

Wat je niet kent, kun je niet zien

REDE

in verkorte vorm uitgesproken bij het afscheidscollege
in verband met het emeritaat van de hoogleraar
Immunologie in de Faculteit der Geneeskunde
aan de Universiteit Maastricht
op vrijdag 31 maart 2000

door

Prof.dr. P.J.C. van Breda Vriesman

Meneer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders.

Inleiding

In de vroege zestiger jaren vigeerden binnen de Inwendige Geneeskunde in New York, ik was daar toen assistent in opleiding, twee grondregels. De eerste was de wet van Sutton. William Sutton was een beroepsinbreker uit Brooklyn die in velerlei vermommingen en daarom met groot succes banken overviel. Zijn voorliefde voor banken werd hem fataal. Bij zijn arrestatie zei een rechercheur dan ook: "Bill why did you make it so easy on us by going for banks only". Waarop Sutton antwoordde: "That's where the money is". Vertaald naar de Inwendige Geneeskunde betekende dit dat je niet te veel tijd moest verdoen met vele diagnostische toetsen maar liefst zo snel mogelijk een stukje weefsel uit een ziek orgaan diende te verwijderen om te zien wat er echt aan de hand was. Het creëerde in mij interesse in en vervolgens een affectie voor de Pathologie. De tweede regel was "What you don't know, you cannot see". Hiermee werd bedoeld dat je zonder gedegen academische vooropleiding diagnoses miste in de praktijk.

"To know" kun je op twee manieren vertalen namelijk weten en kennen en dat is niet hetzelfde. Immers kennen duidt op individueel opgedane ervaring die niet zonder meer overdraagbaar is. Weten daarin tegen slaat op het algemene en is wel overdraagbaar, hetzij mondeling of visueel. Als je iets weet kan je door ervaring op te doen het jezelf eigen maken "Was du ererbt von deinen Vätern hast, erwirb es um es zu besitzen". "To see", het zien, is uiteraard een gecompliceerd proces wat niet gemakkelijk te omschrijven valt want

het omvat niet alleen het zintuiglijke zien maar ook het Duitse "Geistes Auge": de blinde ziener. De vraag is of je zonder weten en kennis kan zien. Deze wijze van formuleren suggereert van niet. Immers wil men elkander begrijpen dan moet er consensus bestaan over wat men ziet in de buitenwereld of wat betreft idee. Dit betekent dat men met behulp van opvoeding (en ervaring) geconditioneerd wordt: "wat u ziet", "ziet" een ander ook. Wij "zien" dus hetzelfde, anders is communicatie niet mogelijk maar dat betekent tevens dat als iemand iets ziet waar de rest van de gemeenschap geen weet van heeft dit zelden wordt geaccepteerd; die "ziende" wordt buiten de maatschappij gezet door hem of haar te bestempelen als profeet, kunstenaar of wetenschappelijk genie in het gunstigste geval dan wel betrokkene op te sluiten in een psychiatrische inrichting. Hoe vertaalt zich deze preambule naar de wetenschap in het bijzonder de Immunologie. Ik zal dit toelichten aan het werk van Langerhans en Glick.

De Immunologie: de oertijd

De Immunologie is een "nieuw vak" in die zin dat het gedurende mijn medische studie in de periode 1954 - 1961 niet werd gedoceerd aan de Nederlandse Universiteiten, inbegrepen de Leidse. Het woord "immunitas" werd in het oude Rome gebruikt voor lieden die gevrijwaard waren van militaire dienst. Het werd nadien in Byzantium gebruikt om aan te geven dat als je eenmaal de pest had én het overleefde, je de pest geen tweede maal kreeg. Iets wat ook voor pokken gold overigens. Deze observatie leidde er toe dat men er in de 18^{de} eeuw in Europa toe overging de korsten van mensen die een pokken infectie hadden doorgemaakt te gebruiken om er

gezonden mee te besmetten met als oogmerk: verhoging van de weerstand. Die techniek was niet origineel, de Chinezen gebruikten hem ook al zij het op een geraffineerdere wijze: de Chinese "inenting" werden bedreven door het besmette materiaal via een zilveren canule in de neus te blazen: het linker neusgat voor de man en het rechter neusgat voor de vrouw¹. Interessant is dat de farmaceutische industrie hedendaags deze nasale immunisatie gebruikt om virale vaccins te toetsen op basis van moderne inzichten in de Immunologie onder andere in kaart gebracht door Koornstra² en door de groep van Sminia³ met behulp van dierexperimentele modellen.

Inenting om immuniteit tegen pokken op te wekken, kregen grote bekendheid toen de prins en prinses van Wales hun kinderen in 1722 lieten inenten met bovenbeschreven korsten van mensen die de pokken hadden doorstaan. Door deze inenting nam de sterfte af van 20% naar 3%, werd men resistent en wellicht nog belangrijker bleef het gelaat gevrijwaard van pokken. Men vermoedt wel¹ dat deze inenting in Europa werden geïntroduceerd via de Tjetjenen ("Circassiërs") die dit deden opdat hun dochters meer opbrachten op de markten van Constantinopel. Deze inentingmethode kreeg een wat solider basis door het werk van Jenner die in 1798 een artikel aanbood aan de Royal Society waarin hij de resultaten aangaf van een veiliger en reproduceerbaarder methode om tegen pokken in te enten, dat wil zeggen te vaccineren en wel door een extract uit de pokken van een koe (vaccus = koe) toe te dienen aan niet besmette mensen. Dit artikel werd geweigerd en de auteur werd bovendien in de lekenpers belachelijk gemaakt met behulp van tekeningen die de mens in een koe deden overgaan volgend op deze vaccinatie⁴. Napoleon liet er vervolgens zijn soldaten - met succes - mee inenten.

