



Cannon van de dermatologie

50 canons over de dermatologie ter ere van het 23^e lustrum van de NVDV

Onder redactie van:
Jannes van Everdingen
en *Henk Menke*

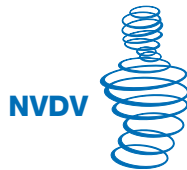
Beeldredactie:
Johan Toonstra



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie



Canon van de dermatologie



Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

Inhoud

- 01 30 | Kerion Celsi | *Jannes van Everdingen*
- 02 1530 | De erfenis van Columbus | *Simone van Hattem*
- 03 1593 | Decubitum gangraena et sphaleco tractatus methodicus | *Ronald Houwing*
- 04 1653 | Wit bloed in klieren | *Robert Damstra*
- 05 1848 | De elastische kous | *Suzan Reeder, Martino Neumann*
- 06 1867 | Het collegedictaat van Chanfleury van IJsselsteijn | *Jannes van Everdingen*
- 07 1868 | De dendritische immuno-dermatologie | *Errol Prens*
- 08 1869 | Drognat-Landré, wegbereider voor de ontdekking van de leprabacil | *Henk Menke, Toine Pieters*
- 09 1876 | Köbnerfenomeen | *Annette Verzijl, Hanke de Vijlder*
- 10 1889 | De 'précis' van Darier | *Wing Yan Yuen*
- 11 1892 | Besniers eczeem bij kinderen | *Suzanne Pasmans*
- 12 1895 | Röntgentherapie | *Anton Romeijn*
- 13 1896 | Het teken van Nikolsky | *Gerda van der Wier*
- 14 1897 | De leerboeken van Mendes da Costa | *Jannes van Everdingen*
- 15 1904 | De allergie 'van' Clemens von Pirquet | *Marjolein Bruijn*
- 16 1907 | Infecties met Chlamydia trachomatis | *Jannes van Everdingen, Gerard van Doornum*
- 17 1917 | Retourmechanismen in het veneuze stelsel | *Birgitte Maessen-Visch*
- 18 1925 | Psora leprosa | *Rieke Driessen*
- 19 1928 | Penicilline(allergie) | *Jannes van Everdingen*
- 20 1928 | Zon en gezondheid | *Han van der Rhee*
- 21 1929 | De links-rechtsmethode van Siemens | *Jannes van Everdingen*
- 22 1933 | Dermato-oncologie | *Amber Goedkoop, Jannes van Everdingen*
- 23 1936 | Rosacea | *Jannes van Everdingen, Esther van Zuuren*
- 24 1936 | De triple respons van Lewis | *Christiaan Bakker, Henk Menke*
- 25 1947 | Vitamine A en zijn derivaten | *Jannes van Everdingen, Antje Houmes*
- 26 1947 | Vitiligo: de draak met de zeven koppen | *Wiete Westerhof*
- 27 1948 | De uitstrijk van Tzanck | *Arnold Oranje*
- 28 1951 | Corticosteroiden | *Jannes van Everdingen*
- 29 1952 | De vasculitis allergica van Ruiters | *Ruud Horlings*

- 30 1959 | De school van Jansen | *Johan Toonstra*
- 31 1960 | Lasers bij varices | *Hilde Both*
- 32 1964 | Rudi Harold Cormane, de bruggenbouwer | *Auguste Glastra, Hendrik Jan Hulsebosch*
- 33 1964 | Musaphs 'itching and scratching' | *John de Korte*
- 34 1969 | Contactallergie | *Pieter van der Valk*
- 35 1971 | Dermatoscopie | *Nicole Kukutsch*
- 36 1971 | De grensverkenningen van Mali | *Peter van de Kerkhof*
- 37 1973 | Geneesmiddelenrupties | *Derk Bruynzeel, Jannes van Everdingen*
- 38 1974 | Cutane lymfomen | *Maarten Vermeer*
- 39 1975 | Lymeborreliose | *Jannes van Everdingen*
- 40 1976 | Hermans ten voeten uit | *Jannes van Everdingen*
- 41 1978 | Mohschirurgie | *Gijs van der Laar*
- 42 1982 | Alopecia | *Emma van Laar, Jannes van Everdingen*
- 43 1983 | Humaan papillomavirus en kanker | *Elsemieke Plasmeijer*
- 44 1985 | Met Van Dijk en de papel naar Parijs | *Bibi van Montfrans*
- 45 1986 | De autobiografie van Polano | *Rein Willemze*
- 46 1990 | Fotodynamische therapie | *Tom Middelburg*
- 47 1994 | Kwaliteit van leven in de dermatologie | *Emilia Dowlatshahi*
- 48 1994 | Het SNIP en de etnische dermatologie | *Wiete Westerhof, Henk Menke*
- 49 1998 | Teledermatologie | *Robert Damstra*
- 50 1998 | Biologicals | *Enes Hajdarbegovic*

Literatuurlijst

Auteurslijst

Ten geleide



Erasmus



Spinoza



Hugo de Groot

Nederland heeft altijd opengestaan voor invloeden van buitenaf. Het Nederlandse volk gaat er prat op dat dit land al eeuwenlang een pleisterplaats is voor andersdenkenden. Omgekeerd zijn de Nederlanders al vroeg er op uit getrokken en hebben uit verre streken nieuwe goederen en inzichten mee teruggenomen. En zo is het Nederlands cultureel erfgoed door een uitwisseling van materie en kennis tot stand gekomen. Verdraagzaamheid en vrijheid van mening waren uiteindelijk de basisvoorwaarden die dit mogelijk maakten. Grote denkers als Erasmus, Grotius en Spinoza zijn beroemd geworden door geschriften waarin zij deze kernwaarden propageerden. Pikant detail is wel dat het werk van Spinoza in eigen kringen als staatsgevaarlijk werd beschouwd en dat Erasmus en Hugo de Groot het grootste deel van hun arbeidzame leven in het buitenland doorbrachten waar hun intellect beter gedijde. Waar deze voorgangers zich nog bedreigd voelden door onrechtvaardige en eenzame opsluiting bij het verheffen van hun stem of het produceren van vlugschriften, is de vrijheid van meningsuiting die zij bevochten toch een van de grootste verworvenheden van ons cultureel erfgoed.

Dat erfgoed wordt van tijd tot tijd vastgelegd in canonieke werken, ook wel canons genoemd. Niet alleen de waan van de dag, maar ook de heersende ideologie, of in termen van wetenschapsgeschiedenis, de vigerende paradigma's, bepalen voor een groot deel het beeld van wat wij op dit moment belangrijk vinden. Het schrijven van een dermatologisch canon komt niet uit de lucht vallen. Het is "en vogue". Voorbeelden van andere canons zijn de historische canon, met ijkpunten in de geschiedenis van Nederland, maar zijn ook op andere terreinen canons ontwikkeld, zoals de bètacanon, de Friese canon, en de canon van het katholicisme.

En zo is dus aan de vooravond van het 23^e lustrum van de NVDV ook de Nederlandse dermatologie canonwaardig gebleken. In drie maanden tijd hebben wij met hulp van zo'n 50 auteurs evenveel stukjes verzameld over ontdekkingen, therapieën en natuurlijk Nederlandse coryfeeën. Er is ongetwijfeld een en ander aan te merken op de selectie en de volgorde van deze onderwerpen. Dat was ook het geval bij het historische canon: waarom zo weinig vrouwen genoemd; waarom geen Pim Fortuyn en Theo van Gogh? De keuze van de canon

dermatologicum is in belangrijke mate mede bepaald door de personen die wij in de eerste ronde hebben benaderd, de assistenten verbonden aan dermatologische vakgroepen. Aanvankelijk gaven slechts twee vakgroepen gehoor. Die van Groningen en Rotterdam. Zij hebben de basis gelegd. Maar naderhand kwam ook inbreng van andere vakgroepen. Nadien hebben wij nog een groot aantal dermatologen bereid gevonden een bijdrage te leveren. Daarin werden wij niet teleurgesteld. Het leverde een 'efflorescentierijk' palet aan bijdragen op. We hebben geprobeerd zo veel mogelijk dermatosen te behandelen conform de hoofdvertakkingen van de 'arbor dermatologicum' van Alibert (zie figuur hieronder). Voor zover de auteurs ons niet voorzagen van illustratiemateriaal werden wij geholpen aan prachtige plaatjes door collega Johan Toonstra. Veel dank zijn wij verschuldigd aan uitgever Hans Groen en zijn medewerkers Antje Houmes, Emma van Laar, Floor van Everdingen, Frank Wu en Frits van Houwelingen die ons werk in de laatste fase met hun inzet in goede banen leidden. En ten slotte ook een woord van dank aan de firma Janssen die het mogelijk maakte dat elke dermatoloog van dit erfgoed kan kennismaken.

Jannes van Everdingen, Henk Menke
Maart 2011



De vertakkingen van dermatosen, zoals beschreven door Jean-Louis Alibert in zijn 'Traité complet des maladies de la peau'.

01

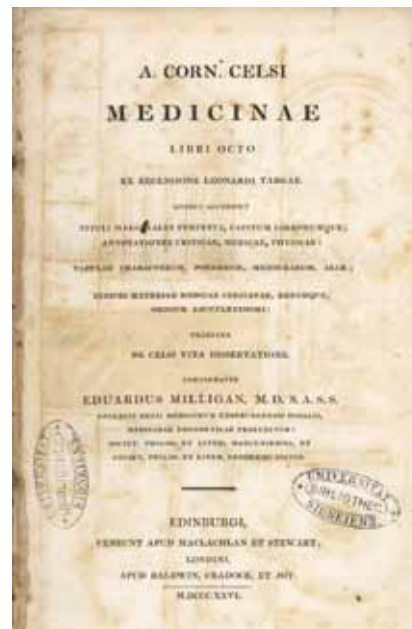
30 | Kerion Celsi



Wie spreekt nog van area Celsi en kerion Celsi. Wie gebruikt deze eponiemen nog bij alopecia areata of bij een diepe trichofytie? In wezen niemand meer. Dat is jammer, want de Latijnse naamgever, Aulus Cornelius Celsus, was meer dan een Romeins encyclopedist. Eigenlijk was hij een dermatoloog avant la lettre wiens beschrijvingen van huidziekten, steensnijden (wat in de 19e eeuw nog bij de dermatologie hoorde) en voorhuidplastieken verder reikte dan de gezichtspunten van de grote Griekse arts Hippocrates. Zijn boek *De medicina* maakte waarschijnlijk deel uit van een veel omvangrijkere encyclopedie (*De artibus*), die helaas grotendeels verloren is gegaan.

In vergelijking met eerder uitgegeven werken bevat *De medicina* veel nieuwe informatie. Celsus geeft een praktische indeling van ziekten; hij rangschikt ze naar de vereiste behandeling: hetzij een dieet, hetzij geneesmiddelen, hetzij chirurgie. Hij beschrijft uitvoerig voedende lavementen en plastische chirurgie van neus, lippen en oren, houdt een lange verhandeling over de verzorging van wonden en raadt het gebruik van kompressen aan om het bloeden te stoppen. Voor dat laatste kon men ook druk uitoefenen op de bloedvaten of die dichtbinden. Hij begreep welke complicaties er bij wonden kunnen optreden: 'Onderneem niets voor het binnenste van de wond gereinigd is, zodat er

geen gestold bloed in achterblijft. Dit kan immers in pus veranderen en de oorzaak vormen van een ontsteking, die het helingsproces van de wond tegenhoudt.' Ten slotte moesten de randen van de wond met een draad dichtgenaaid worden of, beter nog, met klemmen bijeengehouden worden. Celsus noemt de vier fundamentele zichtbare ontstekingsverschijnselen 'rubor, calor, dolor, tumor' (roodheid, warmte, pijn, zwelling), die elke medische

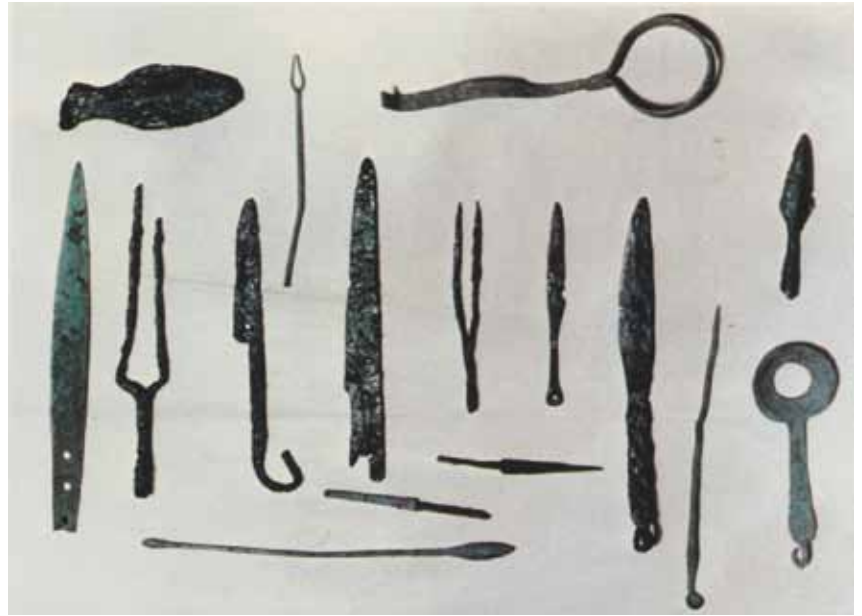


De re medica libri octo van Aulus Cornelius Celsus, Venetië, Scotus, 1566.

student en medicus houvast biedt bij de beoordeling van ontstekingen. Al die woorden hebben nog steeds dezelfde lading. Alleen het woord 'tumor' onderging in de loop der eeuwen een lichte betekenisverandering van zwelling naar 'iedere (permanente) weefseltoename van onbekende aard'. Zo konden een opgezwollen speekselklier, een 'bezwangerde' baarmoeder en een gepassioneerde lid als tumoreus worden beschouwd. In de laatste eeuw is het begrip steeds meer verengd tot 'nieuwvorming' (neoplasma), zowel goed- als kwaadaardig.

Het meest bekend is Celsus geworden om zijn beschrijvingen van botbreuken. Hij gaf een duidelijke uiteenzetting van de behandeling hiervan: 'Reponer eerst de breuk en immobiliseer vervolgens het aangetaste lichaamsdeel met spalken en een verband dat met was en een meelpapje is stijf gemaakt; dat laatste wordt na 7-9 dagen verschoond.' Bij open breuken raadde Celsus aan het uitstekende fragment chirurgisch te verwijderen. Bij buikletsels opperde hij dat men de dikke darm het beste dicht kon naaien; een effectieve behandeling van letsel van de dunne darm achtte hij, daarentegen, niet mogelijk.

De bij archeologische opgravingen in Pompei gevonden chirurgische instrumenten, die nu in het nationale museum in Napels te zien zijn, passen precies bij Celsus' beschrijvingen (zie figuur hierboven). Naast allerlei soorten forceps, scalpels, haken, sondes, staafjes en tangen, waren er ook ingenieuze apparaten. Nieuw in het chirurgisch arsenaal was de zogenoemde meningophylax, die na



De bij archeologische opgravingen in Pompei gevonden chirurgische instrumenten, thans te bezichtigen in het museum van Napels.

het doorboren van de schedel werd gebruikt om de hersenvliezen terug te houden. Een andere, een soort ijzeren V, moest de wond openhouden bij het weghalen van een pijlpunt. Er was ook een lithotoom voor de chirurgische verwijdering van stenen en een speciale tang voor het weghalen van botfragmenten na trepanatie.

Het zou niet alleen van eerbied getuigen als wij de area en kerion Celsi weer in ere herstellen, maar ook van historisch besef. Zoals wij op de schouders van onze voorgangers staan, zo zullen onze nakomers weer op onze schouders klimmen en laten we hopen dat zij daar ook van leren hoe het niet moet.

02

1530 | De erfenis van Columbus



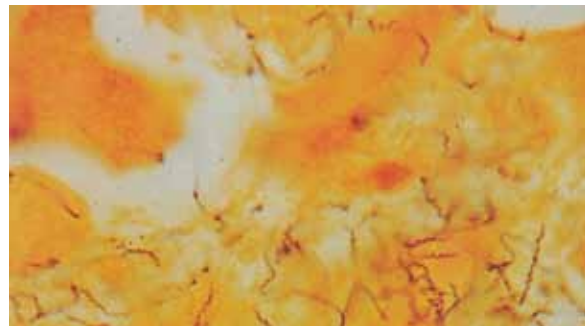
Syphilis cutanea annularis gyrata.

Syphilis of lues is een seksueel overdraagbare aandoening, die wordt veroorzaakt door de bacterie *Treponema pallidum*, een spirocheet. Treponema betekent spiraalvormig, verwijzend naar de vorm, die zichtbaar is bij donkerveldmicroscopie (zie figuur onderaan). Pallidum betekent bleek, omdat het organisme bleek aankleurt in de giemsa-kleuring.

De term 'syphilis' vindt zijn oorsprong in een oude Griekse mythe over een schaapherder genaamd Syphilis. De formulering 'Syphilis sive morbus gallicus', Latijn voor 'Syphilis of de Franse ziekte', werd in 1530 voor het eerst gebruikt door Girolamo Fracastoro in een gedicht. Dat mede naar aanleiding van de eerste Europese syfilisepidemie in 1495 bij het beleg door de Fransen van Napels, dat toen in bezit was van de Spaanse kroon. Syphilis was in die dagen een virulente, vaak dodelijke ziekte; later nam de virulentie af. De gewoonte ontstond de ziekte te noemen naar het land, waar men (regelmatig) oorlog mee voerde of op historische gronden een hekel aan had. Soms dacht men ook echt dat het daar vandaankwam. De Fransen noemden het 'de Napolitaanse ziekte', de Duitsers en Engelsen 'de Franse pokken', de Russen 'de Poolse ziekte', de Polen 'de Duitse ziekte', de Portugezen en Noord-Afrikanen 'de Spaanse ziekte' en de Japanners 'de

Chinese zweer'. Dat men de ziekte in Nederland de Spaanse pokken noemde, is niet zo verwonderlijk. Het hangt samen met de komst van Johanna van Aragon, de dochter van Ferdinand van Aragon en Isabella van Castilië, die in de zomer van 1496 met een Spaanse vloot van 135 schepen en 24.000 Spanjaarden neerstreek in de haven van Arnemuiden, als eskader voor haar huwelijksfeest met de Hollandse vorst Philips van Bourgondië. Op Walcheren brak toen een epidemie uit. Dat was vier jaar nadat Columbus met zijn manschappen de Atlantische oceaan was overgestoken.

Er zijn verschillende theorieën over de herkomst van de ziekte. Van oudsher wordt verondersteld dat bemanningsleden van Christopher Columbus syphilis opliepen in Amerika en de ziekte in 1493 overbrachten naar Europa, hetgeen gesteund



Huidbiopsie met Treponema pallidum.



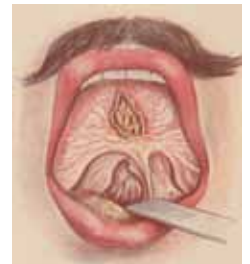
Syphilis corymbosa faciei et trunci.

wordt door fylogenetische gegevens. De 'pre-Columbiaanse' hypothese is dat een aan syfilis verwante spirochetose endemisch was in Europa en dat door mutatie de meer agressieve *Treponema pallidum* ontstond. Deze visie is vooral gebaseerd op skeletonderzoek, in 1998 aangevuld

door sequentieanalyse van het genoom van de bacterie.

Het duurde tot ver in de 19e eeuw voordat syfilis, gonorrhoe en ulcus molle als zelfstandige infectieziekten werden onderscheiden. In 1906 ontwikkelde Wassermann de eerste effectieve test voor syfilis. Hoewel deze test een aantal fout-positieve en -negatieve resultaten liet zien, was dit een grote stap vooruit in de herkenning van het ziektebeeld.

Van nogal wat beroemde mensen in de geschiedenis is verondersteld, al of niet terecht, dat ze aan syfilis leden. Soms was dat vermoeden slechts gebaseerd op afwijkend gedrag op latere leeftijd of jeugdig prostitutiebezoek. Beroemdheden die mogelijk aan syfilis hebben geleden, zijn onder anderen: Schubert, Smetana, Nietzsche, Gauguin, Karin Blixen, Hitler en Al Capone. Syfilis was, voordat penicillinebehandeling in de Tweede Wereldoorlog mogelijk werd, een gevreesde ziekte, niet alleen omdat circa 10% van de bewoners van het 'gekkenhuis' daar zat wegens neurosyfilis, maar ook omdat de ziekte kon worden doorgegeven aan een volgende generatie (congenitale syfilis). Mede daarom worden zwangeren in Nederland nog steeds bij de eerste verloskundige controle op syfilis getest. Syfilis blijft een gevreesde ziekte, mede omdat het 'vroeg neurosyfilis' (met oog- en oorproblemen) kan veroorzaken, met name bij hivgeïnfecteerden.



Syphilis ulcerosa pharyngis.

1593 | Decubitus gangraena et sphaleco tractatus methodicus

Het verschijnsel decubitus is al zo oud als de mensheid: bij mummies uit het oude Egypte werd de aandoening reeds gevonden. Aldaar is een mummie van een oude vrouw opgegraven met een decubitusulcus, bedekt met de huid van een gazelle. Hippocrates beschreef necrotische plekken van de hielen ten gevolge van langdurig liggen.

Het woord decubitus is afgeleid van het Latijnse werkwoord 'decumbere' dat 'zich neerleggen' betekent. Wohlleben sprak in 1777 van gangraena per decubitus, hetgeen wil zeggen: weefselversterf door te gaan liggen. De link met bedlegerigheid is al heel lang duidelijk, al weten we nu dat decubitus meerdere oorzaken kan hebben, bijvoorbeeld decubitus van de urethra ten gevolge van een verblijfskatheter, of 'doorzit'-plekken ten gevolge van rolstoelgebruik.

Hoewel al lang bekend was dat het ontwikkelen van decubitus iets met 'liggen' en 'druk' te maken had, werden voor het ontstaan van decubitus verschillende andere oorzaken genoemd. Decubitus bij dwarslaesiepatiënten was volgens Jean-Martin Charcot (1877) een gevolg van veranderingen in de functie van het zenuwstelsel. Hierdoor ontston-

den gelatenheid en acceptatie van het ontstaan van decubitus. Recent werd vocht, door transpiratie of incontinentie, als de veroorzaker van oppervlakkige decubitus gezien, waardoor drukpreventie minder belangrijk zou zijn. Echter al in 1593 beschreef de Nederlandse chirurg Fabricius Hildanus in zijn aantekeningen *Decubitus gangraena et sphaleco tractatus methodicus* dat decubitus op meerdere manieren kon ontstaan: door oorzaken van buitenaf, oorzaken van binnenuit en onderbrekingen in bloed en voedseltoevoer.

Tot het begin van de 20e eeuw werden decubituswonden meestal waargenomen bij bedlegerige



Decubitus op de hiel.



Decubituspatiënt omringd door verpleegkundigen.

patiënten in het laatste stadium van hun ziekte. Patiënten waren uitbehandeld en dokters hadden niets meer te bieden en trokken zich terug; de behandeling van doorligwonden werd een zaak voor verpleegkundigen. Ging je vroeger dood aan de gevolgen van ondervoeding, koude, verwondingen of infectieziekten, door betere hygiëne, verpleegen medische zorg gaan mensen tegenwoordig voornamelijk dood door ziekten die geassocieerd zijn met het ouder worden. Paradoxaal heeft dit geleid tot veel meer decubitus.

De behandeling en overleving van oorlogsslachtoffers in de Tweede Wereldoorlog bleek een keerpunt. Niet alleen ontstonden nieuwe (reconstructieve) behandelingsmethoden, maar er kwam ook meer aandacht voor preventie.

Decubitus gaat gepaard met pijn, ernstig ongemak of leed, kans op sociale isolatie, frustratie, hulpeloosheid en angst. Daarnaast brengt decubitus hoge kosten met zich mee voor de gezondheidszorg. Dat laatste was reden voor de politiek om er aandacht voor te hebben. Decubitus werd een belangrijke indicator voor de kwaliteit van zorg in zieken- en verpleeghuizen en thuiszorg.

Decubitus is een multidisciplinair probleem waarbij niet alleen artsen, verpleegkundigen en andere zorgverleners een rol spelen, maar ook het management van gezondheidsinstellingen zijn betrokken, alsmede zorgverzekeraars, patiëntenfederaties en overheidsinstanties. Helaas wordt er te weinig aandacht besteed aan preventie en pathofysiologie van decubitus in het medisch onderwijs en wetenschappelijk onderzoek. Decubitus valt niet onder een medisch vakgebied en is geen 'sexy' onderwerp. Waren artsen vroeger al weinig betrokken bij decubituswonden in het eindstadium van het leven, bij preventie is het niet anders. Decubitus blijft een aandoening van verpleegkundigen. Maar voor goed georganiseerde decubituspreventie is juist goede samenwerking tussen artsen en verpleegkundigen uiterst belangrijk.



Decubitus bij 78-jarige vrouw die urenlang op de wc heeft gezeten, omdat zij door het verzorgend personeel was vergeten.

04

1653 | Wit bloed in klieren

Waarschijnlijk heeft Hippocrates van Kos lymfklieren gezien, want hij spreekt over 'wit bloed in klieren'. Het is echter onduidelijk of dit pus was, afkomstig van een klier of chylus in een van de buik-klieren. Dat laatste is minder waarschijnlijk omdat er in de tijd van Hippocrates nog geen obducties werden verricht. Pas rond 1600 zag Gasparo Aselli bij dieren structuren die op de ductus thoracicus en mesenteriale lymfcisternen leken en een halve eeuw later toonde Thomas Bartholin lymfvaten aan verspreid door het lichaam. In de twintigste eeuw werd het lymfsysteem als tweede vasculair systeem naast de bloedcirculatie herkend. Aan dit systeem werden gaandeweg steeds meer vitale functies toegedicht, zoals regulatie van weefselvocht, homeostase, interstitiële weefseldruk, transport van stoffen en immuuncellen en absorptie van voedingsvetten uit de darmen. De afwezigheid van lymfvaten blijkt niet verenigbaar met het leven. Aandoeningen van het lymfsysteem kunnen tot gestoorde immuunrespons, vetstofwisselingsstoornissen en lymfoedeem leiden.

De rol van het lymfsysteem in de pathogenese van ontstekingsprocessen is nog niet geheel opgehelderd. Enerzijds voeren lymfvaten ontstekingsgerelateerd oedeemvocht, immuuncellen en cytokinen af en anderzijds brengt het lymfsysteem de immuun-

respons op gang door transport van geactiveerde antigeenpresenterende cellen naar de lymfklieren. Lymfvaten spelen een cruciale rol in de wijze van uitzaaiing van kanker. Naast 'passieve' ingroei is er actieve opname van kankercellen en transport naar klieren in het drainagegebied. De schildwachtklierprocedure bij de stadiëring van tumoren berust op dit uitgangspunt. Deze procedure wordt toegepast bij vele tumoren, zoals borstkanker en melanoom. De lymfvatdichtheid van het weefsel speelt daarbij een rol. Jung et al. toonden bij melanomen aan dat er een prognostisch verband is tussen lymfvatdichtheid en lymfatische invasie van tumorcellen: hoe meer lymfvaten, des te groter de kans op metastasering. Dit is een interessant gegeven in relatie tot de metastaseringskans bij huidtumoren in extra lymfvatrijke regio's zoals het gelaat en de onderste extremiteiten. De lymfvatdichtheid neemt toe op plaatsen waar het lichaam contact heeft met de 'buitenwereld' of waar een verhoogde interstitiële druk heerst (orthostase aan de onderbenen). Daarom bevindt 80% van het lymfatisch weefsel zich in het gebied boven de spierfascie en in de huid.

Voor diagnostiek en therapeutische interventies bij lymfoedeem is de dermatoloog de aangewezene behandelaar. Op het gebied van preventie

kunnen dermatologen in multidisciplinair verband een bijdrage leveren. Bij patiënten met een eenzijdige erysipelas aan een been zonder tekenen van chronische veneuze insufficiëntie, diabetes of overgewicht, blijkt in 80% van de gevallen een tweezijdige lymfafloedstoornis te bestaan duidend op een pre-existent lymfoedeem. Om erysipelas op te lopen is dus meer nodig dan alleen een kolonisatie met streptokokken of een wondje. Vroegtijdige onderkenning en behandeling, bijvoorbeeld met een steunkous, is essentieel om een recidief, dat in bijna de helft van de gevallen binnen twee jaar optreedt, te voorkomen.

Ook bij eczeem speelt het lymfsysteem een belangrijke rol. Mallon et al. onderzochten het optreden van sensibilisatie met dinitrochlorobenzeen (DNCB) bij 35 patiënten met borstkankergerelateerd lymfoedeem. Sensibilisatie via de door lymfoedeem aangetaste arm duurde langer dan aan de niet-aangedane zijde. Na sensibilisatie werd een plakproef beiderzijds uitgevoerd; ook hier bleek de immunrespons significant vertraagd aan de lymfoedeemzijde. Mogelijk verklaart de fysiologische spreiding van lymfvatdichtheid en lymffunctie de variatie in de verschillende vormen van eczeem.

Het lymfsysteem blijkt een uiterst vitaal en dynamisch systeem te zijn met vele, soms verrassende functies die meerdere medische disciplines

betreffen. Lymfoedeem, als resultante van een tekortschietende lymfafvoer in absolute zin, is een invaliderende aandoening die in toenemende mate door dermatologen wordt behandeld. Het is te verwachten dat, net als in de oncologie, de functie van het lymfsysteem ook in de (dermato-) immunologie een interessegebied gaat worden.



Man van 36 jaar met een sedert meer dan 16 jaar bestaand primair lymfoedeem van het rechterbeen. Hij werd later met succes operatief behandeld.

1848 | De elastische kous

De behandeling van *ulcera crura* met compressietherapie stamt uit ongeveer 450 v. Chr. De Griekse arts Hippocrates van Kos gebruikte diverse zwachteltechnieken bij de behandeling van patiënten met *ulcera*. Het heeft tot de 14e eeuw geduurd voor compressietherapie bij de behandeling van *varices* werd gepubliceerd in het leerboek *Chirurgica Magna*. Ruim vier eeuwen later toonde Benjamin Bell in 1778 het effect aan van compressietherapie bij de behandeling van *ulcera*. Hij benadrukte hierbij het belang van het approximeren van de wondranden, omdat zijn hypothese was dat huid niet kon groeien of uitzetten.

Rubber werd voor het eerst gebruikt in 1820 bij het vervaardigen van kousen, maar de elasticiteit liet nog veel te wensen over, doordat rubber broos en niet duurzaam was. De kousen waren moeilijk aan te trekken en de uitgeoefende druk was ineffectief. Met de ontdekking van vulkanisatie door Charles Goodyear veranderde dit: met dit chemisch proces worden sterke zwavelbruggen gevormd, waardoor rubber zachter en minder broos wordt. In 1848 ontwikkelde William Brown het principe van de moderne elastische kous. Deze kousen waren gemaakt van draden van puur rubber, waardoor ze pijnlijk en moeizaam waren aan

en uit te trekken. In 1851 kwam Sparks op het idee om katoen of zijde om de rubber draden te wikkelen. Saville stelde in 1861 voor om op maat gemaakte kousen te fabriceren.



Oude (of antieke) zwachteltherapie van *varices*.

De ontwikkeling van de therapeutische elastische kous ging snel in de jaren die volgden. De eerste rubberrijke kousen werden vervaardigd in 1917. Deze kousen konden echter onvoldoende druk uitoefenen. Dit werd bereikt in 1960 met de komst van elastische polymeren. Sindsdien worden therapeutische elastische kousen gefabriceerd volgens een procedé dat we nu nog kennen.

