



Als onderzoek mis gaat; lessen uit de geschiedenis

Jan Peter Verhave

Jan Peter Verhave, onafhankelijk onderzoeker; jpverhave@hotmail.com

Inleiding

Als malaria-onderzoeker in Nijmegen heb ik ooit een artikel geschreven voor *Biotechniek*. Ik gaf verslag van de fok en het hanteren van een nieuw proefdier voor malaria bij knaagdieren, de gerbil of woestijnrat (*Meriones unguiculatus*). Sinds lang gepensioneerd, ben ik nu geboeid door de geschiedenis van biomedisch onderzoek. Zoals in alle wetenschap verloopt dat meestal kabbelend, maar soms krijgt iemand een nieuw inzicht. Het vaak revolutionaire proces van de erkenning daarvan heeft Thomas Kuhn in 1962 de 'paradigma verandering' genoemd. Soms ook gaat het andersom en krijgt een nieuw inzicht geen bijval van vakgenoten. Dit geval gaat over een senior onderzoeker, die tot het eind aan zijn onjuiste ontdekking bleef vasthouden. Uit die geschiedenis kunnen we een aantal lessen leren voor het eigen onderzoek.

Noguchi en het onderzoek naar gele koorts

De Japanse arts-onderzoeker Hideyo Noguchi werkte in New York aan het beroemde Rockefeller Institute for Medical Research, tijdens het eerste kwart van de vorige eeuw. In die tijd was er nog veel te ontdekken aan allerlei infectieziekten en hij verdiende zijn sporen met onderzoek. Zo ging hij in 1918 op expeditie naar Equador omdat daar een epidemie van gele koorts heerste. De helft van alle besmette mensen ging daar aan dood, maar de oorzaak was onbekend. Alleen had de Amerikaanse legerarts Walter Reed in 1900 aannemelijk gemaakt dat muggen de infectie konden overbrengen. Noguchi slaagde erin om van patiënten de verwekker te isoleren. Het was een spirocheet, een kurkentrekker-vormige bacterie, die hij *Leptospira icteroides* noemde. Met die nieuwe soortnaam verwees hij naar de geelzucht van de patiënten. In het lab begon hij meteen om een vaccin te maken en, naar de regel van die tijd, spoot hij zichzelf daarmee in. Vervolgens vaccineerde hij zijn teamgenoten en anderen die naar het epidemiegebied reisden en ook mensen ter plaatse. Een nieuwsblad rapporteerde in 1922: 'The scourge [gesel] of tropical and subtropical countries, yellow fever, has been largely eliminated by Dr. Hideyo Noguchi. His accomplishment in isolating the yellow-fever germ has saved hundreds of thousands of lives.' Dat was natuurlijk schromelijk overdreven, maar ook nu maken journalisten nieuws uit de wetenschap vaak groter dan het is. Noguchi vond het wel mooi. Hij kreeg voor zijn werk allerlei onderscheidingen en was kandidaat voor de Nobel Prijs. Intussen waren er een paar collega's die twijfelden of hij wel gelijk had met die leptospira, »

die immers verdacht veel leek op de verwekker van de ziekte van Weil, die ook met geelzucht gepaard gaat. Die twijfel durfde men niet hardop uit te spreken, laat staan te publiceren, want Noguchi was een gerespecteerd onderzoeker.

Ook in West-Afrika ontstond een epidemie van gele koorts en het Rockefeller Instituut startte een onderzoeksgroep in Lagos, Nigeria. Daar probeerde men uit alle macht de verwekker uit bloed en lever van (overleden) patiënten te isoleren. Door bacteriefilters te gebruiken, werden zij ervan overtuigd dat het geen leptospira was, maar iets dat door het filter heen kwam, een virus.

Onlangs was in het nieuws dat de KNAW en NWO het belangrijk vinden om gepubliceerd onderzoek door andere wetenschappers te laten herhalen. Alleen zo kan men, vaak onbedoelde, fouten op het spoor komen of het onderzoek elders en met hogere significantie onderbouwen.

Verder onderzoek in West Afrika

Noguchi wilde naar West-Afrika om zijn eigen resultaten te bevestigen. Kort voor zijn vertrek gebeurden er drie dingen. Hij kreeg het proefschrift toegestuurd van een Indonesische dokter uit Amsterdam, die aantoonde dat Noguchi werkte met de verwekker van de ziekte van Weil. Dat was een bittere pil. Nog belangrijker was dat de Rockefeller onderzoekers in Lagos er niet in geslaagd waren om Afrikaanse apen te infecteren, maar wèl de rhesus aap. Opeens was er nu een diermodel, een belangrijke ontdekking en er werden zoveel mogelijk apen uit Brits Indië (*Red.: de oude Engels kolonie bestaande uit delen van een gebied dat de huidige landen India, Sri Lanka, Pakistan, Bangladesh en delen van Myanmar*) besteld. Tijdens dat onderzoek stierf een van de dokters, Adrian Stokes, in 1927. Noguchi wist hoe gevaarlijk de infectie was, maar hij was immers gevaccineerd. Hij besloot niet naar Lagos te gaan, maar naar Accra (Ghana) omdat hij niet samen wilde werken met zijn Amerikaanse collega's, die er maar niet in slaagden de leptospira uit apen te isoleren, en die hem daarom ook niet geloofden. In Accra was een Britse groep bezig en de beroemde Noguchi was daar hartelijk welkom. Maar hij kreeg wel al zijn onderzoeksmateriaal, assistenten, analisten en de apen die hij nodig had, aangeleverd uit Lagos (een vreemde constructie die tot ongenoegen zou leiden). Zijn verblijf in Accra duurde een half jaar, maar al die tijd slaagde ook hij er niet in om *Leptospira icteroides* te isoleren, of door muggen te laten overbrengen. Een belangrijk detail was dat Noguchi's linkerhand was misvormd door een brand in zijn jeugd, maar hij kon er wel mee werken. Na de dood van Stokes hadden de collega's in Lagos intussen bewezen dat de infectie zelfs via een klein wondje kon worden overgebracht en sindsdien waren rubber handschoenen