Jenner heeft niet gespeculeerd waarom zijn vaccin werkte. Maar de interactie tussen bacterie en immuniteit was door Jenner's werk wel op de kaart gezet en leidde naadloos naar het werk van Koch en Von Behring einde van de 19^{de} eeuw in Berlijn. Koch toonde aan dat tuberculose een cellulaire afweerreactie (immuniteit) opwekt en Von Behring toonde aan dat tetanus en diphterie infecties dodelijk kunnen verlopen omdat deze bacteriën toxines afscheiden die aangrijpen op ons zenuwstelsel en hart respectievelijk; daaraan kunnen we succumben. Zij toonden aan dat je deze toxines kunt neutraliseren door serum toe te dienen van een dier dat geïmmuniseerd is met deze toxines. De stoffen die verantwoordelijk waren voor het neutraliseren van de bacteriële toxines noemden zij antitoxines en heten tegenwoordig antilichamen. Kortom eind van de 19^{de} eeuw waren drie zaken bekend die te maken hadden met immuniteit: allereerst dat men door vaccineren een infectie met pokken of pest kon voorkomen of in ieder geval er voor kon zorgen dat het minder ernstig afliep. Ten tweede dat tuberculose cellulaire immuniteit opwekte en ten derde dat de toxines van diphterie en tetanus antilichamen opwekken die hun toxines neutraliseren. Echter het thema van dit college is niet toegesneden op het werk van Jenner, Koch of Von Behring.

Het is wel van toepassing op het werk van anderen onder meer onderzoek van Paul Langerhans wat zich afspeelde in het traject tussen Jenner en het werk van Koch en Von Behring. Het is de moeite van het bespreken waard al was het maar omdat de cellen die hij beschreef in de huid en de alvleesklier (pancreas) naar hem genoemd zijn. Paul Langerhans zag wat hij niet kende, verwonderde zich daarover en besloot vervolgens dat wat hij gezien had niet waar was en wel omdat hij de moed miste om tegen de tijdgeest en zijn baas professor Virchow in te gaan. Zijn werk had niets van doen met

vaccinaties. Langerhans bestudeerde met een in 1868 nieuw ontwikkelde kleuring, namelijk een goud impregnatie methode, dun gesneden plakjes van de huid van de geamputeerde voorarm van een patiënt omdat *“Die anatomischen Kenntnisse von der Hautnerven und ihren Endapparaten genügen in keiner Weise für eine Erklärung der mannigfachen Functionen der Haut welche uns die physiologischen Untersuchungen gelernt haben”*. Kortom hij wenste verband aan te brengen tussen vorm en functie. Met zijn microscoop zag hij nu talloze merkwaardige cellen in de huid, hij noemde hen stervormig. Zij hadden lange uitlopers die - hoe hij ook zocht - niet door de huid naar het onderliggende losmazig bindweefsel gingen en evenmin in verbinding stonden met zenuwuiteinden; integendeel de uitlopers gingen de andere kant op namelijk gericht naar de buitenwereld. Deze zogenaamde Langerhanscellen zijn zoals we nu weten daar ter plekke om vreemde stoffen van buiten op te vangen waarna deze cellen met de vreemde stof aan hun oppervlak zich spoeden naar een lokale lymfeklier om vervolgens een afweerreactie te genereren tegen deze vreemde stof. Dat kan - bijvoorbeeld bij nikkel of rubber - tot ernstige eczemen of huidaandoeningen leiden. Langerhans zegt nu in de discussie van zijn artikel dat hij moet beslissen of de cellen die hij beschreven heeft “nervös oder bindgewebig” zijn. En hij besluit, hoewel zijn eigen observaties dit weerleggen, dat het zenuwcellen zijn⁵. Verwonderlijk was dit niet want Paul Langerhans was medisch student in Berlijn in de afdeling van Virchow die zoals Langerhans zelf toegeeft hem “der bereitwilligsten und freundlichsten Unterstützung” gaf. Door dit artikel van Langerhans werd de kennis van de huidziekten op ongeveer een eeuw achterstand gezet want pas in de zestiger jaren toonde Birbeck met behulp van de elektronenmicroscopie aan dat

deze Langerhans cellen niets te maken hebben met zenuwcellen maar onderdeel vormen van het immunologisch apparaat.