De behandeling van het *ulcus cruris venosum* is eeuwenlang gebaseerd geweest op ervaring. Sinds een aantal jaren beschikken we echter over voldoende goed opgezette trials waarin is aangetoond dat compressie beter is dan geen compressie in de behandeling van het *ulcus cruris venosum*. De korte- en langetermijneffecten van compressietherapie zijn meerledig. Compressietherapie zorgt voor verlaging van het veneuze volume en daarmee voor afname van de veneuze diameter. Overige effecten van compressietherapie zijn afname van veneuze reflux,



Aantrekken van elastische kous.

toename van veneuze stroomsnelheid, verbetering van veneuze pompfunctie, oedeemreductie en -preventie, afname van veneuze hypertensie, toename van arteriële inflow, verbetering van de microcirculatie en toename van lymfdrainage.

Ulcer crurum worden klassiek behandeld met zwachtels. Er bestaan diverse zwachtelmaterialen en -technieken. Zo is in het Verenigd Koninkrijk vooral het vierlaagsverband populair, terwijl men in Nederland meer geporteerd is van de korte rekzwachtel. Uit diverse studies is gebleken dat het soort verband niet bepalend is voor de genezing van het *ulcus*. Het zijn de bekwaamheid en ervaring van degene die het compressief verband aanlegt, die in belangrijke mate bijdragen aan de genezingsduur van het *ulcus*. Ervaren bandagisten zijn beter in staat een egale druk op te bouwen bij het aanleggen van een compressief verband.

De behandeling van het *ulcus cruris venosum* met behulp van een therapeutische elastische kous is de jongste ontwikkeling op het gebied van compressietherapie. Tegen alle verwachtingen in presenteren therapeutische elastische kousen zeer goed in de behandeling van veneuze ulcera. De resultaten van diverse studies hebben laten zien dat de genezing eerder wordt bereikt met een therapeutische elastische kous dan met zwachtels. Daarnaast zorgen therapeutische elastische kousen voor meer pijnverlichting en meer gebruiksgemak dan zwachtels. De verwachting is dan ook dat in de toekomst steeds vaker zal worden gebruikgemaakt van therapeutische elastische kousen.

1867 | Het collegedictaat van Chanfleury van IJsselsteijn

De stamvader der vaderlandse dermatologie wordt hij wel genoemd, omdat hij de eerste hoogleraar was in dit vakgebied en het eerste erelid van de NVDV: Jan Leonardus Chanfleury van IJsselsteijn. Eigenlijk heette hij gewoon Van IJsselsteijn en kwam hij als vele grootheden voor hem uit Zeeuwse contreien, het oude stadje Zierikzee. Daar werd hij in 1819 geboren als zoon van de griffier bij het vredesgerecht. Zijn ouders gaven hem als derde voornaam Chanfleury, naar zijn oudtante Catharina Jacoba Chanfleury die een jaar na zijn geboorte overleed, eveneens te Zierikzee. De voornaam Chanfleury is door de latere hoogleraar aan het Athenaeum Illustre te Amsterdam altijd als onderdeel van zijn achternaam gevoerd, waarschijnlijk omdat dit hem iets voornaams gaf. En zo houden wij, zijn fakkeldragers, hem graag in ere.

Chanfleury koos voor Groningen als universiteitsstad, vermoedelijk omdat het kerkelijk milieu in die jaren goed aansloot bij de calvinistische rechtzinnigheid van zijn familie. In 1844 promoveerde hij daar tot doctor in de geneeskunde en korte tijd daarna ook in de heel- en verloskunde. Via Parijs waar hij enige tijd onder leiding van Philippe

Ricord zich bekwaamde in het onderzoek en de behandeling van geslachtsziekten, en Brussel waar hij nog meer kennis opdeed over de wijze waarop het fysisch onderzoek bij publieke vrouwen het best kon worden verricht, vestigde hij zich in 1851 als geneesheer aan het Stadshospitaal in Den Haag. Hij legde zich toe op de venereologie en urologie (toen nog een onderdeel van de venereologie) en werd zodoende belast met de visitatie van prostituties en de behandeling van favuslijders. In 1865 werd hij geneesheer-directeur. In de Haagse jaren publiceerde hij veel over huidziekten en hun behandelingen (tinea favosa, phlegmorrhoea, erosio et ulceratio colli uteri, ulcus syphiliticum primum colli uteri). Mede door zijn schrijffijver werd hij redacteur van het NTVG voor de rubriek 'ziekten der pis- en geslachtswerktuigen'.



In 1867 nam hij afscheid van de hofstad en vertrok hij richting Amsterdam ter bekleding van de

eerste leerstoel dermatovenereologie. Chanfleury trok veel studenten naar zijn colleges en daarvan zijn, voor zover bekend, drie collegedictaten bewaard gebleven. Een daarvan is het dictaat van student Mart Kleijer dat in 1996 bij het eeuwfeest van de NVDV in boekvorm werd uitgegeven door prof. Jan Bos en de bij hem posthuum op 'Chanfleury en eerdere predermatologen' gepromoveerde dr. Berend Mesander.

Chanfleury combineerde het hoogleraarschap tot 1883 met een bloeiende praktijk voor huidziekten, een combinatie die tot ver in de twintigste eeuw in zwang was. Daarna was hij nog een tijdje werkzaam in Baarn. Tot het eind van zijn leven bleef hij in navolging van Ricord vasthouden aan de uniteit van het 'sjankergif'. Zo schreef hij: 'De tegenwoordige strijd over de uniteit en dualiteit kan men vergelijken met dien van weleer over de infecteerende eigenschap van de blenorragie of zogeheten virulente urethritis; toen er waren die meenden dat eene algemene syphilitische infectie zowel van een urethritis als van een sjanker kon uitgaan.' Maar Chanfleury had met de uniteitstheorie op een verkeerd paard gewed. In 1889 zou Agosto Ducrey de verwekker van het ulcus molle ontdekken en in 1905 vonden Fritz Schaudinn en Friedrich Hoffmann de bleke microbe, die wij thans kennen als *Treponema pallidum*, de verwekker van syfilis.

Chanfleury had zich inmiddels teruggetrokken in Den Haag waar hij enkele maanden later op 86-jarige leeftijd overleed.

Afscheidscollege van prof. Chanfleury, opgetekend door Mart Kleijer, cand. arts

Mijne Heeren!

En nu, om rederen U aller bekend, neem ik afscheid van U, van harte U toewenshende, dat de door mijn vertrek ontstane vacature weldra vervuld moge worden door een man, die zich verder de belangen v' t onderwijs in de Huidziekten zal ter harte nemen.

Bij het stijgen mijner jaaren beginnen de krachten mij te kort schieten om mij voldoende op de hoogte te houden van de met snelle schreden uitbreidende vorderingen op 't gebied der Dermatologie - hiertoe is een jonger leven noodig; mijn blijven zou U allen ten nadeele zijn.

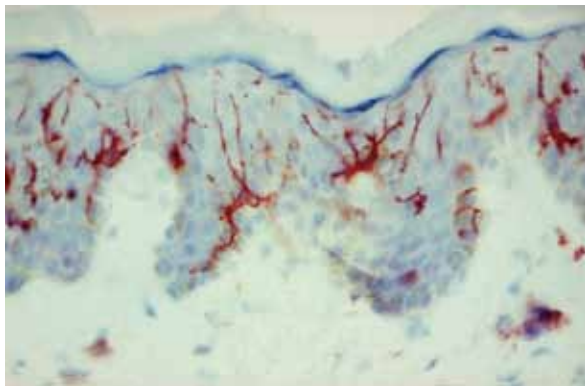
Ik zeg U tevens mijn innigen dank voor de belangstelling, die ik alle jaren van U, mijn auditoren heb mogen ondervinden, ook U, mijne collega's zij mijn dank gebracht voor den omgang, die vrij van allen naijver, altijd in de beste harmonie geweest is, de jaren aan 't voormalige Athaeneum en aan de steeds in bloei toenemende Universiteit doorgebracht zijn voor mij alleraangenaamste tijden geweest.

En nu, mijne Heeren, hoe zeer mijn vertrek U ook moge spijten, getuigen de verschillende adressen van mijn leerlingen ontvangen, later zult ge dankbaar zijn dat Ouderen tijdig hun plaats inruimen om plaats te maken voor jongere, frisschere krachten, welke noodig zijn bij de steeds in bloei toenemende Amsterdamsche Universiteit.

Amsterdam, 12 Dec. 1882

1868 | De dendritische immuno-dermatologie

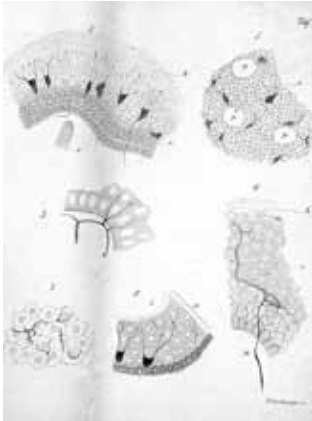
De menselijke huid is door haar speciale bouw en samenstelling berekend op de bedreigingen uit de (deels) boze buitenwereld. Er is voortdurend blootstelling aan bacteriën, schimmels, virussen, en allerlei stoffen in huidverzorgende producten. Ook bij beschadigingen van de huidbarrière staan troepen en hulptroepen klaar om schade te herstellen of op te vangen. In het algemeen blijft de huid daar gaaf en rustig onder, maar soms ontstaat er een reactie die schadelijk kan zijn voor de mens, bijvoorbeeld een allergische reactie of een chronische ontsteking. Bij al deze processen is een centrale rol weggelegd voor het ingenieuze, relatief onafhankelijk werkende huidimmuunsysteem.



Langerhanscellen in de epidermis.

De eerste belangrijke mijlpaal in de geschiedenis van de immunodermatologie is de ontdekking van de epidermale langerhanscel in 1868 door Paul Langerhans te Berlijn. Hij beschouwde die cellen als intra-epidermale receptoren van het zenuwstelsel voor signalen van buitenaf. Zijn nauwgezette tekening uit 1868 van de dendritische langerhanscel (zie figuur volgende pagina) vertoont veel gelijkenis met de digitale foto van een immunohistochemisch gekleurde langerhanscel, zoals hiernaast onderaan afgebeeld. Paul Langerhans was ook de ontdekker van de eilandjes van Langerhans in de pancreas. De functie van de epidermale langerhanscel bleef lange tijd een raadsel, totdat dr. Inga Silberberg begin jaren zeventig (twintigste eeuw) experimenteel aantoonde dat langerhanscellen de meest perifere buitenpost van het immuunsysteem vormen.

Sindsdien volgden de ontdekkingen elkaar snel op en is de langerhanscel een van de best bestudeerde dendritische cellen geworden. Een invloedrijke wetenschapper op het terrein van de functie van langerhanscellen was prof. J. Wayne Streilein, die in 1978 in navolging van GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) en BALT (*bronchus-associated lymphoid tissue*) het SALT (*skin-associated*



Originele tekening uit artikel Paul Langerhans.

lymphoid tissue) concept introduceerde. Dit concept veronderstelt dat naïeve immuuncellen (onder andere langerhanscellen) in nauwe samenhang en in interactie met de perifere epitheliale weefsels 'opgevoed' worden tot rijpe immuuncellen.

Prof. Jan Bos en prof.

Martien Kapsenberg uit Amsterdam introduceerden in 1986 de term *skin immune system* dat toch enigszins afweek van het SALT, doordat in de normale gezonde huid B-lymfocyten niet uitrijpen tot IgA producerende plasmacellen, zoals dat wel het geval is bij GALT en BALT. Daarnaast vonden zij veel minder interactie tussen T-lymfocyten en epidermale cellen in de normale gezonde huid dan in de mucosale systemen. Beide genoemde argumenten vormden voor de auteurs voldoende reden om de term 'SALT' te laten vervallen. Er volgde een periode in de geschiedenis van de immunodermatologie waarin het onderzoek zich vooral richtte op de cellen van het specifieke immuunsysteem, namelijk de T-cellen. Daar kwam geleidelijk verandering in op grond van nieuw onderzoek waarin werd aangetoond dat cellen van het aangeboren immuunsysteem een minstens gelijkwaardige bijdrage leveren aan diverse vormen van huidontsteking. Bij deze kentering zijn onderzoekers betrokken als Brian

Ueber die Nerven der menschlichen Haut.

Von Paul Langerhans, Stud. med. in Berlin.

(Hierzu Taf. XII.)

Titel oorspronkelijk artikel Paul Langerhans.

Nickoloff, Robert Modlin en Richard Gallo. Hun belangrijke bijdrage bestaat uit het aantonen van de functie van 'Toll-like-receptoren' in de immunrespons van de huid. Toll-like receptoren vormen een klasse van eiwitten die een rol spelen in het aangeboren afweersysteem. Het zijn (kern)membranreceptoren die functioneren als patroonherkenningsmoleculen voor micro-organismen. Modlin schreef in 2004 in *Nature Medicine* het spraakmakende artikel getiteld: 'From plankton to pathogen recognition'. In deze en andere publicaties wordt gewezen op de opvallende conservering gedurende evolutie en structurele overeenkomst van Toll-like receptoren vanaf lagere organismen zoals de fruitvlieg en amfibieën tot aan het aangeboren huidimmuunsysteem van de mens. Het onderzoek van Modlin heeft tevens de belangrijke regulerende functie van vitamine D in het huidimmuunsysteem aangetoond. Toll-like-receptoren kunnen worden beschouwd als initiators van huidontsteking, omdat activatie van die receptoren een sterke inductie veroorzaakt van pro-inflammatoire cytokinen, chemokinen en antimicrobiële peptiden. Een dergelijk mechanisme (complexen van zelf-RNA en zelf-DNA met activatie van Toll-like receptor 7 en 9) wordt nu bij psoriasis als een cruciale initiator van huidontsteking beschouwd.

1869 | Drogmat-Landré, wegbereider voor de ontdekking van de leprabacil

In 1992 pleitten Johan Nater en Jannes van Everdingen voor eerherstel van 'de profeet' Charles Louis Drogmat-Landré (Landré jr.): hij was de grondlegger van het moderne concept van lepra als infectieziekte. Het bewijsmateriaal voor deze stelling was twintig jaar geleden nog flinterdun. In de officiële geschiedschrijving van lepra waren nauwelijks verwijzingen naar de persoon Drogmat-Landré te vinden. Inmiddels hebben wij door intensief historisch speurwerk en publicatie van onze bevindingen definitief Landré aan de vergetelheid weten te ontrukken. Zonder af te dingen op de uitzonderlijke prestaties van de Noorse lepracoryfee Armauer Hansen (figuur volgende pagina) claimen wij voor Drogmat-Landré (figuur hiernaast) een rol als belangrijke wegbereider voor de ontdekking van de leprabacterie *Mycobacterium leprae* of bacil van Hansen.

Begin 19e eeuw gebeurde er, uitgaande van onze huidige visie op lepra, iets merkwaardigs. De eeuwenoude notie dat lepra door 'levende smetstof' (contagium vivum) wordt overgedragen (het contagionisme), werd door een groeiend aantal



*C.L. Drogmat-Landré (1844-1917).
Portret gemaakt door een dankbare
patiënt in Rio de Janeiro, jaar
onbekend.*

medische onderzoekers als wetenschappelijk onjuist bestempeld. De aanhangers van de besmettelijkheidsleer of het contagionisme hadden moeite het hoofd boven water te houden. In de wetenschappelijke arena legden zij het af tegen de anticon-

tagionisten. Laatstgenoemden schreven het optreden van ziekten als lepra, tuberculose en cholera toe aan een combinatie van enerzijds aanleg (erfelijke predispositie) en anderzijds omgevingsfactoren (deficiënte voeding, ongunstig klimaat en/of verontreinigde lucht of water ten gevolge van jaargetijdenafhankelijke rottende organische deeltjes, zogeheten miasma). Noorwegen en Groot-Britannië, de toenmalige 'grootmachten' op het gebied van lepraonderzoek, waren de grondleggers van dit concept en bepaalden de anticontagionistische le-

pra-onderzoeksagenda in Europa in het midden van de 19e eeuw. Maar in zijn proefschrift over lepra (1867, Hogeschool Utrecht) verdedigde Landré jr. op basis van enerzijds een scherpzinnige analyse van de literatuur en anderzijds epidemiologische waarnemingen in de toenmalige Nederlandse kolonie Suriname, met overtuiging de stelling dat lepra een besmettelijke ziekte is. De verspreiding van lepra over de verschillende bevolkingsgroepen in Suriname, zo betoogde hij, kon alleen door aanname van contagium worden verklaard. Ondanks het *judicium magna cum laude* voor zijn dissertatie, had Landré jr. moeite om in Nederland gehoor te vinden voor zijn denkbeelden. De invloed van de anticontagionisten was ook in Nederland groot. Maar hij gaf zich niet gewonnen en publiceerde in 1869 in Parijs een Franstalige monografie, waarin hij zijn visie met nieuwe gedetailleerde gegevens versterkte. Hij veegde hiermee nu voor een Europees forum het Noors-Britse anticontagionisme van tafel. In 1872 analyseerde Hansen in een zeer lang artikel in een Noors tijdschrift grondig het werk van Landré jr. en deelde in dit artikel ook mee dat hij door Landrés werk is gaan inzien dat hij onvoldoende aandacht aan besmetting had besteed. Hansen continueerde zijn onderzoek in deze nieuwe richting en ontdekte de leprabacil in 1873.

Maar wie was nu deze Charles Louis Drogmat-Landré? Hij is in Paramaribo geboren in 1842 als het tweede kind van het echtpaar Landré: Charles Landré (Landré sr.), telg uit een huge-

notengeslacht die als medicus in 1840 uit Amsterdam naar Suriname emigreerde en Wilhelmina Kamerling, dochter van de Nederlandse eigenaar van een suikerplantage. Het leven van de Landr s was verstrengeld met lepra. Landré sr. was in Paramaribo lid van de lepracommissie die vaststelde of iemand al dan niet aan lepra leed. Het vierde kind, een zoon genaamd Drogmat, ging aan lepra lijden en overleed in Suriname. Ter nagedachtenis aan de overledene is de familienaam van alle kinderen Landré gewijzigd in Drogmat-Landré. Charles Louis is geneeskunde gaan studeren en is onderzoek gaan doen naar de oorzaak van lepra. Uit het voorwoord van zowel zijn dissertatie als zijn Franse monografie kan worden opgemaakt dat hij zijn tegendraadse standpunt dat lepra besmettelijk is, geheel en al deelde met zijn vader. Al snel na publicatie van zijn baanbrekende monografie nam Landré jr. afscheid van het lepraonderzoek. Hij ging oogheelkunde studeren in Montpellier, waar hij in 1871 zijn tweede proefschrift verdedigde. Hij vestigde zich vervolgens als oogarts in Rio de Janeiro. Zijn oude dag bracht hij door in Frankrijk, waar hij in 1917 overleed.



G.H.A. Hansen (1841-1912) in 1873, het jaar waarin hij de leprabacterie ontdekte.

1876 | Köbnerfenomeen



In 1876 beschreef Heinrich Köbner (1838-1904) het ontstaan van psoriasislaesies in non-laesionale huid van psoriasispatiënten als gevolg van trauma, zoals excoriaties, tatoeages en paardenbeten. Hij noemde dit het isomorfe prikkeleffect. Later werd dit zogenoemde köbnerfenomeen ook beschreven bij andere dermatosen als lichen planus en vitiligo.

Köbner stamde af van een welvarende handelsfamilie uit Breslau (thans in Polen gelegen). Gedurende zijn dermatologische opleiding studeerde hij met Ferdinand von Hebra (schrijver van een van de meest invloedrijke dermatologische boeken: *Atlas der Hautkrankheiten*) in Wenen en Ernest Bazin (voornamelijk bekend van de ziekte van Bazin of wel erythema induratum) in Parijs. Toen Köbner na zijn opleiding terugkeerde naar Breslau, richtte hij in 1861 de eerste dermatologische polikliniek op. Daar doceerde hij de dermatologie aan een kleine groep artsen. Naast het leiding geven aan de polikliniek was hij voortdurend op zoek naar mogelijkheden om een dermatologische kliniek op te richten, ervan uitgaande dat de patiëntenzorg en de opleiding van studenten en jonge artsen hierdoor zouden verbeteren. Nadat hij enkele jaren strijd had geleverd met de autoriteiten werd in 1877 uiteindelijk de dermatologische kliniek 'Aller-

heiligen Hospital' in Breslau geopend. Köbner was, moegestreden door alle conflicten, echter niet aanwezig bij de opening. Slechts na enkele maanden directeur van de dermatologische kliniek geweest te zijn, trok hij zich vanwege gezondheidsproblemen – volgens de beschrijvingen waarschijnlijk tuberculose – terug en verhuisde naar Berlijn. Hier richtte hij in 1884 een nieuwe polikliniek op. In 1897 werd Köbner tot gemeenteraadslid benoemd. Hij stierf in Berlijn in 1904.

De bekendste wetenschappelijke bijdrage van Köbner aan de hedendaagse dermatologie is de beschrijving van het naar hem genoemde fenomeen.



Psoriasis die 'köbnert' in herpes zoster.

Zijn tijdgenoot Edgar Wutzdorf, een Berlijnse dermatoloog, beschouwde een erfelijke predispositie als de enige vastliggende etiologische factor voor psoriasis. Köbner daarentegen was ervan overtuigd dat psoriasis veroorzaakt werd door externe irritatie. Hij interpreteerde de klassieke lokalisaties van psoriasis als het exclusieve effect van mechanische stress en interpreteerde de typische plaques in gebieden waar gekrabd werd en op werkgerelateerde drukpunten bij schoenlappers en kleermakers, als bewijs voor zijn theorie.

Zoals hierboven al werd genoemd, treedt het köbnerfenomeen niet alleen bij psoriasis op, maar is het ook bij tal van andere dermatosen beschreven, waaronder lichen planus (zie afbeelding hiernaast). Boyd en Nelder hebben dit weergegeven in een classificatiesysteem, waarin verscheidene dermatosen onderverdeeld worden in vier categorieën: de dermatosen, waarbij 1. echte köbnerisatie, 2. pseudoköbnerisatie, 3. incidentele köbnerisatie of 4. dubieuze köbnerisatie kan optreden. Dit classificatiesysteem is in gemodificeerde vorm in 2007 door Dih et al. in het *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie* beschreven. Oorzaken van het köbnerfenomeen zijn onder te verdelen in vier hoofdgroepen te weten 1. traumata, 2. allergische/irritatieve reacties, 3. dermatosen en 4. therapeutica. Een mooi voorbeeld van dermatose waarin een köbnerreactie kan optreden is de hiervoor afgebeelde herpes zoster. Een andere indeling naar oorzaak, gemaakt door Weis et al. werd ook in het eerdergenoemde artikel van Dih et al. gegeven. De pathogenese van het köbnerfenomeen is on-



Köbnerfenomeen bij lichen planus door krabben.

bekend. Immunologische factoren vormen waarschijnlijk een belangrijke basis voor het optreden van dit fenomeen bij psoriasis. Er wordt gesuggereerd dat zowel epidermale als dermale beschadiging vereist is voor het optreden van psoriasis. Door deze schade zou de bloeddorstrooming in de papiltoppen toenemen, resulterend in een lokale groei van mediators die psoriasis induceren. Er is beschreven dat onder invloed van de pro-inflammatoire type 1-cytokinen IFN- γ en TNF- α een Th1-gemedieerde reactie tegen de eigen huid zou kunnen ontstaan waardoor de fenotypische kenmerken van psoriasis tot ontwikkeling komen. Uit recent onderzoek blijkt dat *nerve growth factor* (NFG) en *epidermal vascular endothelial growth factor* (VEGF) tevens betrokken zijn bij de pathogenese van het köbnerfenomeen.

Alhoewel de beschrijving van het köbnerfenomeen al 134 jaar oud is, het bij tal van dermatosen is gezien en verschillende oorzaken bekend zijn, blijft het exacte mechanisme tot nu toe onopgehelderd.

10

1889 | De 'précis' van Darier



Jean Darier werd geboren in april 1856 in Boedapest, Hongarije. Zijn voorouders waren protestantse hugenoten en emigreerden van Frankrijk naar Hongarije, nadat in 1685 de Franse koning Louis XVI het edict van Nantes herriep, waarop vervolging van protestanten plaatsvond. Darier was 8 jaar oud toen zijn ouders van Hongarije naar Genève, Zwitserland verhuisden. Op vijftienjarige leeftijd begon hij aldaar aan zijn studie geneeskunde, die hij in 1877 als genaturaliseerde Fransman voortzette in Parijs. Vanaf 1880 verrichtte hij klinisch werk in diverse klinieken in Parijs. Tevens was hij verbonden aan het histologisch instituut aan het Collège de France bij patholoog-anatoom en histoloog Louis-Antoine Ranvier. In zijn eerste publicaties beschreef hij histologische verschijnselen, zoals de afwezigheid van bloedvaten in hartkleppen en de zenuwvoorziening van lymfvaten. In 1885 promoveerde hij op het onderwerp 'difterische bronchopneumonie'. In zijn tienjarige samenwerking met de gerenommeerde dermatoloog en syfiloloog Jean-Alfred Fournier, beschreef Darier onder andere de histologische beelden van cutane syfilis. Het was Fournier, samen met dermatoloog Ernest Besnier, die hem aanzette om zich verder te ontwikkelen in de dermatologie. In 1910 werd Darier hoofd van de medische afdeling van l'Hôpital Saint-Louis in Parijs, waaraan hij, met

onderbreking van de periode 1914-1918, tot zijn pensioen in 1921, verbonden bleef.

Darier is het bekendst van de ziekte en het teken die zijn naam dragen. De ziekte van Darier werd in 1889 voor het eerst door hem beschreven als 'psorospermose folliculaire végétante', een dyskeratose die wordt gekenmerkt door hyperkeratotische papels in vooral seborroïsche gebieden. Het teken van Darier refereert aan het opkomen van jeuk, erytheem en urticaria na het wrijven of krabben van de huid bij mastocytose en urticaria pigmentosa, berustend op het vrijkomen van 'vasoactieve stoffen' uit mestcellen in de huid. Naast het teken en de ziekte van Darier heeft hij meer wetenschappelijke ontdekkingen op zijn naam staan. Hij beschreef als eerste de histologie van de ziekte van Paget, de associatie tussen acanthosis nigricans en abdominale maligniteiten en het onderscheid tussen het basocellulair en spinocellulair carcinoom. Bovendien heeft hij samen met Gustave Roussy de subcutane nodulaire vorm van sarcoïdose ontdekt (darier-roussytype). Verder leverde hij een belangrijke bijdrage aan de inzichten over tuberculiden, pseudoxanthoma elasticum en lepra. In deze lijst van wetenschappelijke prestaties valt op dat Darier zich niet alleen in de dermatologie heeft verdiept, maar ook in de



Ziekte van Darier in verschillende vormen.

dermatopathologie. Hij heeft bijgedragen aan het aantonen van het nut van het nemen van biopten in de dermatologie, waarover hij zei: 'De biopsie zal beslist het klinisch onderzoek aanvullen en completer maken'. Tevens heeft hij het histologiemuseum in l'Hôpital Saint-Louis in Parijs opgericht, dat na zijn overlijden onder de hoede kwam van zijn protegé Achille Civatte. Samen met Civatte en Arnault Tzanck introduceerde Darier ook de 'doctrine biologique', waarin zij ervoor pleitten dat de puur statische, morfologische en etiologische verklaringen in de pathogenese van huidziekten

moesten worden aangevuld met een biologisch en meer dynamisch concept.

Darier was niet alleen klinisch en wetenschappelijk maar ook didactisch onderlegd. In 1909 verscheen zijn boek *Précis de dermatologie*, dat uitgroeide tot een standaardtekstboek dermatologie en vertaald werd in het Duits, Engels en Spaans. Menig Nederlandse dermatoloog heeft dat boek nu nog in de kast staan. In totaal verschenen er vijf edities van zijn *Précis*, waarin hij 250 artikelen groepeerde die hij vóór 1928 publiceerde. Op 70-jarige leeftijd was hij de hoofdredacteur van de Franse dermatologische encyclopedie *Nouvelle Pratique Dermatologique*, die acht volumes omvatte en in 1936 werd gepubliceerd.

In zijn leven werd Darier geëerd met diverse prijzen. Hij was erelid van veel dermatologische verenigingen. De hoogste eer viel hem toe toen hij in 1933, tijdens het Wereldcongres Dermatologie in zijn geboortestad Boedapest, de titel 'docteur honoris causa' kreeg op een groots feest dat werd gegeven in het Hongaarse parlement.

Na zijn pensionering was Darier van 1925 tot 1935 burgemeester van het dorp waar hij woonde: Longpont-sur-Orge, vlakbij Parijs. Hier zette hij een school op en zette zich in voor goede water- en elektriciteitsvoorzieningen. In dit dorp werd hij ook begraven, nadat hij na een langdurige ziekte op 4 juni 1938 op 82-jarige leeftijd overleed.

1892 | Besniers eczeem bij kinderen



Constitutioneel eczeem bij een 1-jarig meisje.

Eczeem komt van het Griekse woord 'εκζέμα' dat staat voor 'iets door hitte eruit gooien'. Synoniemen voor Besniers eczeem zijn: constitutioneel eczeem, atopische dermatitis of neurodermitis. De klinische beschrijving is tegenwoordig anders.

Vroeger benoemde men

alleen de zichtbare huidafwijkingen (Robert Willan, Thomas Bateman), maar niet de klachten, zoals jeuk. Wanneer we hiermee rekening houden, zijn er al beschrijvingen over eczeem in de teksten van Hippocrates van Kos. De Romeinse geschiedschrijver Suetonius verwijst indirect naar het atopiesyndroom in zijn beschrijving van de droge jeukende nummulaire huidafwijkingen en seizoensgebonden luchtwegklachten van keizer Augustus.

In het eerste dermatologieboek (1572) beschrijft Girolamo Mercurialis een nattende, jeukende huidafwijking bij zuigelingen. Jean Louis Alibert maakte rond 1800 het onderscheid met seborroïsch eczeem. Ferdinand von Hebra beschreef in het midden van de negentiende eeuw prurigo (de meest ernstige en therapieresistente vorm van

eczeem) als een chronische recidiverende huidafwijking met intens jeukende papels op romp en extremiteiten. Deze moeilijk te behandelen aandoening begint in de jeugd met urticaria. Vervolgens ontstaan papels met korsten, gepaard met intense jeuk, vooral op de strekzijde van de extremiteiten en verder met inguinale en axillaire lymfadenopathie. Eind negentiende eeuw legde Jonathan Hutchinson het verband tussen prurigo van Hebra en eczeem bij kinderen. Vervolgens leverde Ernest Besnier in 1892 een belangrijke bijdrage door een groep van chronische recidiverende gelichenificeerde huidziekten te onderscheiden met als kenmerken:

- Jeuk is het belangrijkste symptoom.
- De huidafwijkingen zijn pluriform.
- Er is een associatie met astma en hooikoorts.
- Het kan erfelijk zijn.
- Het komt niet alleen voor in de lagere sociale klasse.

Pierre Rayer maakte onderscheid tussen acuut en chronisch eczeem en beschreef de verdeling van het eczeem over het lichaam bij kinderen. Van een meer klinische benadering vond er een verschuiving plaats naar een meer medisch-biologische benadering. Vóór 1910 werd gezocht naar een microbiologische oorzaak (Paul Gerson Unna).

Tot 1930 werd onderzoek gedaan naar allergische oorzaken. Joseph Jadassohn onderscheidde intern en extern (zoals contacteczeem) veroorzaakt eczeem en legde een relatie met het epidemiologische en biologische werk van Alexander Rost (de verbinding tussen kliniek, constitutie, hypereosinofilie) en de rol van de omgeving door Storm van Leeuwen.

