950*. *Immunologie*. *Ned. Tijdschr. Voor Geneesk*. **95**: 961-968.
- Hers JF and Mulder J. 1961. *Broad aspects of the pathology and pathogenesis of human influenza*. *American Reviews of Respiratory Diseases* **83**:84-97.
- Hertz K. *Virus Atlas*. Transmare-Photo, Berlin, 1951.
- Janssen LW. 1940. *Viruseiwitten en hun productie door de cel*. *Ned. Tijdschr. voor Geneesk*. **84**: 3220-3239.

- Jiang P, Faese JAJ, Toyoda H, Paul A, Wimmer E, Gorbalenya A. *Evidence for emergence of diverse polioviruses from C-cluster coxsackie A viruses and implications for global poliovirus eradication.* 2007. PNAS, **104**: 9457-9462.
- Kemeny DM and Challacombe SJ. *ELISA and other solid phase immunoassays.* John Wiley & Sons, 1988.
- Levaditi C. 1922. *Ectodermoses neurotropes, Poliomyélite, Encéphalite, Herpès.* Masson et Cie, Editeurs, Paris, 1922.
- Levaditi C. *L'herpès et le zona: ectodermoses neurotropes.* Masson et Cie, Éditeurs, Paris, 1928.
- Lwoff A. *L'évolution physiologique, étude des pertes des fonctions chez les microorganismes.* 1943. Hermann et Cie, Éditeurs, Paris.
- Lwoff A. *The concept of a virus.* 1957. Journal of General Microbiology, **17**: 239-253.
- Melnick JL. *The picornaviruses.* In: Fenner F, Gibbs A (Editors). *Portraits of viruses. A history of virology.* Karger, Basel, 1988.
- Monod Jacques & Borek Ernest, Editors. *Of microbes and life, Les microbes et la vie.* Columbia University Press, New York and London, 1971.
- C. Offringa e.a. *Van Gildestein naar Uithof, 150 jaar diergeneeskundig onderwijs in Utrecht, deel I en II.* Rijksuniversiteit Utrecht, 1971 en 1981.
- Pannekoek Y. *Memoires van Yvo Pannekoek.* G.A. van Oorschot, Amsterdam, 1982.
- Pasteur Vallery-Radot R. *Images de la vie et de l'oeuvre de Pasteur.* Flammarion, 1956.
- Paul JR. *Landsteiner and the discovery of the virus. In: A History of Poliomyelitis.* New Haven and London: Yale University Press, 1971:98-106.
- Peeters MF. 2001. *Vijftig jaar Bacteriologisch-serologisch Laboratorium, St. Elisabeth-Ziekenhuis Tilburg.* Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Tilburg.
- Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines.* 2004. Saunders, Philadelphia, PA.
- Querido A. *De binnenkant van de geneeskunde, een autobiografie.* Meulenhoff, Amsterdam, 1990.
- Rivers TM and Horsfall FL. 1959. *Viral ad rickettsial infections of man.* Pitman Medical Publishing Co., Ltd, London, JB Lippincott Company, Philadelphia.
- Ruys AC (red.). *Leerboek der Microbiologie en Immunologie.* N.V. Oosthoek's Uitgevers Maatschappij, Utrecht, 1957.
- Rosen G. *A history of public health.* The John Hopkins University Press, Baltimore, 1993.
- Schulte Nordholt A. *Imaginaires critiques de l'autographe: à propos de la transsubstantiation.* Lezing van N. Mauriac-Dyer. 2005. In: Bulletin Marcel Proust Vereniging, 2007, **3**: 84-85.
- Sohier R. *Diagnostic des maladies à virus.* Editions Medicales Flammarion, Paris, 1964.
- Van der Want JPH. *Virologie in Wageningen: een geschiedenis.* Gewasbescherming, **13**, 1982: -11.
- Van Helvoort T. 1996. *When did virology start?* ASM News, **62**: 142-145.
- Van Helvoort T. 1992. *Acteriological and physiological research styles in the early controversy on the nature of the bacteriophage phenomenon.* Medical History, 1992, **36**: 243-270.

- Van Kammen A. *Beijerinck's contribution to the virus concept- an introduction*. In: Calister CH, Horzinek MC, Eds. *100 Years of Virology. The Birth and Growth of a Discipline*. Springer, WienNewYork, 1999: 1-8.
- Van Kolfschooten F. *Valse vooruitgang*. L.J Veen, Amsterdam, 1993
- Van Rooyen CE and Rhodes AJ. *Virus Diseases of man*. Thomas Nelson & Sons, New York, 1948.
- Van Zon H. *Tachtig jaar RIVM*. 1990. RIVM, Bilthoven, Van Gorcum, Assen.
- Verhoef P. *Streng wetenschappelijkheid en praktische zin. Een eeuw Nederlands centraal veterinair instituut, 1904-2004*. 2005. Erasmus Publishing, Rotterdam 2005.
- Verlinde JD. Algemene virologie. In: Ruys AC (red.) *Leerboek der Microbiologie en Immunologie*. NV A. Oosthoek's Uitgevers Maatschappij, Utrecht, 1957: 190-213.
- Weindling P. *Scientific elites and laboratory organisation in fin de siècle Paris and Berlin: the Pasteur Institute and Robert Koch's Institute for Infectious Diseases compared*. In: Cunningham A and Williams P. *The laboratory revolution in medicine*. Cambridge University Press, Cambridge 1992: 170-188.
- Wildy P. *Unity and variety in virology*. 1973. J. Gen. Virol. **20**: 1-5.
- Wilkins M. *The third man of the double helix*. Oxford University Press, 2003.
- Wimmer E. *The test-tube synthesis of a chemical called poliovirus*. 2006. EMBO reports, 2006, **7**: S3-S9.
- Wolff LK. *Bacteriophage en ultravirus: levende wezens of fermenten?* Ned. Tijdschrift voor Geneesk. 1932, **76**: 5014-5024.

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

ISBN 97-8907790-64-91