De "nieuwe Immunologie" geboren: de kip of de muis

Een voorbeeld waarbij iemand een observatie doet, zich verwonderd en dwars tegen al het geconditioneerde weten in de juiste conclusie trekt is het dierexperimenteel werk van Glick. Dit verhaal was een potentiële nachtmerrie voor mijn toenmalige directe baas Prof.dr. J.D. Feldman in Scripps Clinic and Research Foundation en hoofdredacteur van de Journal of Immunology. De achtergrond is de volgende: de kip bezit het humane equivalent van de appendix (u mag het ook omdraaien) wat in de kippenwereld de Bursa van Fabricius wordt genoemd. Deze bursa van Fabricius ontstaat in het kippen embryo op de vijfde dag na de geboorte om na ongeveer 4 weken te verschrompelen. Vóór 1956 beschouwde men deze kippen blinde darm net zoals de onder het borstbeen gelegen thymus (de zwezerik) een hormonale functie te hebben verband houdend met sexuele rijping. Glick verwijderde bij 75 kippen de appendix 12 dagen na geboorte en vond dat zulke geappendectomeerde kippen op volwassen leeftijd geen antilichamen meer maakten wanneer ingespoten met een typhus extract in tegenstelling tot 75 niet geopereerde kippen. Zijn conclusie was dat in de vroege postnatale periode de cellen verantwoordelijk voor antilichaam productie zich bevinden in de blinde darm van de kip. Omdat men bij de mens de blinde darm ongestraft kan verwijderen werd dit verhaal door alle toonaangevende tijdschriften geweigerd om uiteindelijk gepubliceerd te worden in een kippentijdschrift: Poultry Science⁶ waar het in de obscuriteit verdween. Vijf jaren later publiceerde Jacques Miller een

vergelijkbaar onderzoek over de gevolgen van het verwijderen van de thymus bij muizen onmiddellijk na de geboorte⁷. Hij concludeerde dat de lymfocyten verantwoordelijk voor onze afweer zich vóór en vlak na de geboorte in de thymus bevinden. Nadien zwermen zij uit naar de periferie. De onderzoeken van Glick en Miller leverden twee vragen op: was de appendix van de kip of de thymus van de muis relevant voor de mens en wat gebeurde daar, vóór en vlak na de geboorte? Het eerste antwoord werd gegeven door Cooper en Good in 1965⁸. Zij ontrukten Glick aan de vergetelheid door aan te tonen dat in de kip - maar niet in zoogdieren - de lymfocyten die verantwoordelijk zijn voor antilichaam productie zich vlak na de geboorte inderdaad in de Bursa van Fabricius bevinden vandaar hun naam B lymfocyten. Het equivalent van deze bursa bij de mens is het beenmerg. Maar Miller had ook gelijk: de lymfocyten die de cel gebonden immuniteit voor hun rekening nemen, die ons beschermt tegen tuberculose en verantwoordelijk is voor afstoting van andermans orgaan, komen uit de thymus, ook bij de mens, en worden T lymfocyten genoemd. Good, kinderarts, hield nadien een seminar bij Hijmans te Leiden waar hij beschreef dat bij kinderen bepaalde ziektebeelden, gekarakteriseerd door ernstige chronische of recidiverende infecties, veroorzaakt werden door afwezigheid in T cellen, B cellen of combinaties ervan. Voor mij althans, toen assistent in opleiding, was de Klinische Immunologie geboren. Maar wat gebeurde er in de thymus? Daarover werd gespeculeerd door de theoreticus Burnet die zich verwonderde in wijsgerige zin over observaties gedaan bij een stier. Hier wordt in de volgende passages op ingegaan.

Kennis van zelf en niet zelf

Zonder spiegel kun je jezelf niet zien en zonder interacties met je medemens kun je niet ervaren wie je bent. Het is dan ook niet verwonderlijk dat volgens drieduizend jaren gedocumenteerde humane cultuurgeschiedenis zelfkennis een schaars goed blijkt te zijn. Onze hersenen en immuunapparaat delen conceptueel dit probleem van zelfkennis. Het lijkt nu haast vanzelfsprekend dat ons immuunsysteem "zelf" niet ziet immers indien wel dan zouden wij onszelf kunnen aanvallen: de "horror autotoxus" van Ehrlich van het begin van de twintigste eeuw. Echter talloze ziekten binnen de Inwendige Geneeskunde zoals nierziekten waarvan de epidemiologie⁹ en het natuurlijke beloop¹⁰ in kaart zijn gebracht door de Regionale Nierwerkgroep Limburg, als ook op het gebied van de neurologie zoals multiple sclerose en myasthenia gravis^{11,12,13,14} worden veroorzaakt doordat antilichamen en/of immuuncellen deze organen ten gronde richten: de zogenaamde autoimmuunziekten. Indien ons immuunsysteem "zelf" niet kan zien maar desondanks aanvalt is er natuurlijk wat anders aan de hand en camoufleert het woord autoimmuunziekten ons gebrek aan kennis van zaken.