De Amerikanen Blackfan en Talbot deden onderzoek naar voedselallergie. De aanwezigheid van allergische reagines (tegen voedsel) in de huid aantoonbaar met huidpriktesten en in het bloed met het prausnitz-küstnerexperiment werd als kenmerk voor eczeem bij kinderen gezien. Ondertussen bleken de therapeutische resultaten met eliminatiediëten en desensitisatie teleurstellend bij eczeem.

Pas midden in de twintigste eeuw werd het verband gelegd tussen eczeem bij kinderen en eczeem bij volwassenen. De mortaliteit daalde in 1950 met de introductie van antibiotica als behandeling van infecties bij eczeem. De morbiditeit daalde toen in



Constitutioneel eczeem bij 25-jarige vrouw.

1952 de corticosteroiden door Sulzberger als succesvolle behandeling werden geïntroduceerd. Helaas bleek in 1970 dat ook lokale corticosteroiden konden leiden tot systemische bijwerkingen. Hierdoor ontstond wereldwijd een nieuwe epidemie: corticofobie.

Andere (systemische/lokale) immunosuppressiva (vooral ciclosporine en afgeleide lokale producten) waren ook effectief in de behandeling.

Vanaf 1980 werd het onderzoek naar de acute- en latefaserespons in atopische ziekten geïnspireerd door de ontdekking van IgE als het 'allergische reagine' door de Ishizaka's, van de hoge IgE-serumtiter door Juhlin en van de IgE-receptoren op de huidmestcellen en langerhanscellen door Carla Bruijnzeel-Koomen. Ook werden gevalideerde criteria ontwikkeld door Hanifin en Rajka (1980) en Williams (1994). Geleidelijk aan richtte het onderzoek zich op genetische factoren (Cookson) en omgevingsfactoren. De laatste jaren is de aandacht van het onderzoek meer verschoven naar een huidbarrièredefect (McLean) waarbij (niet-) immunologische factoren (Bieber) betrokken zijn. Anno 2011 is een van de discussies in hoeverre kinderen met licht, matig dan wel ernstig eczeem (binnen het atopiesyndroom) allergenen juist op zeer jonge leeftijd dienen te vermijden of deze juist 'toegediend' moeten krijgen.



Constitutioneel eczeem bij 15-jarig meisje.

12

1895 | Röntgentherapie



Röntgenstraling werd in november 1895 min of meer bij toeval ontdekt door Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923). Deze Duitse natuurkundige die een Nederlandse moeder had, heeft zijn jeugd doorgebracht in Nederland, waar hij in Apeldoorn de lagere school bezocht en in Utrecht de ambachtschool. Hij heeft werktuigbouwkunde gestudeerd in Zürich en naderhand onderzoek gedaan naar de stroomgeleiding door gassen bij een lage druk. Door het toedienen van een stroomstoot aan een elektrisch circuit kon hij gasatomen met behulp van vrijgekomen elektronen in een aangeslagen toestand brengen. Bij terugval naar de grondtoestand lichtten deze gasatomen op. Daarnaast observeerde Röntgen dat een nabijgelegen gesteente ook oplichtte en hij concludeerde dat dit door vrijgekomen straling moest komen. Hij kende de aard van de stralen niet en noemde ze daarom *X-stralen*. Bij nader onderzoek ontdekte hij dat hij met de straling botten zichtbaar kon maken op een zilverhoudende fotografische film. De bekendste röntgenfoto is die van de hand van zijn vrouw in 1895 waardoor ook de medische wereld zich realiseerde dat dit een megaontdekking was. Drie maanden na deze ontdekking werd röntgenstraling voor het eerst in de kliniek toegepast om röntgenfoto's te maken. In 1901 ontving Röntgen de allereerste Nobelprijs voor de natuurkunde

voor de ontdekking van de naar hem vernoemde straling.

Bewijs voor de schadelijke effecten van röntgenstraling werd echter binnen drie maanden zichtbaar. Een Amerikaanse onderzoeker, Thomas Edison (1847-1931), beschreef in maart 1896 in *Nature* de branderigheid die het experimenteren met röntgenstraling op zijn ogen had. In april



Eerste röntgenfoto van de hand van de echtgenote van Röntgen.



Het huis en de tuin waar de jonge Röntgen op uitkeek vanuit het zolderraampje van zijn ouderlijk huis in Apeldoorn.

1896 werd in de *British Medical Journal* voor het eerst beschreven hoe blootstelling aan röntgenstraling tot erythem en ulceratie kan leiden.

Leopold Freund (1868-1948), een Oostenrijkse radioloog, die nu gezien wordt als een van de grondleggers van de huidige radiologie en radiotherapie, beschreef als eerste het resultaat van de klinische toepassing van röntgenstraling in de dermatologie. In november 1896 behandelde hij een congenitale naevus van een 5 jaar oud meisje met röntgenstraling. Het resultaat was een chronisch ulcus, dat zes jaar later (in 1902) was genezen. Zeventig jaar later bleek patiënte in goede gezondheid, zonder langetermijnbijwerkingen van de behandeling.

Illustratief voor de grote rol die de röntgentherapie in de dermatologie heeft gespeeld is een arti-

kel, geschreven door de radioloog Brian Windeyer in de *British Medical Journal* uit 1954: 'It is probably no exaggeration to say that for many dermatologists, radiotherapy has been their most important single therapeutic agent'. Bijna alle dermatologen uit de vorige eeuw hebben in hun opleiding geleerd om te gaan met röntgenapparatuur. De röntgenapparatuur behoorde dan ook tot de standaarduitrusting van de dermatoloog.

Inmiddels hebben de vele lokale medicamenten, alternatieve behandelingen met licht, cryotherapie en dermatochirurgie en met name de nu bekende carcinogene bijwerkingen van röntgenstraling ervoor gezorgd dat radiotherapie voor benigne huidafwijkingen veel minder vaak wordt toegepast. Nu behandelt geen enkele dermatoloog nog die geïsoleerde psoriasisplekken, dyshidrotisch eczeem, acne, keloid, wratten en angiomen met röntgenstralen.



Röntgenulcus.

13

1896 | Het teken van Nikolsky



Een van de eerste dingen die je leert wanneer je als arts-assistent in opleiding tot dermatoloog een patiënt moet beoordelen die verdacht wordt van een auto-immuunblaarziekte, is het teken van Nikolsky. Wie was Nikolsky en wat is het teken dat zijn naam draagt?

Pyotr Vasilyewich Nikolsky werd in 1858 geboren in Usman in Rusland. In 1884 studeerde hij af aan de Medische School van de Saint Vladimir Universiteit in Kiev. Na zijn afstuderen bleef Nikolsky in Kiev en werkte op de afdeling Dermatologie en Venereologie als assistent van professor Stoukowenkow. In 1896 publiceerde hij zijn proefschrift met de titel *De materialen van de studie van pemphigus foliaceus van Cazenave* met daarin de eerste beschrijving van het teken dat naar hem werd genoemd. In 1898 ging Nikolsky werken in Warschau en twee jaar later werd hij daar benoemd tot hoogleraar en hoofd van de afdeling Dermatologie aan de Universiteit van Warschau. Toen de Russische universiteit van Warschau in 1915 verplaatst werd naar Rostov aan de Don, zette Nikolsky zijn werkzaamheden daar voort als hoogleraar en hoofd van de afdeling Dermatologie. In 1931 ging hij met pensioen. Zijn laatste publieke verschijning was in 1935 en wel op het Wereldcongres Dermatologie in Boedapest, waar hij een lezing hield over de geschiedenis van



Het nikolskyfenomeen bij pemphigus foliaceus.

de dermatologie in Rusland. Nikolsky overleed in 1940. Hij publiceerde een aantal artikelen over uiteenlopende onderwerpen, zoals dermatografie, vasomotorische reflexen, gangreen en syfilis. Een aantal werken verscheen in het Frans, maar de meeste zijn geschreven in het Russisch. Enkele van zijn werken werden vertaald in het Engels en het Duits.

Nikolsky beschreef zijn teken als een verzwakking van de verbinding tussen het stratum corneum en het stratum granulosum in aangedane en gezond uitziende huid van patiënten met pemphigus foliaceus. Volgens de originele beschrijving omvat het teken drie varianten: 1. Door te trekken aan een restant van een gescheurd blaardak is het mogelijk om de hoornlaag van de huid te verwijderen ver voorbij de bestaande erosie. 2. Door laterale

druk uit te oefenen met een vinger is het mogelijk om grote stukken hoornlaag te verwijderen van gezond uitziende huidgebieden in de periferie van bestaande laesies. 3. Het is mogelijk om de hoornlaag van gezond ogende huid af te schuiven, zodat het vochtige oppervlak van de onderliggende laag zichtbaar wordt. Nikolsky stelde dat pemphigus foliaceus zich onderscheidde van pemphigus vulgaris door de verzwakking van de verbinding tussen het stratum corneum en de onderliggende lagen. In afwezigheid van het teken kon volgens Nikolsky de diagnose pemphigus foliaceus dan ook niet gesteld worden.

Tegenwoordig wordt met het teken van Nikolsky



Positief fenomeen van Nikolsky (zie pijl) door uitoefenen van laterale druk.



Pemphigus vegetans.

bedoeld het afschuiven van epidermis van gezond ogende huid door laterale druk uit te oefenen met een vinger. Het teken van Nikolsky is positief bij alle vormen van pemphigus, bij *staphylococcal scalded skin syndrome* en bij *epidermolysis bullosa*. Bij toxische epidermale necrolyse is het teken alleen positief op de erythemateuze/purpurele huid. We spreken dan van *pseudonikolsky*, omdat de afschuiving stopt op de gezond ogende huid. Over het algemeen is men van mening dat het teken nuttig is wanneer er gedacht wordt aan een diagnose uit de pemphigusgroep; het teken is dan meestal aanwezig, maar niet altijd.

14

1897 | De leerboeken van Mendes da Costa

Samuel Mendes da Costa kwam uit een kunstzinnige en ontwikkelde Portugees-joodse familie. Hij was de zoon van Moses Mendes da Costa en Esther Teixeira de Mattos en de broer van de later bekende beeldhouwer Joseph Mendes da Costa. Samuel studeerde geneeskunde in Amsterdam, waar hij in 1889 zijn artsexamen aflegde. Hij specialiseerde zich bij Dirk Van Haren Noman, de opvolger van Chanfleury van IJsselsteijn, in de dermatologie en venereologie en vestigde zich in Amsterdam. In 1896 werd hij toegelaten als privatdocent dermatologie en urologie aan de Gemeente Universiteit van Amsterdam. Twee jaar later werd hij benoemd tot buitengewoon hoogleraar huid- en geslachtsziekten en in 1918 tot gewoon hoogleraar. In november 1931 kreeg hij op verzoek eervol ontslag.

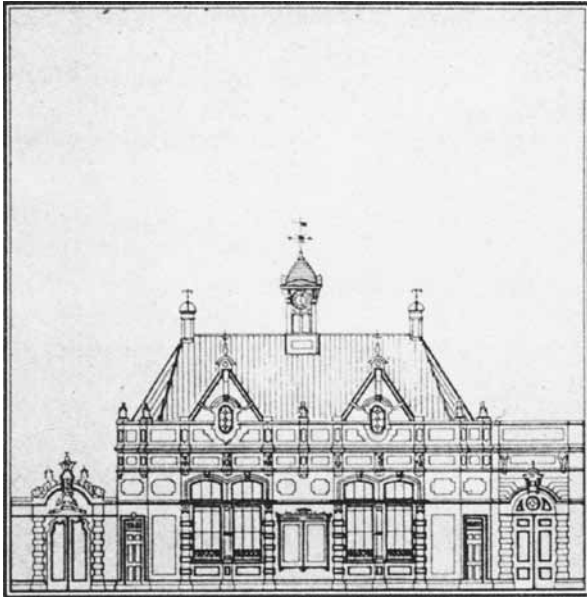
Het vak dermatologie werd rond 1900 nog niet als een volwaardig specialisme erkend. Zijn colleges 'onder de klok' (zie afbeelding op volgende pagina) waren slecht bezocht, zodat hij als regel de amanuensis vooruitstuurde om te kijken of er wel een student was komen opdagen. Prakken die toen student was, schreef later dat hij niet veel colleges had bijgewoond en ook het facultatieve coassistentschap aan zich voorbij had laten gaan.

Mendes da Costa speelde vanaf de oprichting in 1896 een prominente rol in de NVDV. Hij trad aan als secretaris van het bestuur en gaf een jaar later blijk van zijn schrijfkwaliteiten door samen met collega Van Praag het eerste deel van



het *Leerboek der Dermatologie* te schrijven, uitgegeven door De Erven F. Bohn te Haarlem. Het indelingsprincipe van dermatosen dat in de huidige leerboeken voor niet-dermatologen nog altijd een lastige zaak is, speelde ook Mendes da Costa parten. 'Het kan niet anders of dezelfde ziekte moet bij deze indeeling wel eens in verschillende groepen voorkomen', zo merkte hij op. Na deze *Algemene Dermatologie* uit 1897, deel 1, volgde in 1899 de *Bijzondere Dermatologie*, deel 2, eerste stuk en in 1903 deel 2, tweede stuk. Later schreef hij (zonder medeauteur Van Praag) het *Leerboek van de huidziekten en van hare behandeling* (1910) en het *Leerboek der venerische ziekten* (1914).

Opmerkelijk was de aandacht die Mendes da Costa in zijn leerboeken besteedde aan cosmetica. Onder cosmetica verstond hij de schoonheidsmiddelen van huid en mond. Over de eerste categorie schreef hij dat de aanwending van cosmetica om de huid fraaie eigenschappen te geven tot het gebied der kwakzalverij behoorde. De smet die aan dit woord kleefde, was niet gering. Naar aanleiding van de in 1897 overleden pastoor Sebastian Kneipp verscheen in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* een hoofdredactioneel com-



Bouwtekening van het Binnengasthuis waarin de geslachtsziekten werden behandeld. Het gebouw is sinds 1995 in gebruik als Amsterdamse Academische club (1875).

mentaar: 'Het getal der verknoeiden, van de kans op genezing beroofden is groot en elke geneeskundige kent zulke gevallen uit eigen ervaring. Wij behoeven dus niet te betreuren als met Pastor Kneipp's dood zijn 'systeem' wel den weg gaat van vele andere, die achtereenvolgens de kwakzalverij à la mode, de toevlucht der incurabelen zijn geweest.'

De exciterende middelen die de haargroei bevorderen, rekende Mendes da Costa wel tot de dermatologische uitrusting. Ook de middelen waarmee de haren gekleurd konden worden, schonk hij de nodige aandacht. Het niet ongevaarlijke zwavellood achtte hij de meest geschikte stof voor intensieve zwarting. Zilvernitraat leek hem minder gevaarlijk. Het behoefde geen betoog dat deze middelen alleen in handen van een ervaren dermatoloog konden worden toegepast. Voor die expertise heeft hij zich steeds beijverd. Het verhaal gaat dat elke student bij examen altijd drie gemakkelijke vragen kreeg te beantwoorden en dat er dan ook nooit iemand is gezakt. Toen een van de studenten hem vroeg waarom hij het niet wat moeilijker maakte, antwoordde Mendes da Costa met vooruitziende blik: 'als ik u drie iets moeilijkere vragen zou stellen, waarop u per ongeluk het antwoord weet, zou u zich kunnen verbeelden iets van het vak af te weten, en dat wil ik angstvallig voorkomen'.

15

1904 | De allergie 'van' Clemens von Pirquet

Clemens von Pirquet was niet alleen kinderarts, maar ook een gedreven Oostenrijkse wetenschapper. Hij werd geboren in 1874 te Herschstetten en groeide op in een rijk katholiek gezin. Tot teleurstelling van zijn gelovige ouders koos Clemens na een jaar theologie in Innsbruck en een jaar filosofie te Leuven voor een toekomstig bestaan als arts en studeerde medicijnen te Wenen, Königsberg en Graz. In 1900 behaalde hij zijn artsdiploma. Kort daarop werd hij assistent in de kinderkliniek te Wenen, die toen onder de leiding stond van Theodor Escherich. Op een medische carrière werd toen nog in de hogere Oostenrijkse ringen enigszins minachtend neergekeken. Misschien was zijn geldingsdrang dan ook een van de redenen dat hij zich tot een groot wetenschapper zou ontpoppen. Hij was een succesvol hoogleraar pediatrie van de Johns Hopkins Universiteit te Baltimore. Later volgde hij zijn opleider Theodor Escherich (ontdekker van de *Escherichia coli*) op als directeur van de universitaire kinderkliniek te Wenen.

Pirquet was door zijn onuitputtelijke zucht naar kennis een uitblinker in diverse vakgebieden. Hij heeft vooral faam gemaakt binnen de bacterio-



Von Pirquet met zijn patiënten in het tuberculosesanatorium op het dak van de kinderkliniek te Wenen.

logie en immunologie.

Een van zijn eerste onderzoeken deed hij samen met collega Bela Schick. Von Pirquet beschreef de zogeheten formaties van *toxic bodies*, veroorzaakt door interacties tussen antigenen en antilichamen. Op basis van deze studie en mede door zijn observaties van huidreacties op het koepokkenvaccin introduceerde hij in 1906 de term allergie. Het begrip allergie definieerde hij als een gewijzigde reactie van het lichaam op bepaalde stoffen in vergelijking met de reactie bij het eerste contact met dezelfde stoffen. Een soortgelijk fenomeen was een eeuw eerder al door Edward Jenner waargenomen. Ook Robert Koch, de ontdekker van de tuberkelbac-



De cutane tuberculinetest van Clemens von Pirquet.

terie, had iets dergelijks beschreven bij dieren die tuberculose hadden doorstaan en opnieuw met tuberkelbacteriën werden geïnoculeerd. Von Pirquet deed in 1906 soortgelijke proeven als Koch, alleen gebruikte hij tuberculine, een extract van de tuberkelbacteriën. Applicatie van tuberculine op een oppervlakkige huidlaesie leidde tot roodheid en zwelling bij mensen die eerder in contact waren geweest met de tuberkelbacteriën. Hiermee was in 1907 de cutane tuberculinetest een feit. Charles Mantoux ging verder met deze ontdekking wat leidde tot de welbekende test die tot op de dag van vandaag wordt toegepast.

Pirquet gaf ook het begrip anafylaxie zijn klinische betekenis. Charles Richet en Paul Portier hadden die term enkele jaren eerder geïntroduceerd. In 1901 hadden zij zeeanemonengif verzameld dat

zij aan honden toedienden. Bij de dieren die de intraveneuze toediening overleefden, werd de proefneming enkele weken later herhaald. Het bleek dat de dodelijke dosis voor dieren die voor de tweede maal zeeanemonengif kregen, veel lager lag dan voor dieren die voor de eerste keer aan dit gif werden blootgesteld. Bovendien gingen ze veel sneller dood. Hier was geen sprake van fylaxie ('beschermd zijn'), maar van anafylaxie ('het tegendeel van bescherming').

Ondanks zijn succes was Von Pirquet niet gelukkig. In 1929, op 55-jarige leeftijd, maakte hij samen met zijn vrouw een einde aan het leven door inname van cyanide. Naar de reden wordt nog altijd gespeculeerd.



Positieve mantouxreactie, links op Mycobacterium tuberculosis en rechts op Mycobacterium avis.

16

1907 Infecties met Chlamydia trachomatis

De chlamydia-infectie voert thans de top-tien lijst van de soa's aan (zie afbeelding hiernaast). In 1907 zag *Chlamydia trachomatis* (CT) het microscopisch levenslicht. Of liever gezegd: cytoplasmatische insluitlichaampjes als gevolg van een CT-infectie werden toen voor het eerst onder de microscoop gezien. Hetzelfde jaar stond in het teken van de venereologie. De Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst verzocht de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) een tweetal leden af te vaardigen naar een commissie die moest onderzoeken welke maatregelen men het beste kon nemen tegen syfilis en gonorrhoe. De dermatologen Schoonheid en Wijn traden tot deze commissie toe namens de NVDV.

Over syfilis waren in de jaren daarvoor al enkele belangrijke ontdekkingen gedaan en over gonorrhoe was inmiddels ook het nodige bekend. Emil Noeggerath wees tijdens de oprichtingsvergadering van de American Gynaecological Society in 1872 erop dat 90% van alle kinderloze getrouwde vrouwen een echtgenoot had die voor of tijdens hun huwelijk gonorrhoe had doorgemaakt. De verwekker van go-

norroe was toen nog niet bekend, maar die vinding liet niet lang meer op zich wachten. De gonokok



Poster van Stichting soa-bestrijding, Projectgroep Publiekscampagne AIDS. Poster hangt in het UMCU op de soa-poli.

was een van de eerste bacteriën die onder de microscoop werden gezien. In 1879 gelukte het Albert Neisser deze micrococcus, zoals hij hem noemde, zichtbaar te maken in gekleurde urethrale en cervicale uitstrijkpreparaten. Hij was ook degene die de gonokok als eerste aantoonde in de pussende afscheiding van baby's met neonatale conjunctivitis (blenorroe). Meer en meer kreeg men inzicht in de horizontale en verticale transmissieroutes van seksueel overdraagbare aandoeningen.

Dat gold ook voor CT-infecties. In 1907 hadden Ludwig Halberstaedter en Stanislaus von Prowazek in conjunctivaschraapsel van orang-oetangs die met trachoommateriaal waren geïnoculeerd, cytoplasmatische insluitlichaampjes ontdekt die zij aanvankelijk voor protozoa hielden. Karl Lindner vond vier jaar later dezelfde insluitels in materiaal van de conjunctiva van pasgeborenen met wat hij 'Einschlussblenorrhoea' noemde, en in materiaal van urethra en cervix van vaders en moeders van geïnfecteerde kinderen. Hij wees op de seksuele overdraagbaarheid van het micro-organisme, maar zijn bevindingen gingen verloren in de vaart der volkeren van de twee wereldoorlogen. Het duurde meer dan een halve eeuw voordat de betekenis van CT opnieuw doordrong tot de medische gemeenschap. Pas in 1956 was men in staat CT in vitro te kweken op bebroede kippeneieren. Deze techniek maakte in 1965 plaats voor celkweken, die het een stuk gemakkelijker maakten gericht onderzoek te doen naar CT-infecties. Het bleek een intracellulair levende gramnegatieve bacterie te zijn. De bacteriën hebben een diameter van slechts 0,2 microme-

ter waardoor zij lichtmicroscopisch niet goed zijn waar te nemen. De serotypen D tot en met L zijn seksueel overdraagbaar. De serotypen A, B, Ba en C zijn verantwoordelijk voor trachoom. Tot in de jaren vijftig van de twintigste eeuw kwam trachoom ook in Nederland voor. Zo publiceerde Heijermans, tussen de Eerste en Tweede Wereldoorlog directeur van de Amsterdamse GG&GD, in dagbladen over allerlei onderwerpen, waaronder het trachoomprobleem in Amsterdam.

Behalve door celkweek zijn chlamydiabacteriën ook aan te tonen door middel van EIA/ELISA en DNA-hybridisatie, maar deze technieken zijn minder sensitief dan de in 1983 door Mullis beschreven PCR-techniek (polymerasekettingreactie) en worden daarom in Nederland weinig gebruikt. De meeste gangbare test is tegenwoordig de PCR. Hiervoor kan men uitstrijk materiaal gebruiken, maar ook urine. Hierdoor is de diagnostiek de laatste jaren aanzienlijk vereenvoudigd. CT is nog altijd onverminderd gevoelig voor azithromycine, tetracyclinen en andere antibiotica. Je zou mogen verwachten dat deze infectie eerder wordt opgespoord en behandeld dan nu het geval is. Het probleem bij screeningsprogramma's is echter het feit dat zowel bij vrouwen als mannen een groot deel van de CT-infecties asymptomatisch is.

Opmerkelijk is het recentelijk beschreven klinisch beeld van een colitis veroorzaakt door serovar L1-, L2- of L3-stammen, die bekend zijn als de verwekkers van lymfgranuloma venereum.

17

1917 | Retourmechanismen in het veneuze stelsel

Het *ulcus cruris* is een al eeuwenoud probleem in de geneeskunde. Beenzweren (*ulcus* = wond, zweer; *crus* = (onder)been) worden al beschreven in het oude Egypte. Compressietherapie voor veneuze ziekten wordt genoemd in het Oude Testament en ook Hippocrates heeft compressieve verbanden gebruikt voor *ulcera*.

Het *ulcus cruris venosum* is een symptoom van chronische veneuze insufficiëntie (CVI). Een insufficiënt veneus systeem wordt gezien als het onontkoombaar resultaat van het

feit dat de mens drie miljoen jaar geleden rechtop is gaan lopen.

Al eeuwen lang wordt de aanwezigheid van bloedvaten in het menselijk lichaam beschreven. De pathofysiologie achter het *ulcus cruris venosum* en CVI heeft zich pas duidelijk kunnen ontwikkelen nadat William Harvey in 1628 de



*Lokale behandeling van *ulcus cruris* onder Middeleeuwse omstandigheden.*



Bloedvat met erythrocyten die neigen tot trombusvorming.

werking van het vaatstelsel had beschreven in zijn boek *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*. De essentiële aanwezigheid en functie van de capillairen hierin werd een aantal jaren later beschreven door Marcello Malpighi.

Door abnormale reflux in de venen decompenseert de capaciteit van retourmechanismen in het veneuze stelsel. De oorzaak van veneuze reflux wordt vaak gevonden in primaire varices of secundair aan een veneuze trombose (zie bovenstaand figuur).

Homans was in 1917 de eerste die veronderstelde dat stase van het veneuze bloed bij patiënten met een posttrombotisch syndroom zorgt voor anoxie met een *ulcus cruris* als gevolg. Dat de ontstane verhoogde druk leidt tot verhoogde intracapillaire druk werd vastgesteld door Eugene Landis in 1930.

Doordat bij toegenomen reflux het bloed onvoldoende weggepompt kan worden, treedt er veneuze hypertensie op met een scala aan afwijkingen. Klinisch werden deze afwijkingen beschreven door Widmer in 1967 en ingedeeld in drie stadia, waarbij het optreden van oedeem als eerste klinische afwijking wordt beschouwd en het *ulcus cruris venosum* als eindstadium. Andere veel voorkomende kenmerken passend bij CVI zijn: hyperpigmentatie, dermatoliposclerose en *atrophie blanche*. In de huidige tijd wordt de internationale CEAP-classificatie gebruikt, die meer nauwkeurig catalogiseert (CEAP staat voor *Clinical, Etiological, Anatomical en Pathophysiological*).

De gevolgen van langdurig veneuze reflux zijn niet alleen zichtbaar in de huid, maar ook terug te vinden in de microcirculatie. Verandering in de vorm van capillairen, waargenomen met de capillairmicroscop, werd in 1982 beschreven door Fagrell. Deze vormverandering is mede oorzaak van een veranderde flow en het optreden van microtrombi. Burnand en Browse zagen in dezelfde

tijd veranderingen in de permeabiliteit van de capillairen, met cuffvorming om de vaten, welke een rol spelen bij CVI. Adhesie van witte bloedcellen, de zogeheten *white cell trapping*, speelt volgens Coleridge Smith een etiologische rol, alsmede ook de later door Vincent Falanga beschreven groeifactortrapping. Recenter is er meer aandacht voor de rol van vrije radicalen. Waarschijnlijk is er sprake van een meer dynamisch multicausaal model, waarbij naast bovengenoemde factoren ook de aanwezigheid van metalloproteïnasen die duiden op collageendegradatie, een rol speelt.



Een klassieke varix boven de knie, doorlopend naar de kuit.

Behandeling van het *ulcus cruris* en CVI is aan de ene kant gericht op het aanpakken van het insufficiënte oppervlakkige veneuze systeem en aan de andere kant op compensatie van het insufficiënte diepe systeem door middel van compressietherapie. Omdat veneuze klepchirurgie nog niet geschikt is voor routinematig gebruik, zal compressietherapie een belangrijk onderdeel blijven vormen van de behandeling van chronische veneuze insufficiëntie en het *ulcus cruris*.

1925 | Psora leprosa

Psoriasis werd al in het Oude Testament beschreven als een mysterieuze en ontsierende huidziekte onder de term 'tzaraat'. Hippocrates (460-377 v.Chr.) was een van de eersten die een groep droge, schilferende huidziekten beschreef onder de noemer 'lopoi'. Deze groep omvatte meerdere ziekten, waaronder psoriasis, lepra en andere inflammatoire huidziekten. Psoriasis is dan ook vaak aangezien voor met lepra (van 'lopos', epidermis en 'lepo', desquamatie), wat in vroegere tijden dramatische consequenties had voor mensen die aan deze 'melaatsheid' leden. In de middeleeuwen werden lepralijders uit de maatschappij verbannen om besmetting van gezonden te voorkomen. Met een klepper ('klikspaan') dienden zij hun komst aan te kondigen, zodat anderen tijdig opzij konden gaan. Melaatsen voorzagen in hun onderhoud met bedelen, en verbleven tot aan hun dood in leprozerieën.

Volgens historici is de eerste klinische beschrijving van psoriasis te vinden in de geschriften van de Romeinse schrijver Aulus Cornelius Celsus (circa 25 v.C.-50 n.Chr.). Deze beschreef een rode, schilferende huidziekte als een variant van impetigo. Zeshonderd jaar na Hippocrates gebruikte Claudius Galen (133-200 n.Chr.) voor het eerst de term 'psora' (jeuk) voor een jeukende, schilferende huidziekte van de oogleden en het scrotum.

Zijn beschrijving komt echter nauwelijks overeen met het ziektebeeld psoriasis zoals we dat nu kennen, en had waarschijnlijk betrekking op seborroïsch eczeem.

Pas in het begin van de 19e eeuw stelde de Engelse dermatoloog Robert Willan dat psoriasis een specifieke klinische entiteit was, anders dan lepra. Willan identificeerde twee categorieën: leprosa graecorum (lepra vulgaris, lepra Willani), de schilferende, discoïde vorm, en psora leprosa, de eruptieve vorm. Hiermee bleef de verwarrende semantiek bestaan. Pas in 1841 gebruikte de Weense dermatoloog Fer-



Psoriasis diffusa.

dinand von Hebra, na bestudering van Willans geschriften, voor het eerst de term psoriasis voor het ziektebeeld in zijn huidige vorm.

In de jaren daarna verbonden verschillende personen hun naam voorgoed aan het ziektebeeld psoriasis. Heinrich Auspitz, een van de studenten van Von Hebra, beschreef als eerste het ontstaan van puntbloedingen na de verwijdering van psoriasis-schilfers, nu bekend als het teken van Auspitz. In 1872 gaf de befaamde dermatoloog Heinrich Köbner zijn naam aan het verschijnsel dat psoriasisplaques ontstaan op plaatsen waar klinisch onaangedane huid beschadigd raakt.

Gedurende meer dan honderd jaar was er slechts een beperkt arsenaal aan therapieën voor psoriasis beschikbaar. De meeste van deze behandelingen kwamen op empirische gronden tot stand. Veel therapieën, zoals arsenicum, kwik en röntgenstraling worden vanwege hun dubieuze effectiviteit of ernstige toxiciteit inmiddels al lang niet meer ingezet. Andere decennia oude behandelingen, zoals (zon)licht, salicylzuur en koolteer, worden nog altijd gebruikt in de huidige praktijk. In 1925 rapporteerde William Goeckerman een gunstig effect van een combinatiebehandeling van koolteer en UVB. Ingram was de eerste die in de jaren vijftig van de vorige eeuw een dagbehandelingscentrum opzette waar psoriasispatiënten behandeld werden met een teerbad, gevolgd door UVB en ditranolpasta.