Noguchi doet sectie op een rhesus aap in Accra, terwijl een dokter en een analist toekijken. Op de achtergrond een dierenverzorger. Let op de mouwbeschermers en zijn misvormde linkerhand, zonder handschoenen. Met toestemming Rockefeller Archive Center.

»

daar verplicht. Noguchi bleef met blote handen zijn autopsies op apen uitvoeren. Hij werkte meestal 's avonds en tot diep in de nacht alleen, en als hij dan de volgende dag merkte dat zijn opdrachten aan de twee analisten en de Afrikaanse diervverzorgers niet naar zijn zin waren uitgevoerd, barstte hij uit in razernij. Het was ook veel te veel, honderden (!!) apen tegelijk in proeven, bacteriekweken (in de tropen!), muggen en de hele administratie van dat alles. Het werd op 't eind zo erg dat het leek of hij niet meer bij zinnen was en alles liep in het honderd. En toen, kort voor zijn geplande terugkeer naar New York, gebeurde het: hij werd ziek en het bleek gele koorts te zijn. Natuurlijk had zijn vaccinatie met het leptospira vaccin hem niet beschermd. Na een week overleed hij, zonder toegegeven te hebben dat hij op het verkeerde paard had gewed. Kort daarvoor had de arts die directeur was van de Accra groep, William Young, alle proefopstellingen van Noguchi ontmanteld, omdat hij bang was voor infectie. Hij deed ook sectie op het lichaam van Noguchi. En, om het drama nog groter te maken, kreeg ook hij na een week gele koorts en overleed.

Het onderzoek als theaterstuk

Intussen waren de toneelschrijver Sidney Howard en de wetenschapsjournalist Paul de Kruif in Amerika bezig met een theaterstuk over de ontdekkers van gele koorts. Hun bedoeling was om de moedige onderzoeken van Walter Reed en die van de Rockefeller groep te eren. Bovendien was er nu wél zicht op een goed vaccin, op basis van het virus! In 'Yellow Jack' (1934; verfilmd in 1938) werden heel realistische situaties met vrijwilligers uit het laboratorium uitgebeeld (De Kruif was gepromoveerd bacterioloog). Uit de correspondentie tussen de schrijvers bleek dat De Kruif van verschillende kanten details had gehoord over de laatste dagen van Noguchi. Hij zou zelfmoord hebben gepleegd, of op z'n minst de infectie hebben uitgelokt. Misschien wilde hij niet terug naar New York om daar te moeten vertellen dat hij gefaald had. Het zou 'hara kiri' (*Red.: oorspronkelijk de traditionele vorm van zelfmoord door de samoerai in Japan*) zijn geweest. Zulke geruchten gingen rond en de verhalen leken veel op roddel. Die konden haast niet anders dan van de Lagos collega's afkomstig zijn, omdat Noguchi hen had uitgemaakt voor onbekwame onderzoekers en steeds ruzie had gemaakt over de te kleine aantallen apen die hij via Lagos kreeg. De schrijvers besloten om Noguchi geen plaats te geven in het stuk, omdat dat zou afleiden van de boodschap. Het stuk is voor de oorlog ook in Nederland opgevoerd.

Gele koorts anno 2018

Gele koorts is nog steeds een gevreesde ziekte, en reizigers moeten zich laten vaccineren als ze landen willen bezoeken waar de ziekte endemisch is, zoals Brazilië en Suriname. De auteur heeft een biografie over Paul de Kruif geschreven, die binnenkort in Amerika verschijnt: *A Constant State of Emergency*, Eerdmans Publishers, Grand Rapids.

Wijze lessen van de auteur

De lessen:

- 1 eis inzage in een rapport van een journalist die je geïnterviewd heeft; laat je niet onder tijdsdruk zetten;
- 2 herhaling van onderzoek door anderen is belangrijk;
- 3 maak het duidelijk als je vermoedt dat een collega-onderzoeker, onbedoeld, een dood spoor volgt;
- 4 heb de moed om de klok te luiden, ook als de onderzoeker een hoogleraar of senior onderzoeker is;
- 5 klets niet over de betreffende persoon; die was eigenwijs, maar te goeder trouw (geen fraude);
- 6 ook zonder roddel houdt diens paradigma geen stand; het jouwe misschien wel.

«