De discussie hierover werd aangezwengeld door een tweetal Australiërs waarvan de één in 1945 een merkwaardige observatie deed en de ander zich 4 jaren later over die observatie verwonderde om er in 1960 een Nobelprijs mee te winnen. Koeien brengen evenals mensen hun genen onder andere tot uitdrukking op hun rode bloedcellen, de zogenaamde bloedgroepen, waarvan zij er meer dan 40 hebben; koeien hebben net als de mens ook tweelingen hoewel deze zelden identiek zijn. Koeien tweelingen delen één moederkoek

(placenta); bij de mens heeft een ieder zijn/haar eigen moederkoek inbegrepen tweelingen. Owen¹⁵ vond nu een stier, broer van een tweeling zuster, die goed was voor 20 nakomelingen. Bloedgroep analyse van zijn nazaten gaf aan dat zij inderdaad van één vader afstamden. De vader stier zelf bleek echter een aantal bloedgroepen te hebben die hij niet had doorgegeven aan zijn kinderen. Kortom het genotype van de stier doorgegeven aan zijn nazaten spoorde niet met zijn eigen phenotype waar het de rode bloedcellen betrof. Owen loste het mysterie op door aan te tonen dat sommige bloedgroepen die de stier wel bezat maar niet had doorgegeven aan zijn kinderen afkomstig waren van zijn tweelingzuster. Omdat koeientweelingen één placenta delen hebben de rode bloedcellen van de één vrije toegang tot de ander; het werd nu duidelijk dat de rode bloedcellen (c.q. voorlopers van) van de niet identieke zuster zich blijvend hadden gevestigd in de broer die derhalve zowel zijn eigen rode bloedcellen als die van zijn zuster bezat. Burnet realiseerde zich dat de observatie van Owen impliceerde dat het vermogen om "zelf" te onderscheiden van "niet zelf" niet aangeboren kon zijn maar verworven en wel in de zwangerschap. Immers de stier van Owen stootte de vreemde rode bloedcellen van zijn zuster niet af zoals hij behoorde te doen maar accepteerde op volwassen leeftijd die rode bloedcellen, alsof die van hem zelf waren. Burnet noemde dit tolerantie. De uitstraling van dit idee was niet groot in 1949 maar Burnet verfijnde die theorie in de daarop volgende tien jaren: de clonale selectie theorie. De theorie stelt dat onze lymfocyten een onbeperkt aantal receptoren op hun oppervlakte totaal tot uitdrukking brengen. Wanneer vóór de geboorte zo'n lymfocyt zich bindt aan een molecuul dan wordt die lymfocyt en alle progenituur vernietigd (clonale deletie). Aangezien er in het ongebooren kind doorgaans alleen moleculen aanwezig zijn van jezelf stelde hij, of in het

bijzondere geval van de stier van "niet zelf" - namelijk de rode bloedcellen van zijn zuster - gaan alle lymfocyten die zich hieraan binden ten gronde; alleen de lymfocyten die géén moleculen hebben herkend in de baarmoeder mogen blijven leven om vervolgens na de geboorte schimmels, virussen en bacteriën te lijf te gaan. Maar dit systeem had soms, aldus Burnet, wat weeffoutjes vandaar autoimmuunziekten. Volgens deze theorie derhalve is het vermogen tot "zelfherkenning" een operationele dat reeds voor de geboorte wordt vernietigd; zo niet loopt het slecht met je af.

De vraag was uiteraard waar dit proces zich afspeelde. Dat liet Burnet in zijn Nobelrede¹⁶, een prijs die hij deelde met P.B. Medawar, open hoewel hij zowel op de thymus en de bursa van Fabricius van de kip alludeerde als mogelijke kandidaten. Wij weten nu, 40 jaar later, dat ogenschijnlijk paradoxaal vóór de geboorte 95% van de lymfocyten in de thymus doodgaan via een proces van zogenaamde geprogrammeerde celdood; zo'n celversterf vind men in het embryo nergens behoudens in de hersenen maar dáár zijn geen lymfocyten. Het blijkt dat er in de thymus een selectie proces plaats vindt waarbij alleen die cellen die wij wellicht als volwassenen nodig zouden kunnen hebben positief worden geselecteerd in een eerste ronde; daarop volgt onmiddellijk een tweede stap waarbij die lymfocyten die zich krachtig binden aan ter plekke aanwezige moleculen worden vernietigd: de zogenaamde negatieve selectie. De stap dus die voorspelt was door Burnet in zijn clonale selectie theorie. Nu zijn in die thymus voor de geboorte alleen "zelf" moleculen aanwezig, of lichaamsvreemde moleculen zoals de rode bloedcellen van de tweelingzuster van Owen's koe, daartegen worden wij dus tolerant. Echter niet alle "zelf" moleculen zijn voor de geboorte aanwezig in de thymus en bovendien volgt

geprogrammeerde celdood alleen als de interactie krachtig is. Kortom lymfocyten met de potentie een interactie aan te gaan met "zelf" ontsnappen wel degelijk naar de periferie waar weer regulatoire circuits zijn ontwikkeld die hen onderdrukken. De afgelopen 10 jaren^{17,18,19,20} hebben wij aan deze problematiek gewerkt en aangetoond dat gerichte interventie met clonale selectie in de thymus daadwerkelijk autoimmuunziekten kan veroorzaken maar tevens dat de één hiervoor gevoelig en de ander hiervoor resistent is ten gevolge van verschillende, genetisch bepaalde, perifere regulatoire immunologische circuits. Dit gebied blijft in dynamische ontwikkeling²¹.