Een revolutionaire doorbraak in de behandeling van verscheidene ziekten was de ontdekking van

cortison, waarvoor Philip Showalter Hench, Edward Calvin Kendall en Kadeus Reichstein in 1950 de Nobelprijs voor de geneeskunde wonnen. Twee jaar nadien kwam het eerste topicale corticosteroïd hydrocortison beschikbaar. Methotrexaat, PUVA en retinoïden werden in de jaren zeventig en tachtig officieel als psoriasis therapieën geregistreerd.

Lang werd gedacht dat psoriasis enkel een probleem was van epidermale proliferatie. Dit veranderde in 1979 drastisch door de observatie van Mueller en Herrmann dat het gebruik van ciclosporine, een T-celremmer, resulteerde in een opmerkelijke verbetering van psoriasis. De komst, meer dan tien jaar later, van de biotechnologisch vervaardigde biologicals is direct gerelateerd aan de rol die T-cellen spelen in de pathogenese van psoriasis.

De laatste jaren is er toenemend aandacht voor de rol van het immuunsysteem in de pathogenese van psoriasis en vindt er meer en meer een verschuiving plaats van empirisch naar translationeel onderzoek. Ten gevolge hiervan werden er tussen 2005 en 2010 in Nederland meerdere biologicals voor de behandeling van psoriasis geregistreerd. In 2010 zaten er bovendien enkele tientallen nieuwe middelen in de onderzoekspijp.

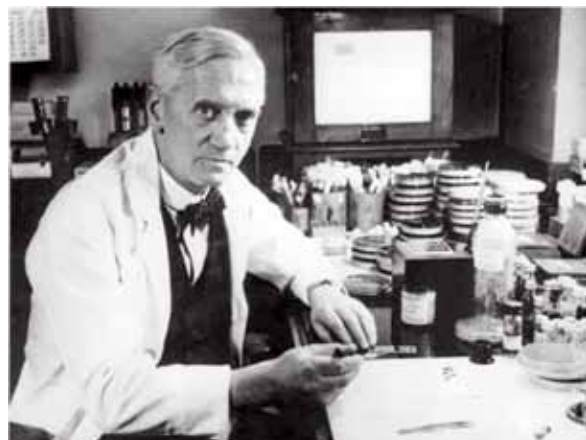


'Lepros vulgaris'.

1928 | Penicilline(allergie)

De ontdekking van penicilline door Alexander Fleming is voor de dermatologie van niet geringe betekenis geweest. In zijn *Proeve ener bepaling van het spelelement der natuur* beschreef Hui-zinga de homo ludens, de mens die telkens weer nieuwe dingen uitprobeert en zich zo spelen-derwijs ontwikkelt. Een onbedoelde ontdekking wordt vaak niet als zodanig herkend en raakt dan weer snel in vergetelheid. En wordt zij herkend, dan wordt zij meestal niet als zodanig erkend en ontstaat er een discussie over de mate waarin de ontdekker bedoeld of onbedoeld zocht. Dat gaat ten koste van de postume erkenning. Er zijn ook tussenvormen. Je zoekt gericht naar iets, maar vindt iets anders. Dat staat bekend als 'serendipiteit'. Zoals de vondst van een schone deerne in een hooiberg, terwijl de boer op zoek was naar een kip. Er zijn vele serendipisten geweest, zoals Edward Jenner, die de vaccinatie introduceerde of Christopher Columbus die een zeezijderoute zocht en daarbij op Amerika stuitte. Alexander Fleming behoort ook tot die categorie.

Fleming wilde eerst chirurg worden, maar kwam door toeval in het laboratorium terecht en werd een gedreven onderzoeker van infectieziekten, op zoek naar geschikte stoffen voor wondbehandeling. Hij was de eerste Britse onderzoeker die met het anti-



Alexander Fleming in zijn laboratorium.

syfilismiddel Salvarsan werkte. In zijn laboratorium kweekte hij stafylokokken op petrischalen. Op een dag in 1928, na terugkomst van vakantie, ontdekte hij dat een van zijn bacteriekweken was verontreinigd. Hij was vergeten zijn petrischalen te reinigen voordat hij met vakantie ging. De schalen bevatten een blauwgroene penseelschimmel die uit het laboratorium van zijn bovenbuurman was komen overwaaien. Rond die schimmel was een bacterievrije, heldere zone. Hij realiseerde zich meteen dat hij iets bijzonders had ontdekt. 'Ik was voldoende geïnteresseerd in de antibacteriële stof, door de schimmel geproduceerd, om het onderwerp verder te onderzoeken', schreef hij later. Fleming publiceerde zijn bevindingen het jaar daarop in de



Positieve huidpriktest op penicilline.



Positieve plakproef op penicillinederivaten.

British Journal of Experimental Pathology. De stof die de schimmel (*Penicillium notatum*) uitscheidde, noemde hij 'penicilline'. Fleming ontdekte dat niet alleen stafylokokken, maar ook gonokokken en spirochetten gevoelig waren voor de genoemde stof. Zijn artikelen kregen niet direct de erkenning die zij verdienden. Pas een kleine tien jaar later, aan de vooravond van de Tweede Wereldoorlog, ontstond belangstelling voor zijn werk. De grote verliezen van soldaten aan infecties tijdens de Eerste Wereldoorlog had de Engelse regering doen inzien dat de bestrijding van bacteriën een prioriteit vormde. Penicilline werd herontdekt. Tijdens de Tweede Wereldoorlog werd op verschillende plaatsen op grote schaal aan de productie van penicilline gewerkt. Aan het eind van de oorlog was er voldoende penicilline voorhanden om hiermee de geallieerde soldaten te behandelen. Fleming kreeg voor zijn werk in 1945 samen met Howard Florey en Ernst Boris Chain de Nobelprijs voor de geneeskunde. Penicilline begon een zegetocht over de aarde, maar al spoedig bleek dat het geen factotum was. Een van

de eerste micro-organismen die minder gevoelig werd voor penicilline, was de gonokok. Dertig jaar later waren er al gonokokken die volledig resistent waren. Maar de verwekker van syfilis is nog een van de weinige microben waartegen penicilline onverminderd werkzaam is.

Penicilline is een levensreddend middel, maar de medaille heeft ook een keerzijde. Het is een stofje waar mensen allergisch op kunnen reageren. Zo een allergische reactie komt bovendien vrij veel voor. Penicilline kan allerlei huidreacties veroorzaken, waarbij totaal verschillende mechanismen een rol spelen (zie bovenstaande figuren), maar meestal is het een vlekkelig exantheem. Soms treedt een anafylactische reactie op, die levensbedreigend kan zijn. Mensen die allergisch zijn voor penicilline mogen dit middel in principe niet krijgen, maar indien toediening toch noodzakelijk is kan desensibilisatie worden toegepast, dat wil zeggen dat onder speciale voorzorgsmaatregelen de penicillinedosis geleidelijk aan wordt opgevoerd.

1928 | Zon en gezondheid

Al het leven op aarde is direct of indirect afhankelijk van de zon. In veel oude culturen was men zich zeer bewust van de zon. De zon of de zonnegod speelde een belangrijke rol. Bekende voorbeelden zijn de zonnegod Ra van de oude Egyptenaren, de god Inti van de Inca's, en de god Helios uit de Griekse mythologie. Helios wordt afgebeeld in een stralende zonnewagen met vlammensnuivende paarden. Ook nu is er nog steeds een levende zonnecultus blijkens de talloze zonnereizen en het bestaan van zonnebankcentra.

Dat zonlicht voor de menselijke gezondheid van belang is, werd in het begin van de twintigste eeuw ook wetenschappelijk vastgesteld. In de negentiende eeuw was een bleke huid het schoonheidsideaal. Men meed de zon zo veel mogelijk, waardoor veel mensen leden aan de gevolgen van vitamine D-gebrek, vooral rachitis. In 1919 ontdekte Kurt Huldschinsky dat deze ziekte met behulp van zonlicht kon worden genezen.

Mogelijk mede door deze ontdekking veranderde in de twintigste eeuw de mode. Buitenactiviteiten zoals fietsen, tennissen en strandbezoek werden geliefde vrijetijdsbestedingen. Een gebruide huid werd nu door alle lagen van de bevolking gezien als een teken van gezondheid. Het is niet verwon-



Effectieve zonbescherming door Deense boerenmeiden.

derlijk dat in die tijd de nadelige effecten van zonlicht ontdekt werden. In 1896 schreef Paul Gerson Unna over verouderingsverschijnselen van de huid



Door zon beschenen wasmodel van het gelaat met in geel de meer beschaduwde plaatsen.

en over huidkanker bij zeelieden. Hij nam aan dat langdurige blootstelling aan de elementen, waaronder de zon, daar de oorzaak van was.

Men ontdekte dat de werking van zonlicht grotendeels moest worden toegeschreven aan een niet-zichtbare component van zonlicht, de ultraviolette straling en experimenteerde met smersels ter bescherming van de huid tegen zonlicht, in de veronderstelling dat er kleurloze stoffen waren die dit licht absorbeerden, zoals kininepreparaten van Hammer in 1891 en de cumarineachtige stoffen die Unna in 1911 uit kastanjes isoleerde. Twee jaar later kwamen die middelen als zalf op de markt onder de namen zeozon en ultrazeozon.

Tegenwoordig zijn er zeer effectieve zonnebrandcrèmes. Desondanks worden dermatologen geconfronteerd met een gestaag groeiende stroom patiënten met alle vormen van huidkanker: basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en melanoom.

In de jaren negentig van de vorige eeuw startte het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) met steun van de Gezondheidsraad de campagne 'Kijk uit voor je huid' (met als slogan 'Smeer 'm op tijd'). Daarmee wilde men het publiek overtuigen van de schadelijke werking van zonlicht. In zijn campagne sprak het KWF vooral kinderen aan met het advies de zon tussen 11.00 en 15.00 uur te mijden, want 'te veel zon voor het vijftiende levensjaar vergroot de kans om later huidkanker te krijgen.'

De laatste tijd lijkt er weer een revival te ontstaan van aandacht voor de positieve effecten van zonlicht. Vitamine D-gebrek komt weer vaker voor, een deel van de 'depressie-epidemie' wordt wel toegeschreven aan een gebrek aan (zon)licht. Een signaleringsrapport van het KWF uit 2010 vermeldt dat 'de resultaten van wetenschappelijk onderzoek onder groepen mensen en onderzoek in het laboratorium indicaties geven dat het optreden van en de sterfte aan diverse vormen van kanker anders dan huidkanker door zonblootstelling wordt tegengegaan'. Het KWF adviseert daarom de zomerzon niet volledig te mijden. 'Geregelde blootstelling aan de zon van hoofd, armen en onderarmen door mensen in Nederland met een blanke huid gedurende vijftien tot dertig minuten rond het middaguur is een goede zaak.'

Iedereen is het erover eens dat te weinig en te veel zon niet gezond is. Waar het optimum aan zonblootstelling ligt, is vooralsnog onderwerp van een boeiende discussie. Zo blijft de zon de mensheid bezighouden.

21

1929 | De links-rechtsmethode van Siemens



Aan het begin van de 20e eeuw waren er wel al zo'n dertig dermatologen als zodanig in Nederland werkzaam, maar de erkenning als eigenstandig specialisme was nog niet overal, met name in chirurgische kringen, geaccepteerd. Die erkenning kwam er uiteindelijk wel en werd weerspiegeld door de instelling van meerdere leerstoelen, eerst in Utrecht (1919), daarna in Groningen (1924) in ten slotte in Leiden (1929). De benoemde dermatologen schreven allen hun eigen boeken (Johan Willem van

der Valk: *Leidraad bij de verpleging van huid- en geslachtsziekten* in 1924; Theodorus Marius van Leeuwen: *Dermatologische diagnostiek* in 1927 en Hermann Werner Siemens: *Algemene Dermatologie; diagnostiek en therapie* in 1949). Zij stichtten ieder 'een eigen school', waarin zij met een schuin oog naar Plenck en elkaar een vaak eenzame worsteling met de nosologische principes van het vak aangingen. Hoe anders is dat in deze tijd van consensusvorming, inter-universitaire samenwerking en breedgedragen landelijke richtlijnen?

Siemens werd in 1891 geboren in het Duitse Berlin-Charlottenburg en kreeg zijn dermatologische opleiding bij Joseph Jadassohn in Breslau en bij Leo von Zumbusch in München. Niet de eersten de besten. De eenzaamheid van de Nederlandse hoogleraren dermatologie van het eerste uur gaat geheel op voor Siemens. Hij had in Leiden slechts één assistent en deed al het onderzoek zelf. Hij had geen behoefte aan basiswetenschappers, basofielen zoals hij ze noemde. Hij had lak aan bureaucratie en moest niets hebben van het nationaal-socialisme. In 1942 nam hij deel aan het verzet van de Leidse universiteit en werd hij korte tijd gegijzeld in Sint Michielsgestel.

Siemens begon zijn leerboek met de klassieke morfologie, gebaseerd op de indeling van de Oostenrijker Josef Plenck, die bekoord door de botanische rijkdom van de dermatologie, in navolging van Carl Linnaeus, aan het einde van de 18e eeuw veertien klassen onderscheidde op basis van primaire efflorescenties. De bezwaren van een dergelijke classificatie is dat men aandoeningen, zoals acne vulgaris, psoriasis pustulosa, tinea pedis en Pseudomonas folliculitis, die niets meer met elkaar gemeen hebben dan uiterlijke gelijkens, bij elkaar groepeerd.

Siemens wijdde in zijn boek (zie afbeelding hieronder) een apart hoofdstuk aan het empirische karakter van de dermatologische therapie. Zo schreef hij hoe moeilijk het is om het effect van een nieuw therapeuticum te beoordelen. 'Slechts zelden is hun werking zo frappant, als dit bijvoorbeeld bij het salvarsan of de sulphonamiden het geval is. Dan echter kan ons de beoordeling voor alles vergemakkelijkt worden, doordat wij de betrouwbaarheid van de auteur kennen, die het middel aanbeveelt.' Siemens was zich als geen ander bewust van het gevaar dat hierin schuilde en waarschuwde voor de fouten die veel



Het leerboek van prof. Siemens over de dermatologische diagnostiek en therapie.

onderzoekers pleegden te maken. Hij noemde er drie: de fout van het kleine getal, de onbewuste selectie van positieve gevallen en fouten verbonden aan de omstandigheden waaronder de observatie verloopt. In dat licht is wellicht ook zijn belangstelling te verklaren voor de door hem geïntroduceerde links-rechts-vergelijkingen bij gecontroleerd klinisch geneesmiddelenonderzoek. Met deze links-rechtsvergelijkingen was hij een van de eersten die experimenteel onderzoek in de kliniek propageerde op een manier die thans nog gebruikelijk is. Siemens kende nog niet de begrippen randomisering en blinding, maar hij was zich wel bewust van de vertekening in resultaten van vergelijkend onderzoek als de controlearm letterlijk en figuurlijk niet overeenkwam met de therapiearm wat betreft natuurlijk beloop (prognose) en therapiegevoeligheid. Achteraf gezien was hij misschien wel een van de eerste klinisch epidemiologen van Nederland. Zijn boek werd in 1952 in het Duits en in 1962 in het Engels vertaald.

Toen Siemens na de Tweede Wereldoorlog als vicevoorzitter van de NVDV volgens traditie de aangewezen persoon was om voorzitter te worden, ontstond een pijnlijke situatie. Siemens zag niet in dat hij zo kort na de oorlog met zijn sterke Duitse tongval moeilijk de NVDV naar buiten kon vertegenwoordigen. Uit protest wilde hij aanvankelijk de NVDV niet meer in de Leidse kliniek ontvangen. Het probleem loste zich na verloop van tijd vanzelf op. Siemens werd in 1960 voorzitter en later erelid.

1933 | Dermato-oncologie

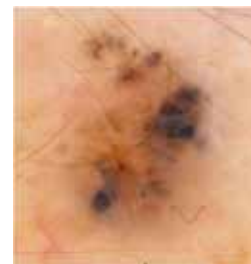
De geschiedenis van de dermato-oncologie is niet goed gedocumenteerd, maar de huidcarcinomen komen blijkbaar al lange tijd voor. Bij 2400 jaar oude mummies gevonden in Peru is huidkanker vastgesteld. Melanomahuidkanker is voor het eerst beschreven in 1804 door de Franse arts René Laennec, waarbij ook de naam 'melanoom' voor het eerst is gebruikt. Enige tijd hiervoor werden al operaties uitgevoerd op patiënten met huidkanker, onder anderen door de Schotse anatoom en chirurg John Hunter in 1787. Er was toen nog niet bekend wat de precieze aard van de afwijking was, en de naam *cancerous fungous excrescence* werd gebruikt. Opmerkelijk genoeg werd het excisiepreparaat bewaard en opnieuw onderzocht in 1968, waarbij het bleek te gaan om een melanoom.

Op zondag 30 april 1933 hield de Amsterdamse chirurg Willem Frederik Wassink in het Antoni van Leeuwenhoek-huis aan de Sarphatistraat een lezing over huidkanker. Hij gaf een overzicht van de verdeling over het lichaam van 37 gevallen van een maligne melanocytoblastoom, zoals het melanoom toen nog heette. Of zijn voordracht aanleiding was voor de Specialisten Registratie Commissie om het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie dat jaar advies te vragen over de wense-

lijke duur van de opleiding tot huidarts, alsmede andere te stellen eisen, is niet waarschijnlijk, wel maakte zijn voordracht duidelijk dat artsen zich niet zo maar dermatoloog konden noemen. In die tijd werd een opleidingsduur van drie jaar wenselijk geacht.

In 1949 werd in overleg met de SRC een vierjarig assistentschap ingesteld. Tegenwoordig duurt de opleiding vijf jaar. Net als de interne geneeskunde, de chirurgie en de gynaecologie heeft de dermatologie zich verder gedifferentieerd, onder andere in fotodermatologie, allergologie, flebologie, proctologie, venereologie, kinderdermatologie, dermatochirurgie en dermato-oncologie.

Als kenner van de tumorbiologie en een veelvoud aan behandelingsmodaliteiten, is de dermatoloog bij uitstek de orgaanspecialist rond het thema dermato-oncologie, juist vanwege de mogelijkheden tot snel diagnosticeren en behandelen. Deze snelheid is essentieel in de prognose van potentieel metastaserende huidtumoren als melanomen en plaveiselcelcarcinomen. Binnen de dermato-onco-



Dermatoscopie van een melanoom.

logie zijn vele nieuwe behandelingsmogelijkheden ontwikkeld. Was er voorheen sprake van specifieke destructie van de tumor, momenteel worden steeds vaker tumorspecifieke therapieën ingezet, waaronder fotodynamische therapie of lokale immunotherapie met bijvoorbeeld imiquimod. Bovendien heeft de afgelopen jaren de mohschirurgie een solide plaats gekregen in de behandeling van huidkanker. Het aantal geregistreerde mohschirurgen is toegenomen, evenals het aantal centra waar deze techniek beschikbaar is. Het grote voordeel van mohschirurgie is de mogelijkheid tot weefselparende operatieve behandeling door directe histologische controle, vooral van belang voor anatomische gebieden waar het omliggende weefsel weinig extra ruimte biedt voor excisie.

Ook recente ontwikkelingen op het gebied van gemetastaseerde melanomen bieden hoop voor de toekomst. Waar de dermatologen en oncologen jarenlang met hun rug tegen de muur stonden bij gemetastaseerd melanoom, blijken de nieuwe immunotherapieën zoals Ipilimumab (antihumaan CTLA-4-antilichaam) en BRAF-remmers nieuwe mogelijkheden te bieden bij deze categorie patiënten.

De NVDV streeft ernaar dat uiteindelijk 80% van de dermatologische zorg is ingebed in richtlijnen. Wat betreft de dermato-oncologie zijn er al richtlijnen voorhanden voor het melanoom, het basaalcelcarcinoom en sinds 2010 ook voor het plaveiselcelcarcinoom en actinische keratosen. Alle richtlijnen zijn multidisciplinair en dus opgesteld in samenwerking



Vergevorderd stadium van huidkanker.

met alle andere betrokken beroepsgroepen, zoals de (plastisch) chirurgen, kno-artsen, kaakchirurgen, urologen, gynaecologen, oncologen, radiotherapeuten, radiologen, pathologen, psychologen en verpleegkundigen en niet in de laatste plaats patiënten.

Ook op het gebied van preventie van huidkanker is de NVDV actief, waarbij het belang van voorlichting over zonprotectie vooropstaat, sinds Henry Oliver Lancaster voor het eerst de relatie tussen huidkanker en zonexpositie beschreef. Ook de zombank wordt sinds 2009 door de WHO als carcinogeen beschouwd. De komende jaren staat ons een enorme toename van de incidentie van huidkanker te wachten, enerzijds door de vergrijzing, anderzijds door toegenomen reis- (en dus zon-) gedrag. In de spreekkamer van de dermatoloog is dus naast behandeling van huidkanker ook een grote rol weggelegd voor preventie.

1936 | Rosacea

Rosacea is een frequent voorkomende chronische aandoening bij overwegend volwassenen met een licht huidtype. Bij een groot aantal rosacea-patiënten zijn ook de ogen aangedaan. Ooit werd rosacea gezien als een variant van acne vulgaris en werd gesproken van acne rosacea, maar dat concept is verlaten. De voortdurende roodheid, de papels en pustels in met name het gelaat zorgen voor een laag gevoel van eigenwaarde, onzekerheid, schaamte en kunnen leiden tot depressie. De aandoening is niet te genezen en therapie berust voornamelijk op onderdrukken van symptomen. Afhankelijk van de klachten en verschijnselen zijn er vele lokale, orale, chirurgische of flitslamp/laserbehandelingen mogelijk. Daarnaast wordt vaak geadviseerd allerlei factoren te vermijden die mogelijk verband houden met de pathogenese van rosacea. Maar is dat terecht?

Een parasitaire oorzaak is door verschillende onderzoekers verondersteld, maar nooit bewezen. De eerste onderzoekingen, waarvan de resultaten wezen op een pathogenetische rol van *Demodex folliculorum* bij het ontstaan van rosacea, dateren uit de beginjaren dertig van de vorige eeuw. Waar Yap I Sian, die in 1936 in Amsterdam promoveerde op een onderzoek bij acne vulgaris en



Forse vorm van rosacea.

verwante aandoeningen, niet in slaagde, lukte dat Helmke wel. Hij wist de mijt microscopisch aan te tonen. Helmke publiceerde zijn gegevens in de *Dermatologische Wochenschrift* van 1936. Hij onderzocht 150 personen, van wie er 105 aan een

huidziekte leden, 34 gonorrhoe hadden en elf volledig gezond waren. Bij zeven van de acht rosacea-patiënten vond Helmke talrijke demodexmijten, maar hij vond ze ook in groten getale bij mensen met andere aandoeningen, zij het iets minder vaak. Helmke concludeerde dat *Demodex* een veel voorkomende mijt in de huid is en niet als verwekker van rosacea in aanmerking komt. Gedurende vele jaren ontbrak de follikelmijt in dermatologische leerboeken, maar de laatste decennia keerde hij weer terug. Willem van Vloten schreef in het Nederlandse leerboek *Dermatologie en Venereologie* van 1996 dat het vóórkomen van de para-



Rhinophyma: bijzondere vorm van rosacea.

siet *Demodex folliculorum* in de follikel wijst op een infectieuze oorzaak. De laatste jaren is daar meer steun voor gekomen door de ontdekking dat *Bacillus oleronius*, afkomstig van demodexmijten, een inflammatoire respons op gang brengt. Toch is nog steeds niet duidelijk of *Demodex* pathogeen is of gewoon een commensaal in de voor rosacea gevoelige huid.

Daarnaast is in het verleden ook veelvuldig onderzoek gedaan naar de betekenis van voeding en andere triggers. Ook hiervoor was 1936 een sleuteljaar. Stephan publiceerde toen in de *Dermatologische Wochenschrift* hoe hij in één jaar tijd zestien patiënten met rosacea succesvol had behandeld met een keukenzoutvrij dieet, maar dit onderzoek voldoet niet aan de eisen die wij nu aan een *clinical trial* stellen. Nadien is er nog van alles gepostuleerd, maar van geen enkel voedingsmiddel is aangetoond dat rosacea hierdoor verergert. Ten slotte zijn er enkele studies waaruit naar voren kwam dat rosaceapatiënten vaker een infectie met *Helicobacter pylori* hebben, maar er zijn ook studies die deze resultaten niet bevestigen.

Zo is de pathogenese van rosacea nog altijd niet opgehelderd. Toch is het hoopgevend dat het onderzoek nog steeds doorgaat en dat de laatste jaren bij rosaceapatiënten veel onderzoek wordt gedaan naar cathelicidine, een eiwit dat een belangrijke rol speelt bij de aanmaak van lichaamseigen antibiotica en als immuunmodulator een inflammatoire reactie induceert.

1936 | De triple respons van Lewis

Urticaria komen bijzonder veel voor. Eigenlijk is er vrijwel niemand die niet ooit eens last heeft gehad van acute urticaria, bijvoorbeeld als gevolg van voedselallergie. Maar zoals de naam het al zegt: acute urticaria gaan (per definitie) binnen enkele dagen, hooguit weken, spontaan weer over. Een heel ander verhaal is het ziektebeeld van de chronische urticaria. Dit kan een ware kwelling zijn voor de patiënt, maar het is een aandoening die ook de dermatoloog die wordt geconsulteerd hoofdbrekers kan kosten. Chronische urticaria kunnen maanden of zelfs jaren aanhouden. Walter Shelley, de bekende Amerikaanse dermatoloog heeft eens gezegd: 'ik zie liever een tijger mijn spreekkamer binnenkomen dan een patiënt met chronische urticaria'. De oorzaak van chronische urticaria blijft meestal duister. Het wordt geduid als een zogeheten *reaction cutané*, dat wil zeggen een morfologisch gedefinieerde huidafwijking die een diversiteit aan oorzaken kan hebben. Het zoeken naar de oorzaak wordt wel eens vergeleken met het zoeken naar de speld in de bekende hooiberg. De meeste dermatologen zijn afgestapt van het doen van een veelheid aan

onderzoekingen, wat enkele decennia geleden *en vogue* was, in een – veelal vergeefse poging – de oorzaak te vinden. Tegenwoordig wordt vaak gebruikgemaakt van een gestandaardiseerde vragenlijst om zo de triggers die de urticaria kunnen oproepen op te sporen. Bij het onderzoek van een patiënt met chronische urticaria en ook met jeuk sine materia zal naast inspectie van de huid, het uitvoeren van de dermatografietest zelden ontbreken. Dermatografie berust op de zogeheten *triple response* van Lewis. Maar wie is nu deze Lewis en wat is de door hem beschreven triple response?

Thomas Lewis werd op 26 december 1881 geboren in Cardiff, Wales. Hij studeerde geneeskunde aan het University College Hospital in Londen en bleef als cardioloog en fysioloog gedurende zijn hele leven aan dat ziekenhuis verbonden. Hij werkte vanaf 1906 nauw samen met Einthoven



Demonstratie van triple response van Lewis.

(1860-1927), hoogleraar fysiologie en histologie in Leiden, en Nobelprijswinnaar (1924). Willem Einthoven ontwikkelde de snaargalvanometer, waarvan het gebruik voor electrocardiografie (ecg) mede door Lewis werd uitgewerkt. In Engeland werd door Lewis in 1908 voor het eerst een ecg gemaakt. In 1909 startte hij het wetenschappelijk tijdschrift *Heart* (sinds 1933 bekend als *Clinical Science*), waarvan hij de enige redacteur was tot 1944. Hij publiceerde ook zelf vele artikelen en boeken. Zijn boek over electrocardiografie (1925) wordt wel 'de bijbel van de electrocardiografie' genoemd. In 1921 werd hij geridderd.

In het kader van zijn werk aan het ecg verrichtte hij ook onderzoek naar de reactie van de bloedvaten van de huid op galvanische stroom en breidde dit uit met de reactie op andere prikkels, zoals warmte, koude, mechanische traumata, UV-licht en chemische stoffen. In 1926 hield hij de *Croonian Lectures* voor het Royal College of Physicians in Londen, die bestonden uit een serie van vier lezingen, getiteld *The blood vessels of the skin*. Hiervan werd een kort verslag gepubliceerd

in de *British Medical Journal* van 10 juli 1926. Daarin beschreef hij wat dermatologisch gezien zijn belangrijkste ontdekking zou zijn: de *triple response*, die in principe kan optreden door alle bovengenoemde prikkels (zie figuren). Stevig over de huid strijken met een stomp voorwerp resulteert in het ontstaan van een witte lijn (vasoconstrictie). Daarna ontstaat een reactie die in drie fasen verloopt: 1. eerst een rode lijn, door capillaire dilatatie; 2. daarna een zich uitbreidend erytheem, door arteriolaire dilatatie (axonreflex); 3. ten slotte, bij voldoende druk of bij verhoogde gevoeligheid (urticaria factitia), een urticarieel verheven lijn, veroorzaakt door extravasatie van vocht. Lewis merkte op dat deze reactie veel overeenkomst vertoonde met de reactie op histamine, maar wist niet zeker of de reactie op trauma ook door histamine wordt veroorzaakt. Opmerkelijk is dat Lewis geen enkele keer spreekt over jeuk bij de onderzochte personen!

Lewis heeft als eerste het fenomeen dermografie in kaart gebracht. Hij kreeg op 43-jarige leeftijd zijn eerste hartaanval en stierf in 1944, 64 jaar oud, ten gevolge van zijn derde hartaanval.



1947 | Vitamine A en zijn derivaten

De in 1909 door Wilhelm Stepp ontdekte vitamine A en zijn derivaten spelen al meer dan 40 jaar een belangrijke rol binnen de dermatologie. De chemische structuur werd in 1931 ontrafeld door de Zwitser Paul Karrer, die hiervoor de Nobelprijs kreeg. In 1947 werd in de laboratoria van Roche door Otto Isler vitamine A gesynthetiseerd en vrij snel daarna werd dit product op grote schaal gemaakt. Vitamine A speelt een belangrijke rol bij de vorming van rhodopsine, dat nodig is om in het donker te zien, maar is ook van belang voor de vorming van spermatozoën en de groei en differentiatie van de epidermis. Een tekort aan vitamine A kan leiden tot nachtblindheid, miskramen, verminderde vruchtbaarheid bij de man, maar ook tot (folliculaire) hyperkeratose en metaplasie van de huid en slijmvliezen. Vanwege dat laatste effect ging men vitamine A(-derivaten) toepassen bij huidaandoeningen die gepaard gaan met keratinisatiestoornissen zoals psoriasis en acne. Om een therapeutisch effect te krijgen waren echter hoge doses nodig, waarbij helaas allerlei bijwerkingen optraden. Aanvankelijk werd de behandeling met vitamine A beperkt tot ernstige keratinisatiestoornissen zoals dyskeratosis follicularis en diverse vormen van ichthyosis (zie figuren) en werden de bijwerkingen voor lief genomen.

In de jaren zeventig van de vorige eeuw werden nieuwe vitamine A-derivaten ontwikkeld, met minder bijwerkingen, maar helaas nog altijd teratogeen. Met het softenondrama nog vers in het geheugen zocht men onder leiding van dermatoloog Werner Bollag systematisch naar afgeleiden van vitamine A met een veiliger werkingsprofiel. Dit resulteerde in de moleculen isotretinoïne (Roaccutane) en etretinaat (Tigason). Later kwam daar nog acitretine (Neotigason) bij. Deze drie producten bleken veelbelovend met sterke keratolytische eigenschappen en relatief lage teratogeniciteit.

Isotretinoïne wordt vooral ingezet bij acne: het vermindert de abnormale verhoorning in de talgfollikels, remt de talgsecretie en onderdrukt de ontstekingsreactie. Wegens de teratogene eigen-



Ernstige vorm van lamellaire ichthyosis.



Harlekijnbaby, letale vorm van congenitale ichthyosis waarbij retinoïden geen effect hebben.

schappen werd isotretinoïne in het begin alleen voorgeschreven aan patiënten met ernstige acne, bij voorkeur mannen. Nog steeds is men voorzichtig met het toepassen van isotretinoïne, al is het indicatiegebied geleidelijk verruimd. Uit studies naar de langetermijneffecten van isotretinoïne is gebleken dat het onder strikte controle veilig kan worden gebruikt.

In 2010 stelde de NVDV een richtlijn op voor de behandeling van acne met daarin een plaatsbepaling van de retinoïden. Behalve bij de behandeling van ernstige vormen van acne, wordt het gebruik van systemische retinoïden nu ook aanbevolen bij minder ernstige vormen van acne, waarbij de patiënt niet goed reageert op andere behandelingen of veel psychische problemen ervaart. Wel zijn er strikte regels verbonden aan het gebruik bij vrouwen: zij moeten allerlei veiligheidsmaatregelen nemen om niet zwanger te raken. Zij worden geacht ten minste een maand voor de behandeling op zijn minst één, maar liever twee anticonceptiemethoden (waaronder een barrièremethode) te gebruiken. Deze vorm van anticonceptie dient

voortgezet te worden tot ten minste één maand na de behandeling.

Tijdens isotretinoïnegebruik kunnen stemmingsstoornissen optreden en kan men zelfs suïcidaal worden. Hoewel een causale relatie niet is aangetoond, is het gezien de ernst van deze mogelijke bijwerkingen raadzaam om hier alert op te zijn.

De antihyperkeratotische werking van etretinaat en acitretine blijft niet beperkt tot de follikels, maar betreft de gehele huid en daarom hebben deze producten een plaats in de behandeling van psoriasis. Acitretine heeft in verband met zijn gunstiger werkingsprofiel de voorkeur boven etretinaat. De plaats die acitretine inneemt ten opzichte van de andere middelen is weergegeven in de richtlijn Psoriasis van de NVDV uit 2011. Evenals bij isotretinoïne is bij behandeling van vruchtbare vrouwen met acitretine dubbele anticonceptie voorgeschreven. Langdurig acitretinegebruik bij kinderen kan gepaard gaan met bijwerkingen zoals botafwijkingen en daarom wordt adviseerd hun groei te monitoren.

Aangezien vitamine A-gebrek gepaard gaat met hyperkeratose en metaplasie van de slijmvliezen, verschijnselen die als een eerste stap in de carcinogenese worden beschouwd, is aan retinoïden ook een anticarcinogene werking toegedicht. Die werking is de laatste jaren verder onderzocht en zo heeft men gevonden dat het profylactisch gebruik van systemische retinoïden het optreden van plaveiselcelcarcinoom bij orgaantransplantatiepatiënten met circa 30% reduceert.

1947 | Vitiligo: de draak met de zeven koppen

De vroegste authentieke verwijzing naar een stoornis in de huidpigmentatie komt voor in het klassieke boek *Tarikh-e-Tib-e-Iran* uit de periode van Aushooryan (2200 v. Chr.) en betreft waarschijnlijk wat nu vitiligo wordt genoemd. Vervolgens werden er in de Egyptische geneeskunde, in *the Papyrus Ebers* (1550 v. Chr.) huidziekten beschreven, die een invloed hadden op de huidskleur: 1. met tumoren, waarschijnlijk lepra, en 2. alleen kleurverandering, vrijwel zeker vitiligo, waarvan men aannam dat het was te behandelen met extracten van schermbloemige planten (bijvoorbeeld *Ami majus*) en de zon. Vitiligo werd in vrijwel alle heilige boeken beschreven. In het heilige Indiase boek *Atharva Veda* (1400 v. Chr.) werd het 'shwetakustha' genoemd, terwijl de tegenwoordige term 'vitiligo' misschien afgeleid is van het Latijnse woord 'vitellus' wat 'kalf' of wit vel betekent. Vanwege de verwarring met lepra werd de ziekte in de Thora, de Bijbel en de Koran vaak in verband gebracht met onreinheid, zonde en straf van god. Tijdens de Griekse en Romeinse oudheid werd er geen behandeling van vitiligo vermeld. Pas in 1892 duikt vitiligo op in de westerse medische literatuur, in het leerboek van Louis Brocq (1856-1928). Alhoewel in Egypte de oude kennis van de behan-



De draak met de zeven koppen (Albrecht Dürer).

deling van vitiligo met plantenextracten wel bewaard is gebleven, was het nadeel ervan dat vaak oncontroleerbare verbrandingsreacties (met blaren)

optraden. Hierin kwam in 1947 verandering toen de Egyptische farmacoloog Fahmi de actieve stof psoralen (een coumarinaderivaat) uit de schermblommige plant *Ami Majus* wist te isoleren. Dit bracht een enorme verbetering in de dosering, zowel bij uitwendig als oraal gebruik. El-Mofty, eveneens uit Egypte, meldde als eerste resultaten van deze moderne vorm van foto(chemo)therapie bij vitiligo. In westerse landen werd de zonbestraling vervangen door de nieuwe UV-A-lampen. Bij de verdere ontwikkelingen van de foto(chemo)therapie met de PUVA-methode liep vervolgens de behandeling van psoriasis voorop. Er werden helaas langetermijnbijwerkingen, zoals huidkanker waargenomen bij deze methode. De Utrechtse groep van Jan van der Leun gaf als eerste een beschrijving van de gunstige resultaten met *narrow-band* UV-B (311 nm). Dit gaf veel minder verbrandingen en waarschijnlijk ook minder kans op huidkanker. Deze methode werd in 1997 door het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen geïntroduceerd voor de behandeling van vitiligo. Het werd wereldwijd de gouden standaard en werd opgenomen in richtlijnen voor vitiligo.

Transplantatiemethoden voor vitiligo werden vanaf 1964 ontwikkeld: *splitskin* door de Indiër Behl, celkweek door de Amerikaan Lerner, minigrafting door de Columbiaan Falabella en minigrafting plus UV-B door Bramiene Boersma en Wiete Westerhof. Als repigmentatie geen optie is, kan ook depigmentatie door middel van stoffen als monobenzon of met laserbehandeling worden bereikt.

Tot op heden is er geen eenduidige oorzaak van vitiligo bekend. Er zijn inmiddels zeven theorieën naar voren gebracht: 1. de auto-immuuntheorie; 2. de cytotoxischemetabolietentheorie; 3. de neurale theorie; 4. de oxidatieve-stresstheorie; 5. de groeifactortheorie; 6. de chronische-druktheorie en 7. de genetische theorie. De vertegenwoordigers van de verschillende opvattingen verdedigden hun zienswijze hardnekkig en geloofden nauwelijks in het bestaan van een andere theorie. Maar het is mogelijk gebleken te komen tot een synthese, waarbij vitiligo wordt gezien als syndroom, waarin alle bovengenoemde zeven theorieën zijn opgenomen. De draak met de zeven koppen (zie figuur vorige pagina) staat derhalve symbool voor vitiligo. Het typische complexe reactiepatroon van vitiligo (= syndroom) vraagt om een geïntegreerde aanpak, waarbij gebruik wordt gemaakt van de reeds bekende moderne therapieën, rekening houdend met alle oorzaken.



1948 | De uitstrijk van Tzanck

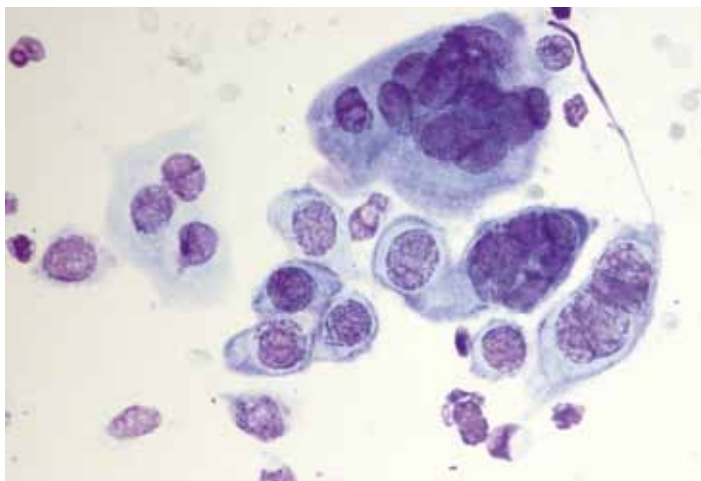
Arnault Tzanck (1886-1954) was een Franse dermatoloog, die bijna altijd alleen in Parijs gewerkt heeft. Tzanck maakte deel uit van de dermatologieschool van Darier in het ziekenhuis Saint Louis, waar hij al als 20-jarige toetrad. Hier ontwikkelde hij zich tot een uitzonderlijk en flamboyant dermatoloog. Zijn interesse was breed en bestreek de gehele dermatologie en venereologie. Ook werd hij een van de editors van het prestigieuze *Nouvelle Pratique Dermatologique*, dat in 1936 verscheen.

Als militair en arts diende hij in het Franse leger gedurende de Eerste Wereldoorlog en kreeg veel be-

langstelling voor problemen rond bloedtransfusies. Hij richtte bloedtransfusiecentra op en ging in deze centra hematologisch onderzoek doen. Ook richtte hij een Franse en een internationale bloedtransfusieorganisatie op. Bovendien werd hij directeur van de *Revue d'Hematologie*.

Gedurende de Tweede Wereldoorlog werd Tzanck opnieuw gemobiliseerd en bevorderd tot luitenant-kolonel (overste). Met het vooruitzicht van de bezetting van Frankrijk door de nazi's, besloot hij te vertrekken naar Latijns-Amerika. Toen hij na de oorlog terugkwam, werd hij afdelingshoofd van de dermatologieafdeling van het ziekenhuis Saint Louis en later van het ziekenhuis Broca te Parijs. In de naoorlogse jaren hield Tzanck zich vooral bezig met immuniteit, allergie en idiosyncrasie. In die periode schreef hij samen met Sidi een boek, getiteld *Les Dermatoses Allergiques*.

Het werk waarmee hij beroemd is geworden betreft de cytodagnostiek, de zogeheten uitstrijk volgens Tzanck. Die uitstrijk werd door hem in 1948 gepubliceerd. Zijn cytodagnostische kennis kwam voort uit zijn oorspronkelijke hematologische belangstelling. Vaak wordt gedacht dat de tzanckuitstrijk alleen geschikt is om herpetische infecties te onderscheiden van andere aandoeningen. De uitstrijk is echter



Positieve Tzanck test met multinucleatie van keratinocyten passend bij een herpesinfectie.



ook van belang voor auto-immuunbulleuze dermatosen, blaarziekten bij zuigelingen, bulleuze/vesiculeuze mastocytose, herpes simplex en varicella-zostervirusinfecties, en daarnaast ook voor maligniteiten. De techniek van de uitstrijk werd in 1985 in het

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde beschreven door Elzo Folkers en Arnold Oranje. Het komt erop neer dat men een uitstrijk van de blaarbodem aan de lucht droogt en daarna met giemsa kleurt. Een alternatief is een snelkleuring met hemacolor of quick diff. De tzanckuitstrijk is goedkoop, simpel uit te voeren en de interpretatie is in ervaren handen (ogen) betrouwbaar, met een sensitiviteit van meer dan 80% en een specificiteit van 90%.

De tzanckuitstrijk is bij uitstek nuttig om een herpetische infectie uit te sluiten. Helaas kan men met deze methode variola, varicella, herpes zoster en herpessimplexinfecties niet van elkaar onderscheiden. De uitstrijk is goed uit te voeren in het vesiculeuze stadium en niet in de andere stadia van deze infecties.

De diagnose van vesiculeuze of pustuleuze dermatosen bij zuigelingen, in het bijzonder pasgeborenen, wordt vaak gesteld op de klinische presentatie. Een tzanckuitstrijk geeft dan belangrijke aanvullende informatie. Hiermee voorkomt men dat pasgeborenen met goedaardige aandoeningen worden behandeld wegens sepsis. Cytologie vervangt echter nooit kweken of histopathologie.

Anno 2011 beschikken wij over moleculaire virologische technieken die superieur zijn aan de cytologische uitstrijk. Doch in de differentiaaldiagnostiek van vesiculeuze en pustuleuze dermatosen bij zuigelingen en soms ook oudere kinderen is de tzanckuitstrijk nog steeds van grote waarde.



'Stafylococcal scalded skin syndrome'.

1951 | Corticosteroiden

Aan de vooravond van de oprichting van de NVDV, in 1896, stierf Charles Edward Brown-Séguard. Hij poneerde destijds de stelling dat alle klieren nuttige stoffen afgeven aan het bloed en een gebrek of afwezigheid daarvan tot ziekte leidt. Aan het eind van zijn leven voorzag Brown-Séguard dat hij niet de erkenning kreeg die hij verdiende. Die gedachte bracht hem onder meer op het idee zichzelf te injecteren met teelbalextracten van marmotten. De toen 72-jarige Brown-Séguard hoopte hiermee en passant zijn verdwenen potentie terug te krijgen. Hij was zo onder de indruk van de resultaten van de pijnlijke ingreep dat hij ook enkele terneergeslagen leeftijdgenoten overhaalde hetzelfde te doen. In 1889 maakte hij zijn ontdekking openbaar in een zitting van de Franse Academie van Wetenschappen. Hoewel zijn resultaten niet door anderen konden worden gereproduceerd, hebben de bevindingen destijds wel de aanzet gegeven tot uitgebreid onderzoek naar de afscheidingsproducten van klieren en hun uitwerking op de mens.

Binnen tien jaar werden enkele grote resultaten geboekt op het terrein van de endocrinologie. Het bijnierhormoon adrenaline werd door Schäfer en Oliver ontdekt en in 1904 voor het eerst gesynthetiseerd door Stolz. Daarna volgde de ontdekking en synthese van meer hormonen, een term die

overigens pas in 1905 werd gebezigd. In 1927 respectievelijk 1934 werden thyroxine en desoxycorticosteron synthetisch geproduceerd. Met dat laatste hormoon kon de ziekte van Addison voor het eerst effectief worden behandeld. Cortison volgde later; in 1949 behaalde Philip Showalter Hench opzienbarende successen door dit hormoon in te zetten bij de behandeling van gewrichtsziekten. Vervolgens ontwikkelde de corticosteroidtherapie zich steeds verder. In 1951 hield prof. Jan Roelof Prakken voor de NVDV een voordracht over het gunstig effect van ACTH en cortison bij huidziekten.

Een jaar later schreef Marion Sulzberger over het uitwendig gebruik van corticosteroiden bij dermatosen en nog eens vier jaar later constateerde prof.



De Leidse corticologen: vlnr. Willemze, Vermeer, Polano, Suurmond en Van Vloten (foto 1992).

Max Polano op een symposium van de NVDV over dit onderwerp, dat het te omvangrijk was geworden om volledig te worden gerefereerd. Polano en medewerkers hebben zich vervolgens beziggehouden met onderzoek van de werking van lokale corticosteroiden (ook wel 'hormoonzalven' genoemd) en andere externa op inflammatoire dermatosen (zie foto vorige pagina).

Sinds de synthetische bereiding van corticosteroiden aan het begin van de jaren zestig worden deze producten op grote schaal toegepast door dermatologen en zijn ze niet meer weg te denken uit hun therapeutisch arsenaal. De drie belangrijkste effecten van de corticosteroiden zijn het onderdrukken van de ontstekingsreactie, het remmen van de celdeling en het bevorderen van vasoconstrictie. Deze effecten leiden tot een symptomatische verbetering van een groot aantal dermatosen, zoals eczeem en psoriasis. Corticosteroiden zijn ook effectief tegen jeuk, maar nemen helaas de oorzaak niet weg.

Sinds de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw is een groot aantal preparaten op basis van verschillende soorten corticosteroiden beschikbaar gekomen, die bij veel aandoeningen nog steeds eerstekeuzemiddelen zijn. De zalven, crèmes en lotions worden op grond van hun werkzaamheid in vier klassen ingedeeld. Klasse 4 preparaten zijn het meest effectief, maar hebben ook de meeste ongewenste bijeffecten.

Hormoonzalven hebben bij veel mensen een negatieve klank vanwege de ongewenste bijwerkingen.

Maar ze worden ook niet altijd even zorgvuldig toegepast. Door een juiste toepassing kunnen de bijwerkingen van corticosteroiden echter grotendeels worden voorkomen of tot een minimum worden beperkt. Systemische bijwerkingen zijn zeldzaam. Wel moet men bij kinderen extra voorzichtig zijn; zij zijn door hun dunnere huid en in verhouding grote huidoppervlak, gevoeliger voor corticosteroiden dan volwassenen. Lokale bijwerkingen zoals het dunner en gevoeliger worden van de huid – een overigens onomkeerbaar effect – treden met name op na langdurig gebruik.



Striae door langdurig hormoonzalfgebruik in de knieholte.

1952 | De vasculitis allergica van Ruiters

'Zijn werk was zijn leven, zijn leven zijn werk!', zo sprak vriend en oud-collega Wentholt over prof. Max Ruiters (1900-1974). 'Een vooraanstaand en toegewijd vertegenwoordiger van de dermatologie, een wetenschapper, die daarnaast over grote klinische begaafdheid beschikte', zo vult oud-leerling en latere chef de clinique, F.H. Oswald aan. Beiden loven de man die zo'n grote rol in de ge-



schiedenis van de dermatologie vervulde en wiens naam internationaal gekoppeld wordt aan de term 'vasculitis allergica', ook wel morbus Gougerot-Ruiters genaamd.

Van 1947-1969 stond de Groningse dermatologische kliniek onder leiding van professor Ruiters, in Nijmegen geboren en in het Friese Harlingen opgegroeid. Hij stond bekend als een teruggetrokken man, die een verlegen indruk maakte. Hij voelde zich het beste thuis in de rustige omgeving van zijn eigen kamer of laboratorium. Als je hem beter kende en zijn vertrouwen gewonnen had, was het een gezellige en humoristische persoon. Hij was breed geïnteresseerd, hield van kunst, geschiedenis en muziek. Ook in zijn wetenschappelijk werk komt deze veelzijdigheid naar voren.

Ruiters studeerde geneeskunde in Groningen en schreef daar een proefschrift over chronische pyodermie (1933). In 1947 beschreef hij als dermatoloog in Deventer samen met Pompen, internist, en Wyers, patholoog, angiokeratoma diffusum als marker van een fosfolipidenstapelingsziekte in interne organen. Mede op grond van deze studie werd hij in 1947 benoemd tot hoogleraar in Groningen. In de jaren vijftig van de twintigste eeuw



Laboratoriumhoofd D.C. Dijk verzorgde elke dag in Ruiters eigen kleine Morris diens vervoer naar en van het ziekenhuis.

verwierf hij internationale bekendheid met het concept vasculitis allergica. Zijn eerste publicatie daarover verscheen in 1952 in de *Acta Dermatovenereologica*. Opvallend is dat veel van zijn publicaties Ruiters als enige auteur vermelden. Ruiters herkende dat de aandoening een allergische reactie was op diverse prikkels, zoals bacteriën, geneesmiddelen, voedingsstoffen of insectenbeten. Pas later werd duidelijk dat de reactie tot stand komt op basis van immuuncomplexvorming. Doorgaans is geen behandeling nodig. Als het oorzakelijk agens is geïdentificeerd en geëlimineerd nemen de verschijnselen meestal snel af.

In 1965 promoveerde Frans Oswald bij Ruiters op vasculitis allergica, een geheel Nederlandstalig proefschrift, zoals in die tijd gebruikelijk. In de nadagen van zijn ordinariaat was Ruiters de eerste die met behulp van elektronenmicroscopie aantoonde dat epidermodysplasia verruciformis ver-

oorzaakt wordt door het humane papillomavirus (*Journal of Investigative Dermatology*, 1966).

Als hoofd van de afdeling was Ruiters er mede verantwoordelijk voor dat het houten noodgebouw, dat van 1920-1963 dienst deed als dermatologische (poli)kliniek, vervangen werd door een fraaie dermatologische kliniek met drie verdiepingen. In 2004 werd dit gebouw weer afgebroken bij de bouw van het Academisch Ziekenhuis (AZG/UMCG). Prof. Ruiters is door de bekende schilder Sienk Schrøder geportretteerd. Maar naar verluidt heeft hij nooit een plek tussen de hoogleraren in toga aan de wand van de senaatskamer van het Academieggebouw in Groningen gekregen, omdat hij afgebeeld werd in witte jas in plaats van toga.



Vasculitis allergica gelocaliseerd aan de voeten.

30

1959 | De school van Jansen



Leo Jansen begon in 1937 zijn studie geneeskunde in Amsterdam en vervolgde die later in Groningen. In november 1942 moest hij onderduiken en kon zich toen alleen verplaatsen als reiziger in galanterieën. Hij vluchtte later naar het inmiddels bevrijde zuiden en kon in Tilburg zijn coschappen lopen. Bij het coschap dermatologie raakte hij in vuur en vlam. Hij zag hoe veel je in dat vak kon doen, hoeveel je voor de mensen kon betekenen en met maar weinig middelen. Na de oorlog was men als pas afgestudeerd arts verplicht in de huisartsenpraktijk waar te nemen. Zo kwam hij terecht in Nieuwe Pekela waart hij negen maanden huisarts was. In september 1946 begon hij zijn opleiding dermatologie bij professor Zoon in Utrecht. Na voltooiing hiervan kon hij in Utrecht blijven als chef de clinique omdat Mali naar Nijmegen vertrok.

Jansen werd later bij professor Zoon geroepen en die zei op zijn gebruikelijke manier tegen hem: 'Jij promoveert.' Het antwoord was even kort en krachtig: 'Goed professor.' Toch nam de discussie daarop een onverwachte wending: 'Ik heb het onderwerp al voor je: tuberculose.' 'Nee professor', zei Jansen, waarop Zoon furieus reageerde: 'Wat ik zeg, gebeurt! Anders kom je morgen maar met een eigen ontwerp voor een onderwerp.' Jansen had geluk, want juist die dag bezocht een be-



Kliniek en polikliniek voor otologie en dermatologie Utrecht.

vriende hoogleraar (de histoloog Berkelbach van der Sprenkel) de kliniek omdat hij had gehoord dat daar een patiënt lag met een vreemde, uitrekbare huid die hij graag wilde zien. Jansen liet hem ook een helemaal verstijfde patiënt zien (sclerodermie) en iemand met erythrodermie. Op de vraag wat de oorzaak van die ziekten was, moest Jansen steeds het antwoord schuldig blijven. 'Zal ik je eens wat zeggen Jansen? Jullie zijn collectioneurs, jullie zijn postzegelverzamelaars.' Die nacht werkte Jansen door en nam alles uit de bibliotheek mee, wat hij kon vinden over de patiënt met de rekbare huid. De volgende morgen kwam hij bij Zoon met het ontwerp van zijn proefschrift. Hij zou in 1954 promoveren op de

ziekte van Ehlers en Danlos. Bij de *Citation Classics* uit dermatologische tijdschriften tussen 1945 en 1990 wordt naast Jan van der Meer als enige Nederlander Leo Jansen genoemd met zijn publicatie in 1955 over de structuur van het bindweefsel bij dit ziektebeeld.

Zoon zag al vroeg in dat de hulp van de basiswetenschappen niet gemist kon worden, wilde het vak verder komen en hij had al plannen voor een nieuwe kliniek. Na zijn overlijden in 1959 werd Jansen hoogleraar in Utrecht en in datzelfde jaar werd de nieuwe kliniek geopend. Hiermee werd een van de grootste research-afdelingen gerealiseerd in Nederland met ruimten voor modern geoutilleerde laboratoria voor fysica en chemie (waaronder bestralingsruimten en klimaatkamers), mycologie, allergologie en pathologische anatomie. Ook waren er ruimten voor fotografie, twee allergeenvrije kamers, een eigen bibliotheek en stafkamers. De kliniek had zelfs een eigen instrumentenmakerij met twee fulltime medewerkers. De afdeling kwam onder Jansen tot grote bloei. Er werden mensen aange trokken die op hun beurt later zelf weer hoogleraar werden: Berrens, Bleumink, van Dijk, Young, Cormane, Kalsbeek, Van der Meer en Klokke en later ook mevrouw Van Bronswijk. Jansen streefde naar zelfstandigheid van capabele medewerkers waarbij hij zich slechts in stimulerende zin met hun werk bezighield.



Prof. Berrens en prof. Jansen.

Jansen en zijn Utrechtse medewerkers schreven in 1975 een nieuw leerboek: *Huid- en geslachtsziekten, een handboek voor de praktijk van huis- en huidarts*. Dit boek was niet meer het werk van één man, zoals de leerboeken daarvoor dat nog wel waren geweest.

In 1969 verbleef Jansen een jaar in Amerika, waar hij heeft gewerkt in een gevangenis waar men proeven op gedetineerden nam ('A small risk - a dollar a day'). Tijdens een uitstapje in de Verenigde Staten werd hij ernstig ziek en raakte hij in coma na een uremie en stafylokokkensepsis. Terug in Nederland bleef hij tot zijn dood in 1977 dialysepatiënt.

1960 | Lasers bij varices

Een laser is een apparaat dat een smalle monochromatische lichtbundel voortbrengt door middel van optische versterking, gebaseerd op gestimuleerde emissie van fotonen. De term 'laser' is van oorsprong een acroniem dat staat voor *light amplification by stimulated emission of radiation*. De Nederlandse Taalunie heeft enkele jaren geleden besloten dat het woord zonder hoofdletters geschreven moet worden (zoals radar). De komst van lasers werd al in 1919 door Albert Einstein voorspeld, maar het duurde tot 1960 voordat Theodore Harold Maiman, toen nog student natuurkunde aan de University of Colorado en later werkzaam aan de Stanford University, een laser ontwikkelde. Hiervoor nam hij een staafvormige robijn, waarvan hij de uiteinden voorzag van een zilvercoating. Dat geheel omwikkelde hij met een spoelvormige flitslamp. Gestimuleerd door snel pulserende lichtflitsen produceerde de robijnkristal een krachtige rode lichtstraal. Maiman kreeg enkele jaren later de Nobelprijs voor zijn werk op het gebied van lasers.

De toepassing van laserlicht in de geneeskunde richt zich op een chromofoor. Dit is een structuur die licht van een bepaalde golflengte absorbeert. Tijdens deze absorptie ontstaat hitte wat leidt tot destructie van het doel.

De eerste klinische toepassingen van een laser op het gebied van de dermatologie stonden op naam van Leon Goldman. Aanvankelijk was men zeer terughoudend, maar doordat steeds betere en veiligere apparatuur op de markt kwam, is deze behandelingsmodaliteit niet meer weg te denken uit de huidige dermatologiepraktijk. Diverse lasers kunnen gebruikt worden voor verscheidene vasculaire en non-vasculaire laesies. De lasers die voor vasculaire laesies gebruikt kunnen worden zijn onder andere de nu wat ouderwetse argonlaser, de pulsed kalium-titanyl-fosfaat- of KTP-laser, de diodelasers, de (pulsed) neodmium-YAG-laser en de flashlamp *excited pulsed dye* laser. Deze werken door middel van vaatcoagulatie. Gedurende



Venectasieën op het bovenbeen.

de eerste jaren werd de *long-pulsed tunable dye* laser met 595 nm golflengte, de Alexandriet-laser en de diodelaser succesvol ingezet. De laatste jaren wordt de Neodymium-YAG 1064 nm-laser steeds vaker gebruikt.

Varices worden al sinds mensenheugenis beschreven. De terminologie is door de Romeinen bedacht en uit overleveringen is bekend dat zij spataders reeds behandelden door middel van flebectomieën (wat weer een Grieks woord is).

Voor de introductie van lasers werd sclerocompressietherapie beschouwd als de standaardbehandeling voor kleine venectasieën op de benen. De afgelopen jaren hebben lasers een steeds belangrijkere rol gekregen als behandelingsmodaliteit. Vaatjes met een kleine diameter vormen een goede indicatie. Voorts biedt de vaatlaser uitkomst bij patiënten met een naaldfobie, of bij patiënten met ongewenste bijeffecten van het scleroseren, zoals de soms optredende hyperpigmentatie. Een ander voordeel is dat bij laserbehandeling geen aanvullende compressietherapie hoeft te worden toegepast.

Essentieel bij het gebruik van lasers is de koeling tijdens de behandeling. Niet alleen omdat dit minder pijnlijk is, maar ook om schade aan het omliggende weefsel te voorkomen.

De endoveneuze laserablatie (EVLA) is een relatief nieuwe methode om stamvarices (vena saphena



Endoveneuze laserablatie.

magna en vena saphena parva) te behandelen. Deze techniek werd geïntroduceerd rond het jaar 2000. Voordelen ten opzichte van de langer bestaande, invasieve chirurgische technieken zijn het poliklinische karakter van de behandeling, het gebruik van tumescentanesthesie en het lage complicatierisico, gecombineerd met een uitstekend slagingspercentage. Wel is expertise met het gebruik en interpretatie van duplexbeelden een vereiste bij deze minimaal invasieve therapie. Hoewel er er nog maar weinig prospectieve gerandomiseerde onderzoeken zijn, lijken de resultaten van EVLA minstens even goed als de klassieke stripoperatie en is deze techniek bovendien voor de patiënt een stuk prettiger. In de praktijk is de minimaal invasieve, endoveneuze techniek dan ook eerstekeusbehandeling geworden. Zo wordt een eeuwenoud probleem met behulp van een ultramoderne techniek behandeld.

32

1964 | Rudi Harold Cormane, de bruggenbouwer

Rudi Cormane is een van de eerste dermatologen die Nederland als onderzoekscentrum op de internationale kaart heeft gezet. Geboren in Bandoeng (voormalig Nederlands Indië), werd hij als puber geïnterneerd in een concentratiekamp, hetgeen betekende dat zijn schoolopleiding werd onderbroken. Toch lukte het hem in 1945 medicijnen te gaan studeren aan de Leidse Universiteit. In 1947 kreeg hij poliomyelitis. Desondanks heeft hij na een intensieve revalidatie met ijzeren wilskracht in 1953 zijn artsdiploma behaald. Vervolgens begon hij in Leiden bij prof. Jaap Mulder zijn opleiding tot internist. Door zijn interesse voor *Candida albicans* in relatie tot het gebruik van antibiotica werkte hij eveneens in het Mycologisch Laboratorium van prof. Hermann Siemens en in 1958 promoveerde hij op dit onderwerp. Door dit onderzoek was zijn belangstelling voor immunologie gewekt en heeft hij zich in het Pasteur Instituut in Parijs hier verder in bekwaamd.

In 1960 bood prof. Leo Jansen van de afdeling Dermatologie in Utrecht hem aan dermatoloog te worden en in zijn laboratorium onderzoek te verrichten naar immunologische technieken. Hij stond aan de wieg van het toepassen van immunofluorescentie bij

dermatosen die tegenwoordig als auto-immuunziekten worden gelabeld, in de eerste plaats lupus erythematoses. Deze ziekte is in de negentiende eeuw beschreven door dermatologen, maar in de eerste helft van de twintigste eeuw ingelijfd bij de interne

geneeskunde als bindweefselziekte. Cormane was, gezien zijn achtergrond, bij uitstek de man die de brug tussen beide specialismen kon slaan. In het Utrechtse laboratorium werden bij patiënten met lupus erythematoses immunoglobulinedeposities in het gebied van de basale membraan van de huid ontdekt. Met immunofluorescentieonderzoek bleek het mogelijk in de huid afwijkingen te vinden die met de bestaande histopathologische technieken niet te detecteren waren. Zo kwam deze belangrijke ziekte voor de diagnostiek weer terug bij de dermatoloog. In 1963 hield Cormane een presentatie over deze bevindingen tijdens een vergadering van de



Nederlandse Vereniging van Dermatologen. In 1964 verscheen zijn publicatie, waarschijnlijk het meest geciteerde artikel van een Nederlandse dermatoloog in de wetenschappelijke literatuur. Dit was niet alleen een belangrijke ontdekking voor de diagnostiek van lupus erythematoses, maar ook de aanzet tot veel meer onderzoek op dit gebied. Gotze Kalsbeek (1968) en Eva Baart de la Faille-Kuyper (1969) promoveerden op immunofluorescentieonderzoek bij lupus erythematoses. Het immunofluorescentieonderzoek werd in Utrecht voortgezet door Jan van der Meer, die als eerste IgA-deposities in de huid van patiënten met dermatitis herpetiformis beschreef.