De zestiger en zeventiger jaren

In deze periode werden allereerst onder andere door het beschikbaar komen van geavanceerde laboratorium technieken - waaronder methodieken voor eiwit scheiding, merken van eiwitten met fluorescerende stoffen of radioactieve isotopen en geavanceerde serologische methoden, vanuit zeer diverse disciplines waaronder de Pathologie, Interne Geneeskunde, Kindergeneeskunde nagegaan of immunologische processen bijdroegen aan de humane pathologie waarbij men ter zelfde tijd dierexperimentele modellen ontwikkelde om de klinische observaties te toetsen in termen van oorzaak en gevolg. Ten tweede werden door de inspanningen van hematologen - waaronder Van Rood in Leiden - de humane transplantatie antigenen in kaart gebracht en op internationaal niveau gestandaardiseerd; dit gegeven te samen met het ontwikkelen van het nieuwe immunosuppressivum Azathioprine en door de introductie van chronische hemodialyse maakte het transplanteren van nieren

mogelijk. Dit werd realiteit omdat transplantatie chirurgen waaronder Calne in Londen, Murray in Boston en Vink in Leiden²² dit nieuwe immunosuppressivum met succes hadden getoetst in het model van niertransplantaties bij honden. Barnard verrichte vervolgens - met behulp van Van Rood waar het weefseltypering betrof - de eerste geslaagde humane harttransplantatie. Reden waarom hij die resultaten ook in Leiden presenteerde. Deze ontwikkelingen zette "transplanteren" op de nationale agenda; het leverde kennisverrijking op van immunologische processen door middel van fundamenteel onderzoek onder andere met behulp van dierexperimentele modellen. Ter illustratie: eind zestiger jaren ontwikkelden de Koreaan Sun Lee in La Jolla en Lameyer in Leiden de techniek van orgaantransplantatie bij ingeteelde rattenstammen; hierdoor kon men op gestandaardiseerde wijze afstotingsreacties bestuderen en manipuleren. Tevens werden nadien ingeteelde, weefselgetypeerde, honden kolonies (nl Beagles) door de Erasmus Universiteit ontwikkeld. Zo bleek in de hond dat een vreemde nier zijn gastheer sensibiliseert in het transplantaat om vervolgens een afstotingsreactie op te wekken²³; met behulp van het rattenmodel werd aangetoond dat meteen na de transplantatie de witte bloedcellen uit de nier migreren naar de milt van de ontvanger om daar de gastheer te lijf te gaan²⁴. Secundair hieraan kunnen dan weer latente donor virussen geactiveerd worden²⁵; een problematiek waar nu weer aandacht aan wordt geschonken bij de discussie omtrent het transplanteren van genetisch gemodificeerde varkensnieren naar primaten. Ook werd in dit rattenmodel aangetoond dat transfusies van donorbloed gegeven aan de ontvanger voor de niertransplantatie òf tolerantie konden opwekken^{26,27} òf juist versnelde afstoting konden veroorzaken waarna werd nagegaan wat de oorzaak van deze paradox was. De klinische bevindingen kon men zo toetsen in

dierexperimentele modellen en omgekeerd. Het één en ander had een aantal gevolgen, ook in Nederland:

- Meerdere klinische vakgroepen gingen zich bezig houden met de Immunologie waaronder pathologen, internisten en hun deelspecialismen, kinderartsen en waar het transplantatie biologische problemen betrof chirurgen.
- Basisdisciplines gingen zich op dit gebied oriënteren met name celbiologen en histologen.
- Extra universitaire instellingen en/of instituten maakten dit tot hun aandachtsgebied.

Het leidde in Nederland in die jaren tot een ware explosie, internationaal erkend, van vooraanstaand immunologisch onderzoek hetzij experimenteel en/of fundamenteel, hetzij meer klinisch/diagnostisch of klinisch fundamenteel. Deze centrifugale explosie van de immunologie had wel tot gevolg dat er in de academische ziekenhuizen - afgezien van Ballieux in Utrecht en naderhand The in Groningen - geen identificeerbare klinisch immunologische diagnostiek tot stand kwam en bleven meerdere academische ziekenhuizen/ faculteiten verstoten van Klinisch Immunologische of basale afdelingen Immunologie, soms geen van beiden, onverlet immunologische bijdragen van deze academische ziekenhuizen/ faculteiten op hoog internationaal niveau.

Begin zeventiger jaren werd duidelijk dat deficiënties van het immuunapparaat die zich doorgaans klinisch manifesteren door recidiverende of chronische ernstige infecties, een scala aan orgaangebonden en systemische autoimmuunziekten, transplantatie biologische ingrepen en allergieën tot het aandachtsgebied van de Immunologie konden worden gerekend. De kernstaf van Maastricht

koos dan ook voor een facultaire groep Immunologie als hybride binnen de Pathologie (Professor R.G.J. Willighagen) en een hoofdpject Veroudering (ook van het Immunologisch apparaat) waar kliniek en onderzoek kruisbestuivend te samen zouden komen ingebed in een matrix organisatie van onderzoek.