Cormane werd in 1968 benoemd tot hoogleraar in Amsterdam (UvA), waar zijn leerlingen een nieuwe traditie vestigden in de immunodermatologie. Vier van hen brachten het tot hoogleraar: Theo van Joost, Jan Bos, William Faber en Martino Neumann. Kalsbeek werd in 1980 hoogleraar in Utrecht en Van



Prof. Cormane tijdens zaalvisite. De voeten zijn van assistent Joop Lambers. De casus wordt gepresenteerd door assistent Paul Berretty.

der Meer in 1992 in Groningen. Al deze 'dermatoloog-immunologen' gaven de Nederlandse dermatologie internationaal aanzien. Vele buitenlandse onderzoekers hebben geprofiteerd van een training in Cormanes immunologisch laboratorium. Internationaal was zijn naam gevestigd. Hij was zijn tijd vooruit in het verenigen van Europa: in 1970 was hij een van de oprichters van de European Society for Dermatological Research. Vele oorkondes met erelidmaatschappen van dermatologenverenigingen sierden de muur van zijn werkkamer, hij had contacten over de gehele wereld met beroemde dermatologen als Jablonska (door hem 'the terrestrial Queen of dermatology' genoemd), Thivolet, Braun Falco en Miklos Simon. Hij werd in 1986 benoemd tot doctor honoris causa aan de Universiteit van Szeged.

Behalve zijn wetenschappelijke verdiensten was Cormane een zeer sociaal mens en kon hij zich uitstekend inleven in patiënten, die van hem de uitspraak 'u hebt een weeffoutje' konden accepteren. De vele aangename activiteiten voor medewerkers en arts-assistenten zijn legendarisch, zoals de voor hem heilige Sinterklaasfeesten en de vrijdagmiddagborrels op het laboratorium. Ooit schonk hij een doos wijn, die hem wat tegenviel, aan het lab. Korte tijd later werd tijdens de borrel een fles hieruit geopend en hij vroeg zich toen hardop af, hoe ze aan die heerlijke wijn kwamen. 'Wel professor, die komt uit uw doos...'

Ter ere van zijn 60e verjaardag werd, op initiatief van zijn opvolger prof. Jan Bos, een film gemaakt met als titel 'Het Heilige Moeten', waarin zijn levensloop werd vastgelegd. Cormane overleed plotseling op 18 februari 1987, bijna 62 jaar oud.

1964 | Musaphs 'itching and scratching'

Dat de huid meer is dan een omhulsel, is algemeen bekend. Voor de internist is de huid een belangrijke regulator van temperatuur en waterhuishouding. Voor de immunoloog maakt de huid deel uit van het afweersysteem. Voor de neuroloog is de huid een eindorgaan van de sensibele zenuwen. Voor de seksuoloog is de huid met zijn aangrenzende slijmvliezen vooral een lustorgaan. In het blikveld van de dermatopsycholoog komen al deze functies samen. Hij heeft oog voor dit alles en in het bijzonder voor het 'onderhuidse'. De naam van de psychiater Herman Musaph is hiermee als geen ander verbonden. Hij was een van de eersten in Nederland die erop wees hoe belangrijk het voor de psychosociale ontwikkeling is dat kinderen al op jonge leeftijd het intense lichamelijke genot van aanraken, strelen en omhelzen ondergaan. Hij wist de psychopathologie van de huid te overstijgen door begrippen tot leven te brengen die ook voor de gezonde persoonsontwikkeling van belang zijn, zoals aanraking, tederheid en huidcontact. Duimzuigen, strelen van het eigen lichaam, spelen met de genitaliën en de haren zijn vroege vormen van auto-erotiek en behoren tot de normale vroegkinderlijke ontwikkeling. Taboes op aanraking en eventuele erotische remmingen van de ouders kunnen aanleiding geven tot problemen in de erotisch-seksuele ontwikkeling.



De loopbaan van Herman Musaph op het gebied van de medische seksuologie begon in 1946, toen hij ging werken bij het Aletta Jacobshuis, consultatiebureau voor huwelijks- en geslachtsleven te Amsterdam. In 1951 werd hij verbonden aan de afdeling Huidziekten van het Binnengasthuis te Amsterdam. De toenmalige hoogleraar, prof. dr. Jan Roelof Prakken, trok hem aan in een tijd waarin de psychosomatische geneeskunde zich in een toenemende belangstelling mocht verheugen. Musaph wist op gedegen wijze inhoud te geven aan een betrekkelijk nieuw vakgebied, eerst in samenwerking met Prakken en later met diens opvolger, prof.dr. Rudi Harold Cormane. Hij onderzocht met



name huidaandoeningen die een dermatologische expressie zijn van een psychiatrische stoornis, zoals dermatitis artefacta en trichotillomanie, en huidaandoeningen waarin psychologische en psychiatrische aspecten betrokken dienen te worden, zoals pruritus 'psychogenica'. Beroemd zijn geworden zijn studies over jeuk en krabben, waarbij in het bijzonder genoemd dient te worden de in 1964 verschenen studie *Itching and scratching. Psychodynamics in dermatology*. De Vereniging voor Psychiatrie verleende hem in 1965 de Ramaer-medaille voor zijn bijdragen aan de kennis van de psychodynamische en therapeutische aspecten van dermatologische aandoeningen. In 1972 ontving hij de Award van de International Health Foundation in Genève voor zijn studie *The psychology of a patient with a skin disease*. In 1977 werd hij benoemd tot hoogleraar medische seksuologie. Musaph vestigde in zijn werk en in zijn talrijke voordrachten voor collega's en voor het grote publiek steeds weer de aandacht

op het belang van huidcontact voor de gezonde ontwikkeling van het gevoelsleven en van de seksualiteit. De film *Huidcontact*, die hij gemaakt heeft met de cineaste Dorna van Rouveroy, maakt dit op een fraaie en ontroerende wijze duidelijk.

Daarnaast was hij ook op het gebied van de psychotraumatologie van oorlogsslachtoffers actief. In dat verband zei hij wel eens dat hij op zijn spreekuur meer patiënten zag die moeite hadden met het niet kunnen vergeten van ervaringen dan patiënten die moeite hadden zich iets niet meer te kunnen herinneren. Als 'nestor van de psychodermatologie' was het voor Musaph verheugend te kunnen constateren dat zijn vakgebied in de laatste jaren van zijn leven hernieuwde aandacht genoot. In 1989 werd de Nederlandse Werkgroep voor Psychodermatologie opgericht, die in 2006 werd omgezet in de Nederlandse Vereniging voor Psychodermatologie (NVPD). In 1991 organiseerde de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie een nascholingsdag psychodermatologie en in datzelfde jaar werd in Florence het initiatief genomen tot oprichting van de European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP). Musaph was hierbij nog actief betrokken, maar hij overleed in 1992, kort na een in Parijs gehouden bestuursvergadering. Naar hem genoemd zijn onder meer de in 1995 opgerichte Herman Musaph Stichting voor de psychodermatologie en de door deze stichting in het leven geroepen International Herman Musaph Award. Deze prijs is tot op heden uitgereikt aan de psychodermatologen Cotterill, Finlay, Gieler, Koblenzer, De Korte en Panconesi. Zijn levenswerk is nu in handen van volgende generaties psychodermatologen.

1969 | Contactallergie

Josef Jadassohn, Duits dermatoloog en pionier op het gebied van de allergologie, introduceerde de plaktest in 1895. Hij gaf daarmee de arts een instrument om contactallergie vast te stellen, hoewel brede toepassing in die tijd nog niet volgde.

In het begin van de vorige eeuw werd de Parijse metro aangelegd. Het viel toen op dat veel werkers huiduitslag kregen, maar men had nog geen idee van de oorzaak. Martial noemde in 1908 de aandoening cementschurft. Het waren Jaeger en Pelloni die eind jaren veertig van de vorige eeuw chromaatallergie als (mede)oorzaak van cementeczeem vaststelden. Een andere stof die bij contact vaak tot een eczeemreactie aanleiding geeft, is perubalsem. Aan dit uit Zuid-Amerika afkomstige natuurproduct is van oudsher een antiseptische en wondgenezende werking toegeschreven, hoewel die nimmer is bewezen. Prof. Leo Jansen, een pionier in Nederland, was de eerste die perubalsem ontmaskerde als contactallergeen. Het waren deze waarnemingen die de contactallergologie op de kaart zetten.

In de voetsporen van Leo Jansen volgden in de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw Klaus Malten in Nijmegen, Johan Nater in Groningen en Willem van Ketel in Amsterdam. Zij zetten een tra-



Johan Nater



Klaus Malten

ditie in gang waardoor de betreffende centra nog steeds toonaangevend zijn op het gebied van contactallergie.

De belangstelling voor de arbeidsdermatologie en de contactallergologie is van oudsher groot in de Verenigde Staten en in Scandinavië en in mindere mate in andere Europese landen. Bekende namen zijn: Alex Fisher, de auteur van de eerste edities van het standaardleerboek *Fisher's Contact Dermatitis*, Marion Sulzberger en Albert Kligman in de VS en Niels Hjorth en Lasse Kanerva in Europa, maar er zijn vanzelfsprekend veel meer namen te noemen.

De plaktest is nog steeds de gouden standaard om contactsensibilisatie van het vertraagde type aan te

tonen. De test is eenvoudig uit te voeren en geeft in tegenstelling tot in-vitrotechnieken directe informatie over het aangedane eindorgaan, in dit geval de huid. De test wordt uitgevoerd door op een gestandaardiseerde wijze de verdachte stof(fen) op de huid aan te brengen. Vervolgens kijkt men of er een eczeemreactie optreedt. Tijdschriften zoals *Contact Dermatitis* en *Dermatitis* ontleen voor een groot deel hun bestaansrecht aan de beschrijving van contactallergenen in het leefmilieu en de arbeidsomgeving.

Het lijkt, gezien de eenvoud, verwonderlijk dat er zo veel discussie is over de uitvoering van de plaktest. Maar er zijn nogal wat problemen bij de interpretatie. De test beoogt het vaststellen van contactsensibilisatie. Maar is een positieve reactie altijd bewijs daarvoor? Niet altijd, want eczeemreacties kunnen ook optreden door niet-immunologische reacties, met name als de stof te hoog geconcentreerd of op zieke huid wordt aangebracht. Om dit te ondervangen heeft de International



Contacteczeem door oorbel met secundaire impetigenisatie.

Contact Dermatitis Research Group, een gezelschap opgericht in 1969 door Europese en Amerikaanse dermatologen, testconcentraties vastgesteld die dit risico verkleinen. In 1989 introduceerden Torkel Fischer en Howard Maibach de TRUE-test. Dit kant-

en-klare systeem heeft niet het probleem van wisselende testhoeveelheden en is daarmee een volgende stap tot het voorkomen van fout-positieve reacties. De beperking hiervan is dat alleen de meest voorkomende contactallergenen in de reeks zijn opgenomen. In Nederland is Anton de Groot een belangrijke wegbereider geweest voor gestandaardiseerd testen, met een boek over testconcentraties van maar liefst 2800 allergenen. Overigens is ook de wijze van aflezen van de test belangrijk, maar hier wordt verder niet op ingegaan.

Is bij het ontbreken van een reactie contactsensibilisatie uitgesloten? Nee, want het immuunsysteem kan tijdelijk lokaal of systemisch zijn werk niet goed doen, waardoor er op dat moment geen reactie optreedt. Zelfs bij perfecte uitvoering zijn sensitiviteit en specificiteit beperkt. Maar stel dat de voorspellende waarde van de testuitslag 100% zou zijn, dan nog is er het probleem van de relevantie. Is de sensibilisatie verantwoordelijk voor het huidige eczeem en zo ja, in volledige mate? Moeten we na meer dan honderd jaar na de introductie geen afscheid nemen van de test? Zouden we niet over moeten gaan op een meer betrouwbare en minder belastende test? Ondanks al het speurwerk hiernaar, ook in Nederland, is een dergelijke test helaas (nog) niet beschikbaar. We zullen het dus voorlopig maar met de plaktest moeten doen. Wie, wanneer en hoe er wordt geplakt en hoe de uitslag wordt geïnterpreteerd, noopt tot grote zorgvuldigheid, zodat het rendement van de test de toets der kritiek kan doorstaan.

35

1971 | Dermatoscopie



Voorbeeld van een 'contact'-dermatoscoop.



Dermatoscoop gekoppeld aan een camera voor digitale opslag van de opnames.

De dermatoscopie heeft haar wortels in 1655 toen Borellus met behulp van een eenvoudige microscoop de subunguale capillairen van vingers bestudeerde. In 1893 publiceerde Unna over de diascopie van huidaandoeningen, waarbij hij zag dat applicatie van een vloeistof op de huid de epidermis transparanter maakt. Het begrip dermatoscopie stamt van Saphier die rond 1920 met behulp van een binoculaire microscoop voornamelijk onderzoek deed naar de huidcapillairen. Hij was het die als eerste de 'schollen' (globules) in melanocytaire naevi beschrijft.

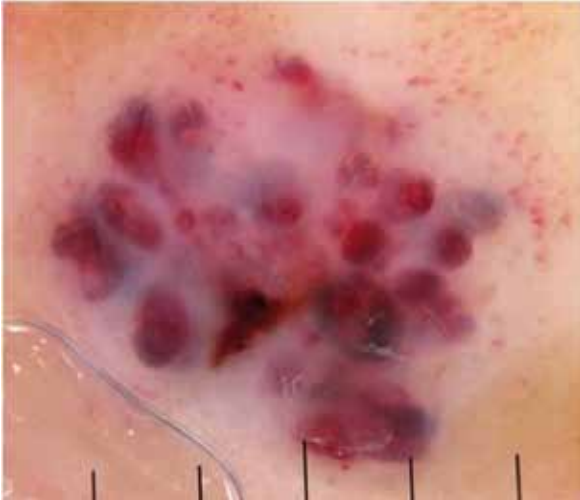
Maar pas in 1971 werd de praktische betekenis van deze methode voor de dermatoloog duidelijk. In dat jaar verscheen MacKie's artikel *An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin*, waarin de enorme waarde van de dermatoscopie voor de beoordeling van gepigmenteerde huidtumoren voor het eerst werd beschreven. Vervolgens werd begin jaren tachtig van de vorige eeuw de grondslag van de moderne dermatoscopie door vooral Oostenrijkse en Duitse groepen gelegd en daarna verspreidde zich de interesse naar de VS en andere landen.

Mijlpalen voor het gebruik van dermatoscopie in de dagelijkse dermatologische praktijk waren de

ontwikkeling van een goedkope dermatoscoop met een geïntegreerde lichtbron in zakformaat en de ontwikkeling van betrouwbare criteria voor de diagnostiek van gepigmenteerde huidafwijkingen begin jaren negentig. Hierna volgden vele publicaties.

Tegelijkertijd stond om andere redenen het melanoom centraal in de medische belangstelling. Door onder andere de ontdekking van verschillende melanoomantigenen werd deze maligne tumor een rolmodel voor de interactie tussen het immuunsysteem en kanker. Ook de sterke stijging van de incidentie- en mortaliteitscijfers van melanoom onder grote delen van de wereldbevolking met een licht huidtype brachten deze tumor verder onder de aandacht.

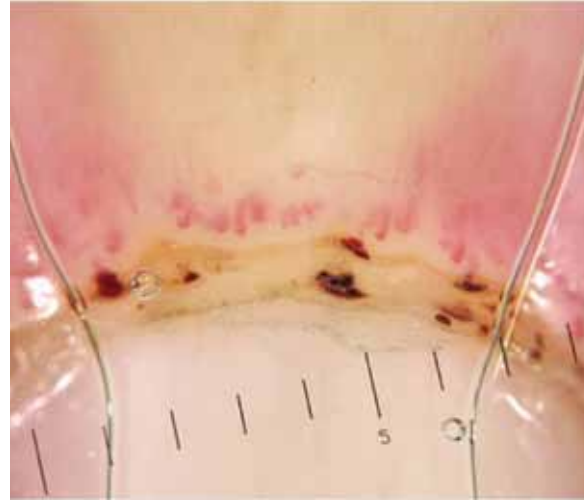
Omdat de mortaliteit als gevolg van het melanoom gerelateerd is aan de tumordikte, was er een sterke behoefte aan vroegdiagnostiek. In 2001 werd een eerste wereldcongres over dermatoscopie georganiseerd. In 2005 vermeldde de Nederlandse melanoomrichtlijn voor het eerst dat dermatologen zich in deze techniek dienden te bekwamen op grond van meerdere grotere studies waaruit bleek dat dermatoscopie een belangrijke bijdrage levert aan de verbeterde diagnostiek van het melanoom.



Dermatoscopie van een angioom.

Tegenwoordig is het mogelijk dermatoscopische beelden eenvoudig met een camera(systeem) digitaal op te slaan; er zijn zelfs koppelingen voor een mobiele telefoon bedacht, die het mogelijk maken de opnames direct voor een second opinion via het internet te versturen. Automatische beoordelings-systemen geven een indicatie over de verdenking op maligniteit.

Dermatoscopisch onderzoek is nu standaard geworden bij het beoordelen van gepigmenteerde laesies. In de landelijke richtlijn Melanoom van de huid (2005) staat dat dermatoscopie de accurate van de klinische diagnose aanzienlijk verhoogt. De sensitiviteit ligt bij klinisch onderzoek met het blote oog door de dermatoloog rond 60%, de sensitiviteit bij dermatoscopisch onderzoek



Dermatoscopie van de nagelriem: capillaire loops, erytheem en splinterbloedingen in het kader van autoimmuunaandoeningen.

door de ervaren dermatoloog rond 90%. Ook de specificiteit verbetert met dermatoscopisch onderzoek

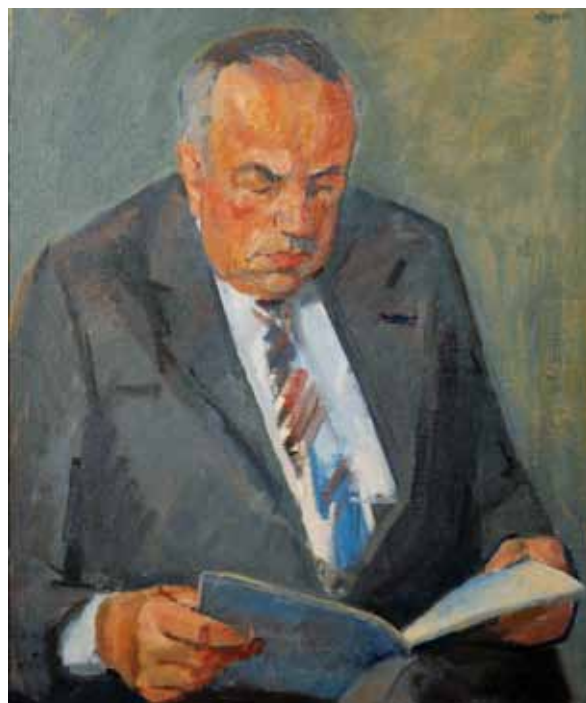
Verder worden in de laatste jaren steeds meer dermatoscopische observaties van andere huidaandoeningen gepubliceerd, zoals de bevindingen bij psoriasis, lichen planus en scabies, waarbij de aanvullende waarde van dermatoscopie nog niet duidelijk is.

Het internationale dermatoscopiegezelschap (www.dermoscopy-ids.org/), waarbij iedereen zich kan aansluiten, onderhoudt een educatieve internetsite met leerprogramma's via podcasts, organiseert regelmatig congressen en is actief betrokken bij wetenschappelijk onderzoek.

1971 | De grensverkenningen van Mali

Jan Mali kreeg zijn opleiding in de dermatologie van prof. Theodoor van Leeuwen te Utrecht. Hij vestigde zich als dermatoloog in 's-Hertogenbosch en aanvaardde in die tijd ook een parttime onderzoeksfunctie op de afdeling Fysiologie van de Rijksuniversiteit van Groningen. In zijn laatste Groningse jaar was hij als chef de clinique werkzaam op de afdeling Dermatologie bij prof. Ruiten. Vanuit die functie aanvaardde hij in 1957 de benoeming tot hoogleraar en afdelingshoofd dermatologie aan de Katholieke Universiteit van Nijmegen.

Op 18 juni van dat jaar hield hij zijn oratie *Grensvak op grensvlak*. Vanuit zijn degelijke klinische dermatologische kennis, voor een belangrijk deel ingegeven vanuit de Franse school, bracht hij de primaire efflorescenties in verbinding met de dermatopathologie, met de fysiologie en met de biochemie. Mali was een verbinder van gedachten en van verschillende disciplines. Zijn denken ging niet over de bekende paden maar was origineel, gedurfd en met academisch internationaal elan. In 1971 hield Mali ter ere van het 75-jarig bestaan van de 'Vereniging' een rede in het Kurhaus te Scheveningen waar hij zijn gehoor indringend toesprak met de woorden: 'Het heeft er alle schijn van dat wij, evenals Selhorst en de zijnen 75 jaar



geleden, niets vermoedend aan de vooravond van een revolutionaire ontwikkeling op ons vakgebied staan'. En hij had gelijk want hoe indrukwekkend heeft de dermatologie zich de laatste vier decennia ontwikkeld en haar grenzen verlegd!

Als clinicus zag hij het grote belang van de respons van de huid op omgevingsfactoren. Hij be-



Het leerboek van prof. Mali.

naderde deze uit de kliniek geboren vraagstelling multidisciplinair met een fysisch chemicus en een organisch chemicus. In deze context was het dat prof. Klaus Malten zijn werk in de arbeidsdermatologie kon ontwikkelen met inzichten in de fysiologie van de huid: inzichten in ortho-ergisch eczeem en in huidbarrièrestoornissen bij atopisch eczeem en het *heat pipe*-principe zijn footprints van deze interdisciplinaire ontwikkeling in de Nijmeegse kliniek onder Mali.

Het *ulcus cruris* vormde een tweede klinisch thema waar Mali de interdisciplinaire benadering met de medische fysica heeft ontwikkeld. In deze context heeft prof. Kuiper het klinisch pathologisch fundament gegeven aan de flebologie. De indi-

recte veneuze drukmeting en het microcirculatie-onderzoek hebben de flebologie een belangrijke academische onderbouwing gegeven. De eerste beschrijving van het dermatologisch ziektebeeld van de pseudokaposi met pathofysiologische onderbouwing, kan dan ook met recht de *morbus Mali-Kuiper* worden genoemd.

Het thema psoriasis vormde een andere belangrijke klinische problematiek waarbij de klassieke behandelingen in de jaren zeventig en tachtig niet bevredigend waren. Het was de visie van Mali om in samenwerking met biologen en biochemici ook de psoriasisproblematiek multidisciplinair te benaderen. Op het thema epidermis en psoriasis werden in die tijd bevindingen gedaan die grote internationale erkenning kregen.

Inmiddels, 27 jaren later, staande voor het schilderij van Jan Mali kijk ik terug naar de grondlegger van de kliniek waar ikzelf inmiddels 20 jaar leiding aan geef. Wat ervaar ik zo veel jaren later als zijn grote betekenis en wat zit er na al die jaren nog steeds verankerd in het hart van deze kliniek? De verbondenheid tussen enerzijds de kliniek en anderzijds zowel het epidemiologisch als celbiologisch onderzoek blijft onze academische context, ons academisch hart, waardoor we elke dag op zoek zijn naar innovatie voor de patiënt van nu en blijven investeren voor de patiënt van morgen. Een academisch verbond dat we ook aan onze studenten en aios proberen over te dragen.

1973 | Geneesmiddelen erupties

Geneesmiddelen kunnen, al dan niet lokaal toegediend, een scala aan huidverschijnselen veroorzaken, variërend van niet-specifiek erytheem tot een levensbedreigende loslating van huid en slijmvliezen. Soms zijn ook andere organen betrokken. Voor patiënten is het van groot belang te weten of en zo ja welk middel of welke chemische stof hiervoor verantwoordelijk was. Ze hebben behoefte aan informatie hoe zij in de toekomst zo'n huidreactie kunnen vermijden, symptomen kunnen bestrijden, welke middelen zij dienen te vermijden en welke gebruiksalternatieven er zijn. Hiervoor kan men diverse bronnen raadplegen, uiteraard de huisarts maar ook de apotheek en het Lareb.

De eerste die zich op dit terrein verdienstelijk maakte, was Leopold Meyler. Hij liep in de Tweede Wereldoorlog tuberculose op, waarvoor hij werd behandeld met para-aminosalicylzuur (PAS) en isoniazide (INH). Tijdens die behandeling kreeg hij een exantheem en begon literatuur te verzamelen over bijwerkingen van geneesmiddelen. Die belangstelling groeide uit tot een levenswerk. In 1957 verscheen de eerste druk van *Side effects of drugs*. In 1969, toen hij de leeftijd bereikte waarop de meesten hun carrière beëindigen, werd hij hoogleraar Klinische farmacologie in Gronin-

gen. Meyler overleed plotseling in 1973. Het jaar daarvoor was de zevende druk van *Side effects of drugs* verschenen. Het is een internationaal standaardwerk geworden. Zelfs in Frankrijk, waar de Engelse taal nog niet de medische wetenschap beheerste, werd gesproken van 'Le Meyler'. Het boek kent inmiddels vijftien edities en een jaarlijkse *Annual*.

Ook een dermatoloog uit de 'verre periferie' heeft van geneesmiddelenbijwerkingen zijn levenswerk gemaakt. In 1973 verscheen bij Excerpta Medica van de hand van Wybo Bruinsma *A guide to drug eruptions*, de eerste monografie over bijwerkingen



Toxicodermie op wit(te) kruis(tabletten).



Bromoderma.

van geneesmiddelen in de dermatologie. Het boek kreeg alom lovende besprekingen. In 2009 verscheen de negende editie. Opvallend daarbij was dat de eerste zes edities verschenen vanuit Oosthuizen, zijn woonplaats. Bij navraag bleek de reden hiervan dat Excerpta Medica moeite had met de wijze waarop Bruinsma zijn gegevens verzamelde. Aan zijn individualistische instelling ligt ten grondslag de *File of side effects in dermatology*, zoals hij dat heeft verwoord in de *International Journal of Dermatology*: 'Drug monitoring is now a major undertaking both by governmental bodies and

pharmaceutical companies in most countries and considerable funds are allocated for this purpose. Similarly, as there is still a place in astronomy for amateur astronomers in observing phenomena, a simple scheme of communication between dermatologists might provide a worthwhile contribution in this field at minimum costs.' Bruinsma gaf in de eerste editie van zijn boek al een aantal praktische aanbevelingen die nog steeds hun waarde hebben: let op de tijdsrelatie. Allergologisch onderzoek kan zinvol zijn. Staak of vervang indien mogelijk het verdachte middel. Zelfs dan kan een reactie 1-2 maanden aanhouden. Provoceren is mogelijk, mits onder voorzorgen. In de mogelijkheden van het epicutane onderzoek (type 4-allergie) werd hij gesteerd door het werk van Willem van Ketel, met een eerste publicatie op dit gebied in 1963 over PAS en INH. Tegenwoordig neemt dit onderzoek een belangrijkere plaats in dan veertig jaar geleden, maar nog steeds is het diagnostische areaal bij geneesmiddelenenerupties beperkt.

Was Bruinsma een der laatste Mohikanen van die romantische tijd waarin perifeer werkende dermatologen niet te verwaarlozen bijdragen aan het vak leverden of was hij een van de eerste zwaluwen die een nieuw tijdperk aankondigen van dermatologen die wereldwijd met elkaar in contact staan en razendsnel de laatste informatie uitwisselen via internet en toegang hebben tot databestanden met gegevens over geneesmiddelenenerupties? Waarschijnlijk beide.

1974 | Cutane lymfomen

Lymfomen zijn maligne woekeringen van lymfocyten. Twee Franse dermatologen hebben wat betreft het cutane lymfoom geschiedenis geschreven. In 1806 heeft de vermaarde Franse medicus Jean Louis Alibert de eerste beschrijving van mycosis fungoides gepubliceerd, een met schilferende erythemateuze plaques en tumoren gepaard gaande chronische huidaandoening. De dermatoloog Albert Sézary heeft in de jaren dertig en veertig van de twintigste eeuw patiënten met een erythrodermie beschreven met grote atypische cellen in de huid, lymfklieren en het bloed (*cellules monstrueuses*), tegenwoordig aangeduid als sézarycellen. Zowel mycosis fungoides als het sézarysyndroom zijn later herkend als vormen van cutane lymfomen. Inmiddels kennen wij een aantal verschillende typen primair cutane T-cellymfomen en B-cellymfomen die onderling verschillen in biologisch gedrag en daarmee in behandeling van voorkeur. Het Nederlands onderzoek op het gebied van de cutane lymfomen is tot het midden van de jaren tachtig een Leidse aangelegenheid geweest. Jaarlijks wordt in Nederland bij circa tweeduizend nieuwe patiënten de diagnose maligne lymfoom gesteld (vierhonderd hodgkinlymfomen, 650 keer de ziekte van Kahler, duizend non-hodgkinlymfomen). Het cutaan lymfoom, een non-hodgkinlymfoom dat zich primair manifesteert in de huid,



Mycosis fungoides in gevorderd stadium.

is een relatief zeldzame ziekte die in Nederland ongeveer 150 tot 200 nieuwe patiënten per jaar treft. De Leidse onderzoekslijn is begin jaren zeventig begonnen als een samenwerkingsproject tussen de vakgroepen Dermatologie, Pathologie en Histochemie. In het laboratorium voor Histochemie en cytologie te Leiden werden metingen ontwikkeld waarmee het DNA-gehalte van tumor-

cellen kon worden vastgelegd (DNA-cytofotometrie). Het is de verdienste geweest van Willem van Vloten dat hij deze techniek introduceerde bij de vroegtijdige diagnostiek van mycosis fungoides, het meest bekende en meest voorkomende type cutaan T-cellymfoom. In 1974 promoveerde hij op dit onderwerp in Leiden. Het onderzoek werd daarna voortgezet door Rein Willemze, die in 1983 op hetzelfde onderwerp promoveerde. In 1990 brachten zij samen met Gunhild Lange Vejlsgaard en K. Thomsen een boek uit over cutane lymfomen bij Karger in Basel.

Van Vloten en Willemze gingen beiden verloren voor de Leidse vakgroep. Zij werden hoogleraar respectievelijk in Utrecht (1985) en aan de VU in Amsterdam (1988) en namen het onderzoek dat zij hadden geïnitieerd mee naar hun nieuw domicilie. Onder leiding van Van Vloten en Willemze kwamen nog verschillende dermatologische proefschriften tot stand. Ook richtten zij in 1985 samen met de pathologen Erik Scheffer en Chris Meijer de Nederlandse Werkgroep Cutane Lymfomen (NWCL) op, een in de wereld uniek samenwerkingsverband van dermatologen en patholoog-anatomen uit verschillende academische centra. De werkgroep diagnosticeert en classificeert patiënten met cutane lymfomen en geeft behandelingsadviezen. De gegevens van de patiënten worden centraal bijgehouden. Inmiddels zijn meer dan drieduizend patiënten geïncorporeerd. De systematische integratie van klinische en histologische kenmerken gecombineerd met het relatief grote aantal patiënten maakte het mogelijk om nieuwe

ziekte-entiteiten af te grenzen. Ziektebeelden die door de NWCL (mede) zijn gekarakteriseerd, zijn onder andere het spectrum van primaire cutane CD30-positieve lymfoproliferatieve ziekten (cutaan anaplastisch grootcellig lymfoom en lymfomatoïde papulosis), folliculotrope mycosis fungoides, agressieve epidermotrope CD8+ CTCL met een cytotoxisch fenotype, het primair cutaan follicelcentrumcellymfoom, en het primair cutaan grootcellig B-cellymfoom, beentype. De verbeterde classificatie van patiënten gecombineerd met lange follow-up-tijden maakte clinicopathologische studies mogelijk die informatie opleverden over het klinische beloop, respons op therapie en prognose. De resultaten van deze studies vormden de basis voor de EORTC-classificatie (1997) en de WHO-EORTC-classificatie van cutane lymfomen (2005) en zijn later geïncorporeerd in de WHO-classificatie van maligne lymfomen (2008).

Toen Willemze in 2000 terugkeerde naar de Leidse Alma mater, werd het onderzoek naar cutane lymfomen in Leiden weer opgepakt. Het onderzoek in deze tijd was vooral gericht op de identificatie van de moleculaire veranderingen die betrokken zijn bij de pathogenese van verschillende typen cutane lymfomen. Hierbij werden in samenwerking met de afdelingen Moleculaire celbiologie en Humane genetica genoombrede analyses uitgevoerd naar mutaties, amplificaties en deleties, promotormethylering en expressie van microRNA en RNA in tumorweefsel, aangevuld met functionele studies met vers geïsoleerde tumorcellen. Deze studies leverden diverse proefschriften op.

1975 | Lymeborreliose

De ziekte van Lyme was al tientallen jaren bekend onder verschillende namen voordat men de verwekker isoleerde. Het waren voornamelijk Europeanen zich op dit terrein verdienstelijk maakten. De eerste die tekenbeten in verband bracht met huidziekten was de Zweed Afzelius. Hij beschreef in 1909 hoe na een tekenbeet zich een rode vlek ontwikkelde die zich langzaam centrifugaal uitbreidde en in het centrum verbleekte. Hij noemde de ring het erythema chronicum migrans. Hij kende de vector, vermoedde een verwekker, maar kon die niet aantonen. De Fransman Garin kwam vervolgens in 1920 met een mededeling over neurologische afwijkingen die soms waren voorafgegaan door erythema migrans. Dat het om een infectie ging, moest nog worden bevestigd. De Binder spoot zichzelf in met lesionaal weefsel en kon zo een erythema chronicum migrans opwekken. In 1948 zag De Lenhoff spirocheten in

huidbiopten van patiënten met erythema migrans, wat voor Hollström voldoende reden was om in 1951 zestien patiënten met erythema migrans te behandelen met penicilline. Naderhand bleken tetracycline en cefalosporine het ook goed te doen. In Europa wist men inmiddels dat de dermatologische en neurologische afwijkingen na een tekenbeet konden worden genezen met antibiotica.

De Amerikanen kwamen vervolgens met een ander verhaal. In 1975 werd het Amerikaanse dorpje Lyme opgeschrikt door een opvallend groot aantal kinderen dat last kreeg van artritis. Twee ongeruste moeders die niet in toeval geloofden, vormden een niet te stuiten lobby. Onderzoekers gingen aan de slag en kwamen tot de ontdekking dat veel kinderen door een teek waren gebeten. Een aantal van hen had ook neurologische en cardiale verschijnselen. Vanaf toen heette het



symptomencomplex *Lyme-disease*. In 1982 ontdekte Willie Burgdorfer een spirocheet in de teken die de ziekte hadden verwekt. Daarmee was de infectieuze pathogenese rond. De spirocheet werd *Borrelia burgdorferi* genoemd. De door Herxheimer beschreven acrodermatitis chronica atrophicans werd aan het syndroom toegevoegd, evenals het borrelielymfocytoom. Later werd de ziekte tot in detail ontrafeld. Tegenwoordig is bekend dat het een zeer complex ziektebeeld is, waarbij de *Borrelia burgdorferi* wat betreft ziekmakend vermogen veel weg heeft van zijn 'achterneef' *Treponema pallidum*. Zoals er late stadia van syfilis zijn, zo zijn er ook late en chronische verschijnselen van Lymeborreliose. Chronische Lyme kan een nare, blijvende, invaliderende ziekte zijn. Antibiotische behandeling kan wel verdere progressie voorkomen, maar het effect op de al bestaande functionele stoornissen en uitvalsverschijnselen is meestal minimaal of afwezig. Er zijn veel patiënten beschreven die na adequate antibiotische behandeling van gedissemineerde Lymeborreliose langdurig klachten hielden, zoals sterke vermoeidheid, pijnen in spieren en gewrichten, prikkelingen en tintelingen in ledematen en/of ge-

heugen- en concentratiestoornissen. Men spreekt in dat geval ook wel van een persisterende infectie, maar het overtuigend bewijs voor het bestaan hiervan is niet geleverd. Daarover verschillen de beroepsgroep en de patiëntenvereniging al enige jaren van mening. Een ander discussiepunt is de mate van over- en onderdiagnostiek. Beide komen voor, maar patiënten leggen de nadruk op onderdiagnostiek, terwijl artsen vooral oog lijken te hebben voor de overdiagnostiek. De laboratoriumdiagnostiek bij Lymeborreliose is niet eenvoudig omdat antistoffen bij een vroege infectie vaak afwezig zijn. Anderzijds hoeft een positieve uitslag van het bloedonderzoek niet op ziekteactiviteit te duiden maar kan er sprake zijn van een vroeger doorgemaakte infectie. Onderbehandeling kan ernstige gevolgen hebben zoals neurologische manifestaties, cardiale aandoeningen, huidafwijkingen en artritis, maar onnodige antimicrobiële behandeling kan ook schadelijk zijn. Patiënten met langdurige klachten willen graag (jaren)lang behandeld worden, maar artsen verzetten zich daartegen omdat zij daar geen heil in zien. De dermatoloog staat bij deze controverser meestal in de zijlijn, maar kan er niet helemaal buiten blijven.



Volgezogen teek aan tepel van een 93-jarige man en verwijdering hiervan.

40

1976 | Hermans ten voeten uit



De dermatoloog Eduard Hermans (1894-1981) groeide op in Maastricht, waarna hij in 1911 zich inschreef als student medicijnen in Utrecht. Na zijn artsexamen in 1917 werd hij officier van gezondheid in Nederlands-Indië. In 1923 werd hij als garnizoensarts overgeplaatst naar Ambon met de opdracht de lepra en de framboesia te bestrijden. Na terugkeer in Nederland volgde hij de opleiding dermatologie in Leiden. In 1925 vestigde hij zich als dermatoloog aan de Mathenesserlaan te Rotterdam en later aan de Wijde Nieuwsteeg, midden in de rosse buurt, waar hij een havenpolikliniek voor zeelieden oprichtte. Zeelieden kregen door zijn toedoen kosteloos onderzoek, advies, behandeling en zo nodig opname. Toen deze organisatie succesvol bleek, werden elders dergelijke diensten opgezet. In 1928 promoveerde hij op framboesia tropica bij de Leidse hoogleraar interne geneeskunde Koolemans Beynen.

Mede door zijn organisatorische talent en zijn kennis van tropische ziekten en geslachtsziekten, kreeg hij het voor elkaar dat in 1933 in Nederland het zogeheten 'follow-up'-stelsel werd ingevoerd, waardoor in samenwerking met de kruisverenigingen in alle provincies adviesbureaus voor geslachtsziektenbestrijding werden opgericht.

Toen de Stichting Klinisch Hoger Onderwijs te Rot-

terdam in 1958 een eigen status kreeg, lag het voor de hand Hermans als docent aan te stellen. Hij werd benoemd tot buitengewoon hoogleraar te Utrecht, totdat in 1965 Rotterdam een eigen medische faculteit kreeg. Hermans behoorde tot de kopgroep van vijf hoogleraren die in Rotterdam een leerstoel kregen.

Professor Hermans was een eminent clinicus van internationaal formaat. Maar van de moderne ontwikkelingen die hij duidde als 'dermatologie in een regeerbuisje' moest hij niets hebben. Op het wereldcongres dermatologie in Venetië (1971) had hij zich abusievelijk als spreker aangemeld in de



Humor in de geneeskunde (Tweede deel, 1962).

sessie 'autoimmuunziekten' met een voordracht over automutilatie. Hij ontdekte zijn vergissing gelukkig op tijd en kon nog net voor zijn spreekbeurt de zaal stiekem verlaten. De voorzitter van de sessie die Hermans persoonlijk kende en hem op de eerste rij had zien zitten, riep hem diverse malen vertwijfeld maar vergeefs op.

Als publicist was Hermans zeer veelzijdig. Al tijdens zijn studiejaren verdiende hij grotendeels de kost met journalistieke bijdragen aan het *Utrechts Dagblad*. Daarnaast schreef hij eenacters die door Cor Ruys en Tilly Lus werden gespeeld. Onder het pseudoniem Herbert Kamp schreef hij in 1934 een roman, getiteld *De Geschiedenis van een minuut*. In 1976 verscheen zijn autobiografie: *Hermans ten voeten uit*. Zijn befaamde gevoel voor humor resulteerde in een tweedelige bundel: *Humor in de Geneeskunde*, die nog steeds volop verkrijgbaar is in antiquariaten. Verder was Hermans medeoprichter en jarenlang hoofdredacteur van de *Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde*, een reeks van succesvolle monografieën van uitgeverij *Stafleu*, waarin er ook enige van zijn hand zijn verschenen.

Ook op het gebied der huid- en geslachtsziekten heeft hij over uiteenlopende onderwerpen gepubliceerd. In 1963 verscheen zijn *Classificatio dermato-venereologia* in het Latijn en het Engels, met extra uitleg in het Spaans, Frans en Duits. Het werk heeft nooit een tweede druk beleefd.

E.H. sr. en E.H. Hermans jr. behoren met M.E. en M.K. Polano tot de zeldzame familiale der-



Classificatio dermato-venereologia (1963).

matologische duo's die samen publiceerden. Het boek *Huid- en Geslachtsziekten* van Hermans en Hermans kwam in 1967 uit bij Stafleu te Leiden. Het boek is uniek in zijn soort. De voornaamste huid- en geslachtsziekten worden in alfabetische volgorde besproken. Wie niet voldoende voorkennis heeft om op die manier tot de juiste diagnose te komen, kan via een topografische schema van het menselijk lichaam en een morfologische leidraad van huidafwijkingen verder zijn weg vinden. Zo komt een niet-dermatoloog bij een dikke rode neus toch vrij gemakkelijk uit bij een rhinophyma. Hij was daarmee zijn tijd vooruit. Want de behoefte aan diagnose-classificatiesystemen is onverminderd blijven bestaan en er gaan weer allerlei stemmen op om dit via internet nieuw leven in te blazen.

41

1978 | Mohschirurgie

Het begrip chirurgie of heelkunde komt uit het Oud-Grieks: χείρ (cheir) = 'hand, arm' en ἔργον (ergon) = 'werk', waarbij de chirurg verwondingen, tumoren en infecties operatief behandelt. Er bestond vroeger een groot verschil tussen de universitair opgeleide medicus die de zieke inwendig behandelde en de barbier-chirurgijn die het beroep van heelmeeester uitoefende. Chirurgijns – letterlijk 'handwerkers' – waren geen denkers, maar doeners, die het vak afkeken van een leermeester, bij wie zij voor een aantal jaren als knecht in dienst traden. Dit (gilde)systeem vertoont enige overeenkomst met de huidige specialistenopleiding. Het specialisme dermatologie en venereologie is oorspronkelijk een afsplitsing van de interne geneeskunde. De beoefenaar van dit specialisme was dus van meet af aan een universitair geschoolde arts. Wellicht aardig om te vermelden dat het snijdend specialisme urologie ruim een eeuw geleden uit de dermatologie is ontsproten. Ook de dermatochirurgie is een beweging terug in tijd en geest: van hersenwerk naar handvaardigheid. Het betreft vooral de chirurgische behandeling van goedaardige en kwaadaardige huidtumoren.

Afwijkingen in de huid kunnen radicaal chirurgisch worden verwijderd met behulp van het scalpel, maar de dermatoloog kent daarnaast van ouds-



her vele andere technieken zoals het afschaven (curetteren), bevriezen (cryotherapie), wegbranden (elektrocoaguleren) of verdampen (ablatieve lasertherapie).

De gemiddelde dermatoloog behandelt tegenwoordig iedere werkdag patiënten met een dermatologisch probleem. Hiertoe behoort in eerste instantie het basaalcelcarcinoom, de meest voorkomende maligne tumor bij blanke mensen. Omdat de tumor vrijwel nooit metastaseert, maar wel lokaal veel destructie kan veroorzaken, is de behandeling primair gericht op radicale verwijdering.

Uitgaande van het concept dat het basaalcelcarcinoom per continuitatem groeit, ontwikkelde Frederick Edward Mohs in de jaren dertig van de

vorige eeuw een nieuwe chirurgische techniek, waarbij de essentie was om maximale curatie te bereiken bij minimaal verlies van gezond weefsel. Mohs was algemeen chirurg, die al tijdens zijn opleiding aan de universiteit van Wisconsin-Madison in-vivofixatietechnieken met zinkchloride toepaste om de tumor laagje voor laagje te kunnen wegsnijden. Oorspronkelijk was hij weinig succesvol omdat zijn collega-chirurgen het eigenlijk maar niets vonden dat zij histopathologische coupes moesten bekijken om patiënten met kanker te genezen. Dat veranderde toen hij in contact kwam met dermatologen, die immers van huis uit getraind zijn in de dermatopathologie. Zo legde hij de basis voor verdere verspreiding van zijn techniek. Door het weefsel tussentijds histopathologisch te onderzoeken kon hij de uitbreiding van de tumor nauwkeurig bepalen. Daarna werd de ingreep herhaald. Het nadeel van zijn methode was dat het bewerken van het weefsel voor micro-

scopisch onderzoek minstens een dag duurde en er dus maar één excisie ronde per keer kon worden uitgevoerd.

In de jaren zeventig werd de in-vivofixatietechniek met zinkchloride gemodificeerd door de Amerikaanse dermatoloog Theodore A. Tromovitch, die gebruikmaakte van vriescoupes, met als gevolg dat de patiënt in één zitting volledig behandeld kon worden. Oorspronkelijk werd dit de microscopically controlled surgical ablation genoemd. Al snel werd de variant van Tromovitch, met de vriescoupes, algemeen gangbaar. Hierdoor veranderde de naam van deze techniek in 'micrografische chirurgie'. Uit respect voor Frederic Mohs wordt zijn naam hier nog altijd aan verbonden. De mohstechniek heeft een zeer hoog curatiegehalte (bijna 100%). Behalve dermatologen zijn er ook plastisch chirurgen en kno-artsen die de techniek toepassen.



36-jarige vrouw die succesvol is behandeld met mohschirurgie.

42

1982 | Alopecia

Er is een interessante theorie die zegt dat een kale haarloze man het toppunt van de menselijke evolutie vormt. De theorie komt er eenvoudig op neer dat de mens gaandeweg zijn pels heeft verloren, om, bevrijd van alle harige narigheid, meer ruimte te creëren voor hersengroei. Om die evolutionaire gedachtesprong te maken moet je er wel nog een paar dingen bij verzinnen. Als de aap en de mens miljoenen jaren geleden nog een gemeenschappelijke voorouder hadden, rijst namelijk de vraag hoe de behaarde (daar gaat men dan wel vanuit) oermens-aap zijn vacht verloor (zie foto hieronder). Een van de theorieën die een verklaring geven voor het verlies van haar, is dat de voorloper van de mens eerst nog een tijd in water heeft rondgelopen en gezwommen, alvorens vanuit het oerwoud van Centraal-Afrika de meer oostelijk gelegen savannen

te betreden. In die theorie gaat men ervan uit dat de voorloper van de mens de bomen de rug had toegekeerd op het moment dat een groot deel van het Afrikaanse continent zou zijn overspoeld door water. Uit de hoger gelegen gedeelten ontstonden talloze



kleine eilanden, waarop de oermens geïsoleerd raakte. Het nieuwe leefmilieu en het gebrek aan voedsel dwongen hem ertoe een waterachtig bestaan te ontwikkelen. Volgens een andere theorie trok de oermens zich terug in holen en grotten. De nesten waar hij met zijn gezinsleden in sloep, vormden een broedplaats voor teken, vlooien, muggen en andere insecten. Om zich van dit ongerief te bevrijden ontdeed hij zich van zijn pels. Volgens weer een andere theorie was het het kampvuur aan zijn schenen dat hem zijn kaalheid bezorgde. In de koude nacht kon hij zich verwarmen rond het kampvuur terwijl hij de hitte van overdag beter aankon zonder benauwende bontmantel.

Hoe dan ook, kaalheid is een functioneel gebeuren. Maar de extra kaalheid die alopecia (Grieks voor kaalheid) wordt genoemd, wordt niet als zodanig beschouwd. De vorm van kaalheid van het laatste haar dat de mens resteert, bestaat in diverse vormen, al zal alopecia androgenetica de meest bekende zijn. Dit is de kaalheid die bij voornamelijk mannen optreedt en deels erfelijk is. De kaalheid treedt op doordat het hormoon dihydrotestosteron zich hecht aan de androgeenreceptoren, maar hoe dat vervolgens leidt tot haaruitval is nog niet helemaal uitgeplozen. In de oudheid dachten Griekse filosofen dat kaalheid in verband



Een jongen met een kale plek aan de zijkant van zijn hoofd ten gevolge van alopecia areata. Let op de vellus- en uitroepstekenharen die de illustrator heeft geprobeerd te tekenen.

stond met de seksuele ontwikkeling. Castratie zou daartegen helpen.

Naast deze 'mannelijke kaalheid' kennen we alopecia areata. Een enkele keer kan laatstgenoemde aandoening leiden tot complete kaalheid (alopecia universalis) en ook de nagels kunnen bij dit ziekteproces betrokken zijn. Alopecia areata kan zich op elke leeftijd voordoen, zowel bij mannen als vrouwen; de incidentiepiek ligt bij jongvolwassenen. Geschat wordt dat één op de duizend tot tweeduizend mensen hieraan lijdt. De pathogenese van alopecia areata is tot dusver onbekend. De meest geaccep-

teerde hypothese is dat het een T-celgemedieerde auto-immuunaandoening is die voornamelijk voorkomt bij individuen met erfelijke aanleg. Mogelijk is er een relatie met auto-immuunziekten, stoornissen in het endocrien systeem en het atopisch syndroom. De kans op spontane terugkeer van het haar in de kale plek(ken) is groot. En omdat geen enkele therapie bewezen effectief is, wacht men dan ook bij voorkeur het spontaan herstel af. In die gevallen waar dat niet gebeurt, worden wel prikkeltherapie (hier toe behoort bijvoorbeeld dithranol lokaal) of corticosteroidexterna voorgeschreven. Daarnaast worden ook lichttherapie en immunocontacttherapie toegepast. Een andere oplossing is het dragen van een haarwerkje.

Haaraandoeningen zijn over het algemeen moeilijk te behandelen en nemen in het curriculum van de dermatoloog geen grote plaats in. In de jaren zeventig en tachtig heeft collega Peereboom-Wynia zich ontwikkeld tot haardeskundige. Zij werkte in Den Haag en in het Academisch Ziekenhuis in Rotterdam, waar zij in 1982 promoveerde op een haarwortelonderzoek bij alopecia. Daarna verschoof de aandacht voor haren enigszins richting Nijmegen waar prof. Happle de immunocontacttherapie introduceerde. Momenteel is de behandeling van haaraandoeningen vooral geconcentreerd in perifere klinieken die zich ook bezighouden met de meer cosmetische aspecten van het vak. Maar verder komt het haar bij de dermatoloog er toch bekaaid vanaf, terwijl de haarmarkt bij de drogist die van de huid overtreft.

43

1983 | Humaan papillomavirus en kanker



Het humaan papillomavirus (HPV) is al decennia lang een intrigerend onderwerp van onderzoek. De eerste aanwijzingen voor het bestaan van dit virus werden in de jaren dertig van de vorige eeuw verkregen door Richard Shope, tijdens onderzoek naar de oorzaak van wratten bij konijnen. Vervolgens werd door Francis Peyton Rous als eerste gesuggereerd dat deze (papilloma) virussen naast papillomen en verrucae mogelijk ook tumoren konden veroorzaken bij konijnen. In 1949 werd door Strauss en collega's door middel van elektronenmicroscopie vastgesteld dat ook in humane wratten viruspartikels aanwezig zijn. Op zoek naar de infectieuze oorzaak van het cervixcarcinoom kwamen Gerard Orth in Parijs en Harald zur Hausen in Freiburg hierna tot de ontdekking dat er meerdere typen van het (humaan) papillomavirus moesten bestaan. In de vroege jaren tachtig van de vorige eeuw bereikte de groep van Harald zur Hausen een doorbraak toen uit biopten van cervixcarcinomen HPV16 en later ook HPV18 gekloneerd werd. Deze ontdekking leverde hem in 2008 de Nobelprijs voor de geneeskunde op.

Papillomavirussen zijn dubbelstrengs DNA-virussen die worden onderverdeeld in zestien genera



Harald zur Hausen

met zowel humane als animale soorten. Al deze virussen hebben een tropisme voor plaveiselcel-epitheel, sommige cutaan en andere mucosaal. Van het humaan papillomavirus zijn momenteel ruim honderd varianten bekend en met moderne moleculaire technieken worden nog regelmatig nieuwe types aan de fylogenetische boom toegevoegd. Inmiddels zijn twaalf oncogene of hoogrisico-HPV-types bekend die kunnen leiden tot anogenitale carcinomen: het cervix-, vagina-, vulva-, anus- en peniscarcinoom en hun voorlopers. HPV16 is ook betrokken bij het ontstaan van een deel van de hoofd-halscarcinomen.

Bij het overgrote deel van de vrouwen (90%) die een besmetting met een hoogrisico-HPV doormaken, klaart deze infectie binnen twee jaar. Het zijn de persisterende infecties die kunnen leiden tot een carcinoom, gemiddeld 15-20 jaar na besmetting. Ongeveer 70% van de cervixcarcinomen wordt veroorzaakt door HPV16 of HPV18 en de resterende 30% door andere hoogrisicotypen (HPV31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). De transmissie van HPV vindt plaats via intiem huidcontact dan wel seksueel contact. Sinds 2006 zijn er twee vaccins tegen HPV16 en 18 op de markt. Dit betreft preventieve vaccins, gebaseerd op lege viruspartikels die neutraliserende antilichamen opwekken en gegeven dienen te worden vóór het eerste contact met het virus. Sinds 2009 is het vaccin via het Rijksvaccinatieprogramma beschikbaar voor meisjes op 12-jarige leeftijd.

Naast de hoogrisico-HPV's zijn diverse HPV's geïdentificeerd die betrokken zijn bij het ontstaan van wratten en papillomen. Onder meer

HPV1, 2, 3 en 4 zijn betrokken bij het ontstaan van verruca vulgaris. HPV6 en 11 zijn de veroorzakers van condylomata acuminata (en tevens van larynxpapillomen en laryngeale papillomatose).

Tot slot iets over de relatie tussen HPV en cutane plaveiselcarcinomen. Al in 1972 publiceerde Stefania Jablonska een artikel over de mogelijke associatie tussen HPV-types 5 en 8 van de bètagenus en cutane plaveiselcelcarcinomen bij patiënten met de zeldzame genodermatose epidermodysplasia verruciformis (EV). Dit leidde tot veel onderzoek naar de betrokkenheid van diverse HPV-types uit de bètagenus bij het ontstaan van cutane plaveiselcelcarcinomen bij andere patiëntengroepen, waaronder transplantatiepatiënten. Tot op heden is echter een duidelijke relatie met het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen bij niet-EV-patiënten niet onomstotelijk vastgesteld, maar het onderzoek naar HPV en de mogelijke gevolgen ervan blijft gaande.



Uitgebreide condylomata acuminata in het anogenitaal gebied.

44

1985 | Met Van Dijk en de papels naar Parijs



Wie de colloquiumruimte van de afdeling Dermatologie van het VU-ziekenhuis binnenkomt, kan geluk hebben. Op tafel ligt dan een rij met dikke dermatologische leerboeken, alle opengeslagen bij de index. Als broeders liggen ze naast elkaar: de bijbels van Darier, Jansen en Degos. Zo geeft professor Theo Starink met veel enthousiasme les over de dermatologische diagnostiek aan onze dermatologen in sp . En dat enthousiasme had zijn voorganger, professor Eise van Dijk nu juist ook. Prof. van Dijk (1920-2002) heb ik zelf niet gekend. Zijn naam daarentegen hoor ik nog bijna dagelijks in het VUmc. Wat maakte hem bijzonder?

Met de papels naar Parijs, zo begon Jannes van Everdingen 25 jaar geleden zijn pleidooi voor uniforme nomenclatuur in de dermatologie in *Medisch Contact*. Daarbij kreeg hij de steun van de toenmalige voorzitter van de NVDV, prof. van Dijk. Helaas lagen de hoogleraren Klokke en Mali dwars en strandde het initiatief voortijdig, maar het leverde wel een goede samenwerking op tussen de Amsterdamse opleiders Cormane en Van Dijk, wat uiteindelijk weer resulteerde in het nog steeds veel gebruikte leerboek dermatologie onder redactie van Henk Sillevius Smitt et al.

Van Dijk heeft vanaf zijn benoeming in 1969 als eerste hoogleraar Dermatologie en Venereologie aan de Vrije Universiteit zijn jonge afdeling gestalte gegeven door zich te omringen met een staf van ervaren dermatologen. Collega's herinneren zich hem als een aimabel en veelzijdig man. Voor zijn patiënten en medemens had hij een warme belangstelling, al liet hij zichzelf niet snel kennen. Hij was een begaafde en toegewijde clinicus en kon als geen ander zijn kennis overbrengen aan studenten en assistenten. Wekelijks had hij een bijeenkomst waarbij hij met de hele staf (zie foto volgende pagina), de dermatologen in opleiding en alle coassistenten de door collegae dermatologen verwezen patiënten zag. Daar moesten de coassistenten de morfologie beschrijven en werden de hoofdgroepen van Darier gebruikt om tot een diagnose te komen. Dit kostte heel wat tijd, maar leerzaam was het zeker. Zelf werd Van Dijk tussen 1953 en 1957 opgeleid tot dermatoloog door prof. dr. Zoon in Utrecht; hij hing zodoende de 'Utrechtse school' aan van de dermatologische diagnostiek. Zo maakten de 'zonen' en 'kleinzonen' van Zoon onderscheid in epidermale, dermale en gemengde papels, terwijl Cormaniaanse papels destijds meer bolrond, helisferisch, vlak, spits of



*Illustratie van het transport van de papels met een bocht naar Parijs.
(Lilian Ter Horst)*

gesteeld waren en de papels van Hermans en zijn reislustige volgelingen zich meer door de structuur van de aardkorst lieten leiden; zij hadden de vorm van een tafelberg, een verwaaide duin of een kleine vulkaan.

Voor fundamentele research was Van Dijk volgens eigen zeggen 'niet gebouwd', maar patiëntgebonden onderzoek heeft altijd zijn grote belangstelling gehad. Daarbij heeft psoriasis (hij is zelf in 1963 gepromoveerd op het onderwerp fytofotodermatitis) altijd zijn speciale belangstelling gehad: hij startte onderzoek naar de Dode-Zeetherapie en naar de therapie met fumaraten. Mede door zijn

toedoen – zijn afscheidscollege, 'Een pil tegen psoriasis', ging daar ook over – werd fumarazuur-therapie steeds vaker toegepast. De Psoriasisvereniging Nederland heeft de professor dr. E. van Dijk-prijs in het leven geroepen die om het jaar wordt uitgereikt. Verder blijkt de waardering voor zijn werk uit erelidmaatschappen van de Nederlandse, Poolse en Israëliische dermatologenverenigingen. Hij was maatschappelijk geëngageerd blijkens een conrectorschap van de Vrije Universiteit; hij was plaatsvervangend medisch directeur, voorzitter van de vereniging voor milieu en arbeidsdermatologie, bestuurslid van een groot aantal andere gremia en redacteur van een aantal tijdschriften. Het moge duidelijk zijn dat Van Dijk voortleeft in de VU en dat hij met recht een plaats heeft in deze canon dermatologicum.

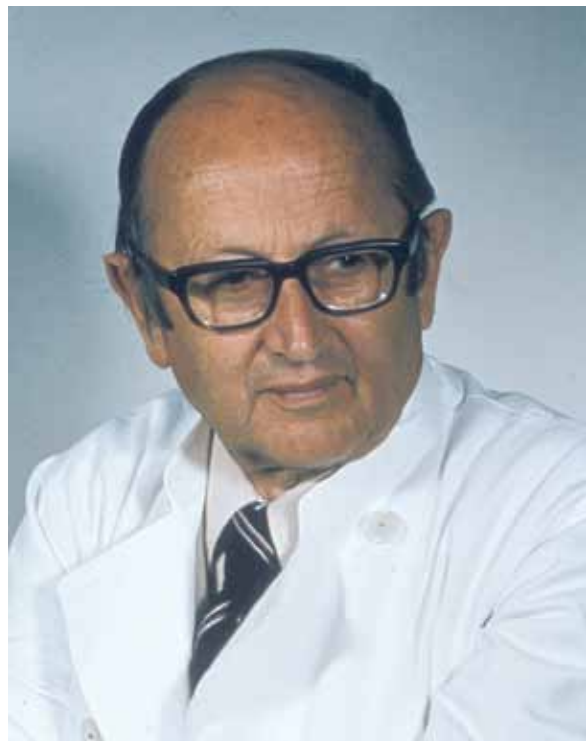


De nazaten van prof. van Dijk. Vlnr: Bruynzeel, Stoof, Willemze, Starink.

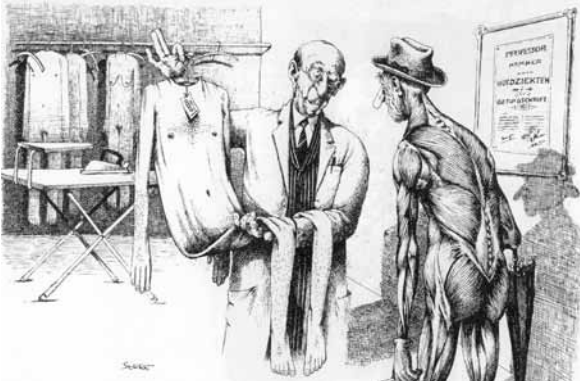
45

1986 | De autobiografie van Polano

Machiel Karel Polano werd in 1907 in Den Haag geboren. Hij stamde uit een familie met een lange medische traditie: zijn overgrootvader was hoogleraar in de heelkunde in Leiden; zijn grootvader was huisarts en zijn vader een vooraanstaand dermatoloog in Den Haag. Hij studeerde geneeskunde in Leiden en volgde daarna de opleiding tot dermatoloog bij Siemens in Leiden. In 1937 promoveerde hij op het cholesterolfosfolipoidquotiënt bij dermatosen. Van 1935 tot 1962 was hij (tot 1945 samen met zijn vader) dermatoloog in het Gemeenteziekenhuis Zuidwal in Den Haag, waar hij als een van de zeer weinige perifere dermatologen een volledige opleidingsbevoegdheid kreeg, als mede het coassistentenonderwijs verzorgde. Een andere bijzonderheid is dat zij samen een boek schreven: *Dermatologie en Venereologie voor de medicus practicus*. Redacteur Hannema schreef in het voorwoord bij dit boek dat de redactie en de uitgever gezocht hadden naar een schrijver die 'doorkneed was in de praktische zijde van het vak, en tevens grote ervaring had omtrent de behoeften en tekortkomingen, die de huisarts op het gebied van zijn specialisme gevoelt'. De keuze viel op Polano sr. Deze was hiertoe bereid op voorwaarde dat hij het samen mocht schrijven met zijn zoon Max Polano. Hannema en uitgeverij Stenfert Kroese gingen akkoord met deze



paternale instapmanoeuvre. Achteraf een gelukkige keuze: het werd een uitstekend leerboek met veel praktische therapieaanwijzingen; en Polano jr. werd in 1962 hoogleraar dermatologie in Leiden als opvolger van prof. Siemens. Suurmond, die toen als chef de clinique bij hem werkte en zijn opleiding bij hem had genoten, ging met hem mee naar Leiden.