Maastricht

Hoewel fundamenteel onderzoek in het Duitsland van Wilhelm de Tweede reeds gezien werd als een zaak van nationaal belang was dit in het interbellum in de USA geenszins het geval; de wetenschap werd gezien als een sinistere zaak bedreven door deze of gene "mad genius" net zoals in het naoorlogse Nederland waar Maarten Toonder de fundamentele onderzoeker portretteerde als Professor Sickbock. Die houding veranderde in de USA in het interbellum bij door een literaire bijdrage namelijk "Arrowsmith" van Sinclair Lewis²⁸, gepubliceerd in 1925; de eerste wetenschappelijke roman in de USA. Voor zijn oeuvre waaronder "Arrowsmith" kreeg Lewis de Nobelprijs voor letterkunde in 1930. In "Arrowsmith" contrasteert Lewis fundamenteel vraagstellend onderzoek dat geen boodschap heeft aan de "res publica" met vraagstellend maatschappelijk relevant onderzoek zoals "het tellen van witte bloedcellen bij acute blindedarm ontsteking". Lewis, wiens vader platteland huisarts was en wiens broer chirurg, beschrijft aan de hand van de carrière van Arrowsmith het jonge Rockefeller Instituut van de twintiger jaren bemensd door coryfeën als Jacques Loeb en Alexis Carrel die in het kielzog van Koch, Von Behring en Pasteur fundamenteel immunologisch onderzoek bedreven. Arrowsmith die het gen van de wijsgerige verwondering in zich draagt maar gespeend is van goede

tafelmanieren begint zijn carrière als huisarts waarna hij patholoog wordt in een privé kliniek in het Midden Westen. Hier ontdekt hij dat je sociale finesse nodig hebt versus collegae die meer geïnteresseerd zijn in klatergoud of echt goud en niet zozeer in de verwondering. Hij eclipseert dan ook naar de Rockefeller om fundamenteel onderzoek te doen daarbij op het rechte pad gehouden door Professor Max Gottlieb (alias Jacques Loeb) die een Duits-Amerikaanse tongval heeft en hem de randvoorwaarden voor wetenschappelijk onderzoek bijbrengt hetgeen ik hier letterlijk citeer:

"Remember that not all men who work at science are scientists. So few ...

To be a scientist is like being a Goethe: it is born into you.

Sometimes I t'ink you have a liddle of it born into you.

If you haf there is only one t'ing, no there are two t'ings you must do:

work twice as hard as you can and stop people from using you.

I will try to protect you from Succes".

Arrowsmith slaagt spectaculair in zijn onderzoek en bezwijkt vervolgens bijna onder zijn door de pers opgeklopte succes om uiteindelijk zichzelf te hervinden. Deze geromantiseerde versie van wetenschappelijk onderzoek waarbij Arrowsmith geportretteerd wordt als een graalridder had grote invloed op de toenmalige medische studenten in de USA, waaronder enkele van mijn latere leermeesters, en zette de wetenschap op de nationale, politieke agenda. Het lag mede ten grondslag aan het ontstaan van Scripps Clinic and Research Foundation in de zestiger jaren. Hier in de Zuidwest uithoek van de USA aan de Stille Oceaan, aan de grens met Mexico en voorzien van een spectaculaire natuur werd in het dorp La Jolla, gelegen boven San Diego, het Scripps Instituut opgericht voor fundamenteel immunologisch onderzoek. Opgericht via een legaat

van Ellen Browning Scripps en in eerste instantie bemensd door vijf wetenschappers uit het Oosten van de USA, waaronder 3 patholoog-anatomen (Dixon, Cochrane, Feldman), één bioloog (Weigle) en één internist (Müller Eberhard) die hun hoofdanalisten hadden meegenomen om locale analisten op te leiden. Zij allen hadden een hoog "Max Gottlieb gehalte". Verrassend was dat, afgezien van Weigle, men als postdoc alleen medici van divers plimage (chirurg, internist, patholoog-anatoom) had; op mijn vraag waarom alludeerde Feldman op "Arrowsmith". Op dit moment is Scripps de "Rockefeller" van de westkust en heeft in een zorgvuldige afweging tussen vraagstellend en taakstellend onderzoek een plethora aan biomedische industrie er rondom heen tot stand gebracht die mee betalen voor het fundamentele onderzoek in Scripps. Wel zijn de medici van de zestiger jaren uitgebreid met genetici en (moleculair) biologen.

De kernstaf die het Biomedisch Centrum in Maastricht creëerde leek in veel opzichten op de mensen van het eerste uur van Scripps: zij waren medici, uit het Noorden, namen doorgaans hun hoofdanalisten mee om locale analisten op te leiden, en hadden een matrix management organisatie die zich in weinig onderscheidde van Scripps. Maastricht had weliswaar geen Stille Oceaan maar Maas en Jeker compenseerden dat, het landschap was schitterend en Maastricht lag ook aan de grens. Interessant én begrijpelijk is dat het Biomedisch Centrum een eclatant succes werd dat reeds na 10 jaren de landelijke en internationale competitie aankon hoewel Maastricht een kleine faculteit had met als eerste prioriteit onderwijsvernieuwing aldus de overheid die financierde. Het onderwijs werd probleem gestuurd; dat wil zeggen dat een groep van zo'n 10 studenten onder leiding van een tutor zich verwondert over

iets wat zij niet weten, een probleem stellen en dat vervolgens oplossen. Het systeem was van origine van de Mac Masters University/Ontario/Canada. Het wezen hiervan is dat studenten actief participeren in plaats van passief toe te luisteren waarbij wordt vóórondersteld dat zij een zekere standaard voorkennis hebben en gemotiveerd zijn. Dat werkte aanvankelijk voortreffelijk mijns inziens. Wanneer die voorkennis echter bijzonder heterogeen wordt door ministeriële experimenten met het middelbaar onderwijs, een loterij substitueert wordt voor motivatie en competentie, de lat laag wordt gelegd in verband met studierendement, en de studenten de docenten scoren in plaats van omgekeerd komt ieder systeem onder druk, ook indien of wellicht juist indien bewaakt door (niet inhoudsdeskundige) "onderwijs deskundigen". Ben benieuwd wanneer onder invloed van de potentiële klanten, patiënt en wetenschap, de ministeriële onderwijsideologen de zeilen gaan reven. Maar Maastricht had ook een derde taak namelijk de academische gezondheidszorg waarvoor zij op St. Annadal en de regionale ziekenhuizen aangewezen was. Hierbij deed zich aanvankelijk de omstandigheid voor dat er een financieel conflict ontstond tussen de specialisten St. Annadal en het ministerie waardoor de banden met de regionale ziekenhuizen geïntensiveerd konden worden met behulp van regionale gezondheidszorg projecten. Het conflict had nog twee andere gevolgen: allereerst was het hoofdproject Veroudering (Immunologisch Apparaat) niet executabel wegens onvoldoende klinische inbreng reden waarom er een aparte capaciteitsgroep Immunologie werd geformeerd in 1979. Ten tweede leidde het tot getemporiseerde opbouw van diverse klinische capaciteitsgroepen. Greep en Wellens vochten zich als eersten St. Annadal in, waaraan wij mede de grote afdelingen Chirurgie en Cardiologie te danken hebben. De chirurgen beschouwden zich zelfs

een beetje internist zoals bleek uit een artikel in Medisch Contact waarin gesteld werd dat er alhier een nieuw metier namelijk de chirurg-internist was geboren. Maar nadat het academiserings proces in 1986 was voltooid zagen zij hier vanaf als zijnde te hoog gegrepen en beperkten zij zich weer tot mes, schaar en draad. Het is nu een "gewoon" en uitstekend Academisch Ziekenhuis met bestuurders, "social controllers" en "floor managers" die op de centjes en ieders welzijn letten, - en bestuurlijk van minder belang - patiënten, verpleegkundigen en medici. Met de intrede van het nieuwe millennium waarbij inbrengen van "kunstmatige organen", transplanteren van genetisch gemodificeerde varkensweefsels, esoterische immuuntherapie en ggestuurde modificatie van ziekteprocessen tot het therapeutisch arsenaal behoren zullen immunologische en moleculair biologische expertisen steeds belangrijker worden voor de internist, die geconfronteerd wordt met een steeds veel eisender patiënt. Het wordt een fascinerende tijd waar in de lat niet lager maar hoger gelegd zal worden. Mijn opvolger Professor J.W. Cohen Tervaert is daartoe uitstekend geëquipeerd.

Dankwoord en nawoord

Allereerst ben ik het College van Bestuur erkentelijk dat zij haar kroondocent het vertrouwen hebben gegeven gedurende deze jaren. Mijn leermeesters zie ik voor mijn geestesoog; alleen Dr. F. Kalsbeek, destijds chef de clinique van het Gemeenteziekenhuis "Zuidwal" in Den Haag is hier aanwezig in vlees en bloed. Dat verheugt mij. Grote dank ben ik verschuldigd aan de analisten van het eerste uur met name Mw. L.F.M. Vlek die in 1974 de stap van Leiden naar Maastricht maakte om hier het laboratorium op te

bouwen daarbij zeer royaal gesteund door Leiden. Mijn secretaresses vraag ik om vergeving: immer overbelast en onderbetaald. Het is een voorrecht geweest promovendi te mogen begeleiden wat ik als de hoogste vorm van onderwijs beschouw; de gepleegde investeringen waren zelden om niet. In de context van dit college kon ik niet naar een publicatie uit het werk van een ieder verwijzen hoewel equivalent in termen van "impact". Met groot plezier heb ik met de regionale nephrologen samen gewerkt; deze interactie leidde tot betere en efficiëntere diagnostiek als ook verdieping. De continuïteit werd en wordt gewaarborgd in de persoon van de regionale analist Henk van Rie. De laatste jaren heb ik Professor H. Hillen leren waarderen; mede dankzij hem is er nu één werkgroep Immunologie binnen de Inwendige Geneeskunde waar basaal onderzoek, laboratorium diagnostiek en zorg bijeenkomen. Dat was niet mogelijk geweest zonder de steun van de Raad van Bestuur/azM en Faculteit. Als "Hollander" had je in Maastricht zo'n 25 jaren geleden mentores nodig. De molenaar van Banholt, de heer H. van der Gaar, liet mij te voet zijn Zuid Limburg zien. Een royale gift; wij genieten er nog steeds van. Mijn Maastrichtse mentor was J. Coenegracht, een mens van grote eruditie en tevens internist. Wij werden vrienden; ik mis hem. Mededank zij hem ben ik een beetje Maastrichtenaar geworden zoals moge blijken uit mijn benoeming tot Ambassadeur van de fanfare St. Servatius.

Een schip is pas zeewaardig als het een soliede anker heeft. Dat was in eerste instantie mijn ouderlijk gezin waar broers en zusters in verbondenheid met Zeeland tot op heden één geheel vormen die elkaar daadwerkelijk helpen. Daarnaast mijn Leidse jaarclub en enkele jaargenoten. Wij werden in 1954 "vrienden voor het leven" inderdaad tot op de dag van vandaag. Ik heb er veel aan gehad en heb

dat nog steeds. Ten derde mijn vrouw Kate. Royaal 30 jaren samen zijn wij. "Zu alt um nur zu spielen, zu jung um ohne Wunsch zu sein".

Ik dank u allen voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Silverstein A.M. *History of Immunology* (chapter 2): In *Fundamental Immunology*. Editor Paul W.E.; 2^{de} editie, Raven Press 1989, New York.
2. Koornstra P., etal. *The waldeyer ring equivalent in the rat*. Acta Otolaryngol. (Stockholm) 1991; 111: 591 - 599.
3. Kuper, etal. *The role of nasopharyngeal lymphoid tissue*. Immunology Today 1992; 13: 219 - 224.
4. Parish H.J. *Victory with vaccines: The story of immunization*. A.S. Livingstone, Edingburgh 1968.
5. Langerhans P. *Über die Nerven der Menschlichen Haut*. Virchow's Archiv. Pathol. Anat. Physiol. 1868; 44: 325 - 337.
6. Glick B., Chang T.S., Jaap R.G. *The bursa of Fabricius and antibody production*. Poultry Science 1956; 35: 224 - 225.
7. Miller J.F.A.P. *Immunological function of the thymus*. The Lancet II 1961: 748 - 749.
8. Cooper M.D., Peterson R.D.A., South M.A., Good R.A. *The function of the thymus system and the bursa system in the chicken*. Journal of Experimental Medicine 1965; 123: 75 - 102.

9. Tiebosch A.T.M.G., etal. *Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study*. *Kidney International* 1987; 32: 112 - 116.
10. Nieuwhof C.M.G., etal. *Thin GBM nephropathy: premature glomerular obsolescence is associated with hypertension and late onset renal failure*. *Kidney International* 1997; 51: 1596 - 1601.
11. Baets de M.H., etal. *Experimental autoimmune myasthenia gravis*. *Monogr. Allergy* 1988; 25: 1 - 11.
12. Verschuuren J., etal. *Paratype and frame work related crossreactive idiotypes on anti acetylcholine receptor antibodies*. *Journal Immunology* 1991; 146: 941 - 948.
13. Graus Y., etal. *Age related resistance to myasthenia gravis*. *Journal Immunology* 1993; 450: 4093 - 4103.
14. Hoedemaekers A.C., etal. *Age related susceptibility to myasthenia gravis*. *Muscle and Nerve* 1997; 20: 1091 - 1101.
15. Owen R. *Immunogenetic consequences of vascular anastomosis between bovine twins*. *Science* 1945; 102: 104 - 105.
16. Burnet F.M. *Immunological recognition of self*. *Science* 1961; 133: 307 - 311.
17. Bos G.M., etal. *Graft versus host disease: the need for a new terminology*. *Immunology Today* 1990; 11: 433 - 436.

18. Wodzig K.W., etal. *Susceptibility and resistance to Cyclosporine A induced autoimmunity*. *Autoimmunity* 1993; 16: 29 - 37.
19. Beijleveld L.J.J., etal. *The lesion of Cyclosporine induced autoimmune disease can be elicited with CD4 or CD8 effector cells*. *Transplantation* 1996; 32: 1468 - 1476.
20. Damoiseaux J.G.M.C., etal. *A dominant role for non-MHC gene effects in susceptibility to Cyclosporine A induced autoimmunity*. *Clinical Experimental Immunology* 1998; 113: 333 - 338.
21. Damoiseaux J.G.M.C., etal. *A dominant role for the thymus and MHC genes in determining peripheral CD4/CD8 ratio*. *Journal Immunology* 1999; 163: 2983 - 2989.
22. Breda Vriesman van P.J.C., Vink M., Willighagen R.G.J. *Histochemical studies of canine renal homotransplants with special reference to alkaline phosphatase and its isoenzymes*. *Transplantation* 1967; 5: 420 - 434.
23. Brom H.L.F., etal. *Prolongation of canine renal allograft survival with donor pretreatment*. *Kidney Int.* 1982; 21: 323 - 329.
24. Schilfgaard van R.S., etal. *Role of mobile passenger lymphocytes in the rejection of renal and cardiac allografts in the rat*. *Transplantation* 1980; 29: 209 - 213.
25. Bruning J.H., etal. *The transfer of cytomegalovirus in rats by latently infected renal allografts and the role of various*

immunosuppressive regimens in virus reactivation.
Transplantation 1988; 46: 623 - 624.

26. Majoor G.D., etal. *The role of antibody in renal allograft rejection I absence of antibody to class I antigens is associated with enhanced renal allograft survival.* Transplantation 1981; 31: 369 - 375.
27. Duijvestijn A.M., etal. *Chronic renal allograft rejection.* Transplantation 1991; 52: 195 - 202.
28. Sinclair Lewis. *Arrowsmith* 1925. Harcourt, Brace & World Inc.