Bij zijn aantreden was de situatie op de afdeling verre van rooskleurig. Met groot enthousiasme begon hij zijn kliniek aan te passen aan de eisen van de tijd. Het gebouw werd inwendig vrijwel volledig gerenoveerd en er werd een nieuwe polikliniek aangebouwd. Verder werd een staf van vaste medewerkers aangesteld, aanvankelijk alleen dermatologen, later ook biochemici (A.A. Schothorst en M. Ponec-Waelsch). Het onderwijs voor studenten en assistenten en het postacademisch onderwijs werden grondig hervormd en het basale wetenschappelijk onderzoek werd geïntroduceerd. Verder bracht hij een vruchtbare samenwerking tot stand met diverse preklinische afdelingen. Zijn eigen onderzoek concentreerde zich op de pathogenese van xanthomen, dubbelblind onderzoek van uitwendig toegediende geneesmiddelen en penetratie van externa in de huid. Een van de onderwerpen waarmee hij internationale bekendheid kreeg was de dosering van uitwendig toegepaste corticosteroiden in de dermatologie. Daar schreef hij vele artikelen over, vaak als eerste auteur. De NVDV-richtlijn Dermatocorticosteroiden uit 2000

bevat maar liefst vijf referenties met Polano als eerste auteur.

Zijn wetenschappelijke verdiensten werden gehonoreerd met erelidmaatschappen van acht buitenlandse dermatologische verenigingen en met het erelidmaatschap van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Uit zijn 'school' kwamen vijf hoogleraren voort. Hij was de enige Europeaan aan wie de redactie van de *Journal of the American Academy of Dermatology* vroeg om zijn autobiografie in dit tijdschrift te schrijven.

Na zijn emeritaat in 1978 bleef Polano nog vele jaren schrijven. In 1984 bracht hij bij Churchill Livingstone te Londen het boek *Skin Therapeutics* uit, dat een soort herziening was van een eerdere uitgave uit 1952. Dit boek kreeg lovende kritieken in buitenlandse tijdschriften. Ook was hij de geestelijke vader van de zeer succesvolle *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, die hij samen schreef met Dick Suurmond en Thomas Fitzpatrick, later aangevuld met onder meer Klaus Wolff.

Polano had een onbedwingbare werklust en was een voortreffelijk debater, altijd 'to the point', soms scherp, maar zelden zonder humor. Zijn medische en organisatorische kwaliteiten waren onomstreden. Bovendien was hij voor zijn assistenten een zeer gewaardeerd leermeester. Polano overleed op 23 april 1997 op 89-jarige leeftijd in het Rosa Spier Huis in Laren.

1990 | Fotodynamische therapie

Fototherapie, het gebruik van zonlicht om bepaalde aandoeningen te behandelen, werd reeds toegepast in het oude Egypte. In 6000 jaar oude geschriften staat geschreven dat men een mengsel van peterselie (*Petroselinum crispum*), pastinaak (*Pastinaca sativa*) en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) in combinatie met zonlicht gebruikte om vitiligo lokaal te behandelen. In India gebruikte men rond 2000 voor Christus voor lokale behandeling van vitiligo fijngestampte zaden van een plant die later *Psoralea corylifolia* genoemd werd, in combinatie met zonlicht. In de dertiende eeuw na Christus wordt in Egyptische boeken geschreven over het oraal gebruik van groot akkerscherm (*Ammi majus*) waardoor mensen gevoeliger werden voor zonlicht. Bij al deze planten, behalve bij het Sint-Janskruid, blijken zogenaemde psoralenen verantwoordelijk voor het (toxische) effect dat optreedt in combinatie met zonlicht. Tegenwoordig wordt hier nog steeds gebruik van gemaakt bij de behandeling van onder andere psoriasis.

Bij contact met Sint-Janskruid is er sprake van een ander soort reactie waar ook zuurstof bij betrokken is. Deze reactie wordt een fotodynamische reactie genoemd. Daarbij reageert het zonlicht met een lichtgevoelige stof in de huid; de energie van het licht wordt overgedragen op de lichtgevoelige stof;

deze komt hierdoor in een hoogenergetisch 'aangeslagen' toestand en geeft het grootste deel van de opgenomen energie door aan nabijgelegen zuurstofmoleculen. Hierdoor wordt een instabiele hoogenergetische variant van zuurstof gevormd, die schade aan de nabijgelegen structuren aanricht. Het resterende deel van de door de lichtgevoelige stof opgenomen energie wordt afgegeven in de vorm van warmte en licht.



Niels Finsen: Nobelprijs 1903.

De wijsheid van de oude geschriften zoals boven genoemd is in onbruik geraakt en pas in het begin van de twintigste eeuw is daar weer opnieuw aandacht voor ontstaan binnen de geneeskunde. Het was de Deen Niels Finsen die in 1903 de Nobelprijs voor zijn beschrijving van fototherapie kreeg (zie foto hierboven). In die tijd werd de term 'fotodynamische actie' voor het eerst beschreven door de Duitsers Oscar Raab en Herman von Tappeiner, wat leidde tot het proefschrift *Ueber die Wir-*



Hans Fisher: Nobelprijs 1930.

kung fluorescirender Stoffe auf Infusorien in 1904. In deze periode onderzochten zij het effect van 5% eosinelotion in combinatie met licht op het basaalcelcarcinoom. Later, in 1930, ontving Hans Fisher de Nobelprijs voor zijn ontdekking van porfyrynes (zie foto hiernaast). Het

zijn deze porfyrynes die als lichtgevoelige stof in de twintigste eeuw verder onderzocht werden, wat leidde tot de term 'fotodynamische therapie'. Aanvankelijk werden porfyrynes bij dieren en later bij mensen intraveneus toegediend, wat leidt tot lichtgevoeligheid van de hele huid en ogen. Daarom hebben Kennedy en Pottier in 1990 tevens een lokale toepassing ontwikkeld in de vorm van een crème. Het voordeel hiervan is dat alleen de huid die in contact is geweest met de crème lichtgevoelig wordt. Hierdoor zijn er veel minder bijwerkingen. Tegenwoordig wordt het fotodynamische effect onder andere gebruikt voor de standaardbehandeling van bepaalde vormen van huidkanker. Een crème met de lichaamseigen stof aminolevulinazuur wordt lokaal aangebracht. Binnen enkele uren wordt deze stof in de (kwaadaardige) cellen omgezet in protoporfyrine IX. Dit is de stof die in

combinatie met licht voor het fotodynamisch effect zorgt en dus voor destructie van de tumorcellen. Hoewel fotodynamische therapie inmiddels een vaste plek heeft verworven in het therapeutisch arsenaal van diverse medische specialismen en wel in het bijzonder in de dermatologie, is het onderzoek hiernaar nog in volle gang. Zo wordt onderzoek gedaan naar het optimaliseren van de tumorselectiviteit, het verhogen van de lokale hoeveelheid lichtgevoelige stof, en naar de hoeveelheid licht ter plaatse bij behandeling van interne organen. Combinaties van fotodynamische therapie met andere hedendaagse technieken als genterapie, chemotherapie en nanotechnologie zullen waarschijnlijk nog voor interessante therapeutische mogelijkheden zorgen. Fotodynamische therapie met een geneesmiddel, zogeheten drugtargeting, waarbij het licht het geneesmiddel activeert, ligt in het verlengde hiervan.



Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*).

1994 | Kwaliteit van leven in de dermatologie

Sinds de jaren zestig van de vorige eeuw wordt het begrip kwaliteit van leven ofwel *quality of life* (QoL) regelmatig genoemd binnen de sociale wetenschappen. Pas enkele jaren is het uitgegroeid tot een algemeen begrip onder een breder publiek. Er is geen consensus over de definitie. De World Health Organization definieert het als volgt: 'de mening van een individu over hoe hij in het leven staat, in de context van culturele en waardesystemen waarin hij leeft en in relatie tot zijn doelen, verwachtingen, normen en zorgen'.

De psycholoog Robert Cummins postuleerde dat kwaliteit van leven zowel een kenmerk is van mensen als een indicatie van nationale welvaart. Hij verwijst hierbij naar een rede van de Amerikaanse president Johnson die in 1964 zei hij dat 'de sociale vooruitgang niet vastgesteld kan worden door het banksaldo van individuen maar door het meten van hun kwaliteit van leven'.

Waar komt *quality of life* oorspronkelijk vandaan? In de eerste helft van de twintigste eeuw werd kwaliteit van leven in verschillende landen bepaald aan de hand van het materiële welzijn: hoe hoger het bruto nationaal product, des te hoger de kwaliteit van leven. Dit in de trant van 'geld maakt ge-

lukkig'. In de jaren zestig is deze opinie veranderd en ontstonden er in de Verenigde Staten 'sociale indicatoren' voor het meten van de kwaliteit van leven.

Robert Cummins en Ruut Veenhoven hebben de 'sociale-indicatorenbeweging' opgestart. Er werd onderscheid gemaakt tussen objectieve sociale indicatoren (levensverwachting, graad van armoede en criminaliteit, kindersterfte, zelfmoordcijfers, bruto nationaal product) en subjectieve sociale indicatoren (geluk, tevredenheid over het leven, tevredenheid met het beroep, relatie met de familie, gevoel van zekerheid).

Men kan dus zeggen dat het begrip kwaliteit van leven is afgeleid van sociale indicatoren. Het is een multidimensionaal concept met de nadruk op de mening van het individu. Tegenwoordig wordt QoL vaak in de geneeskunde gebruikt om de subjectieve mening van de patiënt over zijn eigen ziekte en/of behandeling te meten.

Net als in de sociale wetenschappen is er ook in de medische wereld een groot scala aan methoden waarop QoL kan worden gemeten. In het opkomend gebied van *health related quality of life* (HRQoL) worden er binnen elk specialisme nieuwe

ziektespecifieke instrumenten voor diverse aandoeningen ontwikkeld.

Binnen de dermatologie wordt het begrip kwaliteit van leven sinds de jaren negentig gebruikt. Onderzoek heeft aangetoond dat huidaandoeningen die niet gepaard gaan met klachten als jeuk of pijn, zoals alopecia areata en vitiligo – en ook psoriasis behoort daar vaak toe –, het welzijn van patiënten sterk negatief beïnvloeden.

Aanvankelijk werden generieke meetmethoden gebruikt die de QoL ook bij andere aandoeningen meten (hierdoor is een vergelijking mogelijk tussen verschillende specialismen). Later werden er specifiek voor de dermatologie methoden ontwikkeld.

In 1994 werd de *Dermatology Life Quality index* (DLQI) ontwikkeld als eerste dermatologiespecifiek QoL-instrument. Bij de DLQI zijn de vragen gericht op het functioneren van patiënten in het dagelijks leven en wordt er geen rekening gehouden met emoties en geestelijke gezondheid. In de *Skindex-29*-vragenlijst, ontwikkeld in 1996, wordt er wel gevraagd naar emoties, het functioneren van de patiënten en de symptomen. Deze vragenlijst is de eerste keuze bij het beoordelen van QoL bij psoriasispatiënten en is gevalideerd in verschillende landen. Kortere lijsten zoals *Skindex-16* en *-17* zijn later ontwikkeld en net zo compleet als *Skindex-29*. Andere vragenlijsten, bijvoorbeeld de *Dermatology Quality of Life Scales* en de *Dermatology Specific Quality of Life questionnaire* zijn niet optimaal en alleen gevalideerd voor enkele dermatologische aandoeningen. Het wordt aanbevolen om voor kli-

nisch onderzoek een voor de dermatologie specifieke methode samen met een generieke methode te gebruiken. Tot de generieke vragenlijsten horen de *Short-Form-36*, het meest gevalideerde HRQoL-instrument, of de WHOQOL, die in verschillende culturen is gevalideerd. In 1990 werd door de EuroQoL-groep de EQ-5D ontwikkeld; deze beoordeelt naast de kwaliteit van leven ook de kosteneffectiviteit van bepaalde medische handelingen. Problematisch blijft de afweging tussen de verschillende beschikbare vragenlijsten. Voorlopig zijn de SF-36 en de *Skindex* de vragenlijsten van eerste keuze. De SF-36 wordt in Nederland in een aantal dermatologische praktijken routinematig gebruikt bij de follow-up van patiënten met chronische ziekten, zoals psoriasis en constitutioneel eczeem.

Mede door beoordeling van de QoL van patiënten wordt de arts zich bewust van hun subjectieve behoeften. Hierdoor kan de arts bijvoorbeeld op tijd psychosociale hulp inschakelen. Onderzoek heeft aangetoond dat dit wel degelijk bijdraagt aan het genezingsproces en de effectiviteit van de toegepaste behandeling.



Hoe zou haar kwaliteit van leven zijn?

48

1994 | Het SNIP en de etnische dermatologie



West Afrikaanse vrouw met exogene ochronose rond de ogen door applicatie van een hydrochinon bevattende bleekcrème.

Het demografisch landschap in Nederland is de afgelopen halve eeuw ingrijpend veranderd door instroom van mensen uit alle windstreken als gevolg van dekolonisatie, globalisering en wereldwijde conflicten. Ruim 10% van de Nederlandse bevolking, en in enkele grote steden zelfs 50%, is momenteel 'niet-westers allochtoon'. En zo wordt de dermatoloog naast vele andere uitdagingen geconfronteerd met de uitdaging van diagnosestelling en behandeling van aandoeningen op de donkere huid.

Dit relatief nieuwe onderdeel van de dermatologie wordt eufemistisch 'etnische dermatologie' genoemd. Dat dit wereldwijd een minder goed ontwikkeld deel van de dermatologie is, zal niemand verbazen; de dermatologie is immers in de 19e eeuw in het 'blanke' Europa ontstaan. Maar gelukkig wordt de achterstand nu ingelopen door aandacht en research.

Pigmentstoornissen vormen een wezenlijk onderdeel van de etnische dermatologie. Helaas mogen

pigmentafwijkingen vanouds al niet bogen op bijster veel belangstelling van westerse dermatologen. Maar er hebben zich gelukkig in Nederland vanaf het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw ontwikkelingen voltrokken waardoor de etnische dermatologie nu op de kaart wordt gezet. Naast inspanningen van individuele dermatologen, noemen wij twee instellingen die hieraan hebben bijgedragen: de werkgroep tropische dermatologie van de NVDV en het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP).

De werkgroep tropische dermatologie – opgericht mede op initiatief van William Faber – hield zich aanvankelijk hoofdzakelijk bezig met tropische infectieziekten als lepra. Maar al spoedig ging men de aandacht ook richten op etnische dermatologie. De werkgroep organiseert vergaderingen in Nederland en internationale congressen in tropische landen waar een speciale relatie mee is; tot nu toe waren dat Tanzania, Suriname en Indonesië. Op deze bijeenkomsten staat op de praktijk gerichte kennisuitwisseling centraal.

Door innovatief onderzoek van het SNIP dat in

1994 op initiatief van Wieta Westerhof in samenwerking met Henk Menke is opgericht, is een grote sprong voorwaarts gemaakt op het gebied van pigmentstoornissen, met als hierna te bespreken voorbeelden: vitiligo, *skinbleaching* en progressieve maculaire hypomelanose (PMH).

Vitiligo is een aandoening die bij ongeveer 1% van de bevolking voorkomt, maar bij donkere mensen sterker toont en een grotere invloed heeft op de kwaliteit van het leven dan bij blanken. Voor de innovaties op het gebied van etiologie en therapie mogelijkheden wordt verwezen naar het hoofdstuk '1947: Vitiligo: de draak met de zeven koppen' van dit boek.

Sommige mensen met een donkere huid bleken hun normale huid om zo een lichtere huidskleur te verwerven. Volgens de Amerikaanse socioloog Hall is *skinbleaching* een postkoloniaal syndroom, omdat het de laatste decennia steeds meer wordt gesignaleerd, maar het werd wellicht al voor onze jaartelling in India toegepast. Het kan gezien worden als een ultieme poging om de maatschappelijke achterstelling die een gevolg is van kleurverschil te compenseren door middel van applicatie van chemische middelen op de huid, waarvan hydrochinon, corticosteroiden en kwik de belangrijkste zijn. Dat hierdoor ongewenste effecten kunnen optreden, zoals exogene ochronose door hydrochinon, is evident (zie foto vorige pagina). De mensen die zich bleken, in Nederland zijn dat vooral vrouwen van Hindoestaanse en Ghanese etniciteit, doen dat in het geheim.

In de jaren tachtig van de vorige eeuw hebben Franse dermatologen en Nederlandse dermatologen (van het SNIP) onafhankelijk van elkaar een nieuw patroon van hypopigmentatie herkend bij mensen uit respectievelijk de Franse Antillen en Suriname (zie foto hiernaast). Intussen is gebleken dat de aandoening niet typisch West-Indisch is, maar wereldwijd voorkomt. PMH, de door de Fransen voorgestelde naam voor dit beeld, is algemeen geaccepteerd. Het wordt gemakkelijk verward met andere aandoeningen, vooral pityriasis versicolor en soms lepra. Door geavanceerd microbiologisch onderzoek, uitgaande van de waarneming van rode folliculaire fluorescentie in de aangedane huid onder woodlicht, is aannemelijk gemaakt dat een nieuw type *Propionibacterium* verantwoordelijk is voor deze aandoening. De bacterie produceert vermoedelijk een factor die de eumelanogenese ombuigt naar de lichtere pigmentatie met feomelanine en veroorzaakt zo de hypopigmentaties.

Specifieke zorg voor medeburgers met een donkere huid en onderzoek naar pigmentstoornissen zijn relatief nieuw in de Nederlandse medische wereld. De dermatologie van de donkere huid is niet nadrukkelijk opgenomen in het curriculum van de opleiding tot dermatoloog. De kwaliteit van de zorg aan de allochtone medeburgers in de komende jaren zal leren of de Nederlandse dermatologische gemeenschap ook deze uitdaging aankan.



West Indische man met progressieve maculaire hypomelanose; dit is geen pityriasis versicolor.

1998 | Teledermatologie

Teledermatologie heeft zich in een vrij korte periode ontwikkeld tot een volwaardige vorm van patiëntenzorg die niet meer weg te denken is in de dagelijkse praktijk van huisarts en dermatoloog. Het visuele karakter van huidziekten blijkt zich bij uitstek te lenen voor een vruchtbare combinatie met de huidige ICT-technieken.

Teledermatologie ontstond in de tweede helft van de 20e eeuw vanuit de behoefte van vooruitgeschoven artsenposten in rurale gebieden in onder meer Noorwegen, Afrika en Canada om specialistische expertise te raadplegen. De behoefte om eind vorige eeuw in een verstedelijkte omgeving als Nederland ook teledermatologie te starten, werd ingegeven door de wens om de kwaliteit van de patiëntenzorg en de toenemende zorgvraag te kunnen blijven waarborgen met beperkte financiële en personele middelen. Patiënten konden in de eerste lijn blijven, terwijl er toch tweedelijns advies aanwezig was. Hiermee werd vooruitgelopen op een behoefte die de Nederlandse Zorgautoriteit (NZA) later als volgt zou omschrijven: 'Vooruitdenken bij zorgverlening en het gezamenlijk aanbieden van zorg, op een plek dicht bij de patiënt, leidt tot hogere kwaliteit. Effectieve ketenzorg vermindert bovendien de druk op specialistische ziekenhuiszorg in de toekomst.'

Robert Damstra



De betrekkelijkheid van 'het nieuwste' in de techniek.

De implementatie van teledermatologie in Nederland verliep min of meer synchroon aan de snelle ontwikkeling van de digitale fotografie en het toenemend gebruik van internet onder artsen. Eind jaren negentig kwamen er betaalbare digitale camera's op de markt die geschikt waren voor thuisgebruik en was het internet snel genoeg om JPEG-foto's te versturen. In 1998 hadden Theo van de Akker (dermatoloog) en Arthur Knol (huisarts) in Groningen, Robert Damstra (dermatoloog) en Maarten Goedhart (huisarts) in Friesland, hun eerste teleconsulten met een Sony floppy camera en een pc. Dit breidde geleidelijk uit naar diverse huisartsen in de regio, die digitale foto's met tekst per e-mail naar dermatologen

in de regio stuurden voor advies. Vervolgens kon door de ontwikkeling van een webbased applicatie met een beveiligde internetverbinding de teledermatologie verder worden uitgebreid en landelijk worden uitgerold. Deze ervaringen zijn beschreven in de eerste publicaties van eigen bodem op het gebied van teledermatologie.

In 2001 kende zorgverzekeraar De Friesland aan Ziekenhuis Nij Smellinghe Drachten een uniek provinciebreed zorgvernieuwingsproject toe waarmee het TeleConsultatie Centrum Nederland kon worden opgezet. Later is TCCN opgegaan in TeleMC dat inmiddels vele medische telediensten aanbiedt.

Parallel aan TCCN zette KSYOS de teledermatologie mede op de kaart. In 2002 schreef de werkgroep teledermatologie van de NVDV een handleiding voor het organiseren en uitvoeren van teledermatologie. In 2006 lukte het door samenwerking van vele partijen uit het veld, de overheid en zorgverzekeraars om een landelijke financiering te organiseren.

Vanuit de vele proefprojecten die er in de loop van de jaren in het land waren, zijn TeleMC en KSYOS uitgegroeid tot organisaties die telemedicine diensten met landelijke dekking aanbieden.

De komende jaren zal telemedicine zich verder consolideren en zullen nieuwe ketenzorgdiensten beschikbaar komen. Ook internationaal zijn er vele ontwikkelingen gaande; zo bestaat er een speciaal telemedicinetijdschrift (*Journal of Telemedicine and Telecare*) en is in 2006 The International Society of Teledermatology opgericht. Op dit moment maken meer dan 80% van de huisartsen en 90% van de ziekenhuizen in Nederland gebruik van teledermatologie.



Zevenjarig meisje dat op speelse wijze de grondbeginselen van de teledermatologie onder de knie probeert te krijgen.

50

1998 | Biologicals

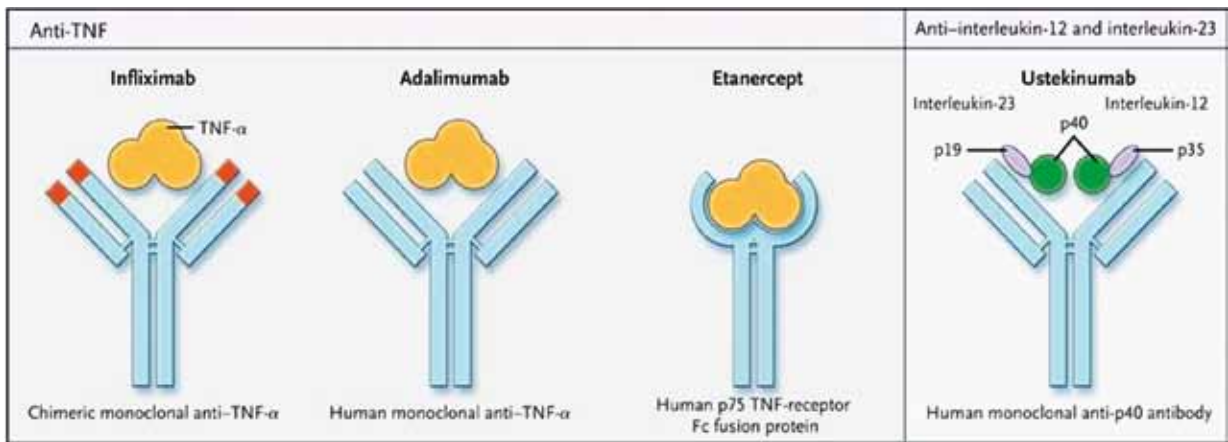
Biologicals zijn *hot*, ook binnen de dermatologie. Deze nieuwe geneesmiddelen zijn effectief bij matige tot ernstige vormen van plaquepsoriasis, maar worden tegenwoordig alleen onder strenge voorwaarden vergoed. Het zijn biologische eiwitten of peptiden van natuurlijke oorsprong. Voor medische doeleinden worden ze door middel van recombinanttechnieken in bijvoorbeeld bacteriën of proefdieren geproduceerd. Dikwijls hebben biologicals een anti-inflammatoire werking, maar dat hoeft niet. Insuline wordt wel beschouwd als de eerste biological. Deze stof heeft, evenals erythropoëetine, groeihormoon en trastuzumab geen ontstekingsremmende werking. Biologicals onderscheiden zich van traditionele geneesmiddelen door de hoge prijs, maar ook door hun hoge effectiviteit, grote molecuulcomplexiteit en grote patiëntvriendelijkheid. Wanneer we stilstaan bij de betekenis van het Engelse woord 'biological' (het woord 'biologic' wordt vaker gebruikt in de Angelsaksische literatuur) valt op dat het definiëren ervan lastig is. De bron van een biological is altijd een (biologisch) levend wezen. Dat de kwestie niet zuiver semantisch is, bewijst het feit dat biologicals in sommige staten in Verenigde Staten niet als geneesmiddelen maar als 'medical devices' worden verhandeld.

In Nederland zijn binnen de dermatologie vier biologicals geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaquepsoriasis. Het gaat om etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®) en ustekinumab (Stelara®). Alleen patiënten met een PASI-score boven de 10 die geen of onvoldoende baat hebben bij PUVA- of UV-B-lichttherapie, methotrexaat of ciclosporine of deze behandelingen niet kunnen verdragen, komen in aanmerking voor een behandeling met een van deze vier biologicals. Het werkingsmechanisme van etanercept, adalimumab en infliximab berust op het remmen van de activiteit van TNF- α . Hierdoor onderdrukken ze ontstekingen. Ustekinumab, het nieuwste biological, grijpt aan op interleukine-12 en interleukine-23, die eveneens een belangrijke rol spelen in de ontstekingsreactie bij psoriasis. De biologicals binnen de dermatologie zijn relatief nieuw en over de langetermijneffecten is nog niet veel bekend. Bij de meeste mensen die ermee behandeld worden, zijn na twaalf tot zestien weken de psoriasisplekken voor circa driekwart verdwenen. Daarnaast hebben biologicals ook een positief effect op de kwaliteit van leven.

De bijwerkingen van de biologicals zijn grotendeels inherent aan het werkingsmechanisme en niet aan secundaire effecten. Zo kunnen reacties op de injectieplaats, allergische reacties en luchtweg- en huidinfecties ontstaan. Het risico van infecties kan toenemen door gebruik van biologicals doordat zij gericht zijn op het remmen van de afweer. Daarom is het nauwkeurig monitoren van patiënten van groot belang.

Door de komst van de biologicals is er veel veranderd, niet in de laatste plaats voor psoriasispatiënten. Op dit moment wordt in het Erasmus MC ongeveer 20% van de psoriasispatiënten behandeld met biologicals. Naar verwachting zullen steeds meer medisch specialisten te maken krijgen met biologicals, aangezien deze geneesmiddelen

in potentie geschikt zijn om bij verschillende ziekten met ontstekingscomponenten ingezet te worden. Het is te verwachten dat het fundamenteel en translationeel onderzoek van biologicals ertoe bijdraagt dat de pathogenese van diverse ziekten verder wordt ontrafeld. Voor beleidsmakers en medisch specialisten zijn de biologicals door hun snelle opkomst, de strikte regelgeving en de ingewikkelde vergoeding een lastig onderwerp. Helaas ontbreken *head-to-head*-studies, waardoor dermatologen zich moeilijk kunnen uitspreken over voorkeuren. Farmaceuten op hun beurt voelen continu de hete adem van de concurrenten in hun nek. Zij moeten zich door het administratieve bos een weg banen om hun geneesmiddel geregistreerd te krijgen.



De anno 2011 in Nederland voor psoriasis beschikbare biologicals.

Literatuurlijst

Hoofdstuk 3

- Daniel RK, Priest DL, Wheatley DC. Etiologic factors in pressure sores: an experimental model. *Arch Phys Med Rehabil* 1981;62:492-8.
- Haalboom JRE. Pressure Ulcers. *Lancet* 1998;352:581.
- Reddy M, Gill S, Rochon PA. Preventing pressure ulcers: a systematic review. *JAMA* 2006;296:974-84.
- Houwing RH. Pressure ulcer or Decubitus clinical and etiological aspects (proefschrift). Rijksuniversiteit Utrecht 2007, 9-22.

Hoofdstuk 4

- Cueni LN, Detmar M. The lymphatic system in health and disease. *Lymphatic Research and Biology* 2008;6:109-22.
- Damstra RJ, Steensel MAM van, Boomsma H, Nelemans P, Veraart JCJM. Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphedema: A prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. *Br J Dermatol* 2008;158:1210-5.
- Mallon E, Powell S, Mortimer PS, Ryan TJ. Evidence for altered cell-mediated immunity in postmastectomy lymphoedema. *Br J Dermatol* 1997;137:928-33.
- Yun SJ, Gimotty PA, Hwang WT, Dawson P, et al. High lymphatic vessel density and lymphatic invasion underlie the adverse prognostic effect of radial growth phase regression in melanoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35:235-42.

Hoofdstuk 5

- Amsler F, Willenberg T, Blattler W. In search of optimal compression therapy for venous leg ulcers: a meta-analysis of studies comparing diverse bandages with specifically designed stockings. *J Vasc Surg* 2009;50:668-74.
- Fletcher A, Cullum N, Sheldon TA. A systematic review of compression treatment for venous leg ulcers. *BMJ* 1997;315:576-80.
- Hohlbaum GG. Zur Geschichte der Kompressionstherapie (I). *Phlebol u Proktol* 1987;16:241-55; en 1988;17:24-37.
- O'Meara S, Cullum N, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:265.
- Wegen-Franken CPM van der. Medical elastic compression stockings (proefschrift). Erasmus Universiteit Rotterdam, 2009, 17-8.

Hoofdstuk 8

- Drogat-Landré CL. De besmettelijkheid van Lepra Arabum bewezen door de geschiedenis dezer ziekte in de kolonie Suriname (proefschrift). Rijksuniversiteit Utrecht, 1867.
- Drogat-Landré CL. De la contagion, seule cause de la propagation de la lèpre. Parijs: Baillière, 1869.
- Menke HE, Faber WR, Pieters T. Charles Louis Drogat Landré and Gerhard Henrik Armauer Hansen; contri-

bution from a Dutch colony to the discovery of the leprosy bacterium. *Lepr Rrev* 2010;81:82-6.

- Menke HE, Snelders S, Pieters T. Omgang met lepra in 'de West' in de negentiende eeuw; tegendraadse maar betekenisvolle geluiden vanuit Suriname. *Studium* 2009;2:65-77.
- Nater JP, Everdingen JJE van. Beauty and the beast; lepromateuze lepra: de mens met het leeuwegezicht. In: Everdingen JJE van (red). *Beesten van mensen*. Overveen: Belvedere, 1992.

Hoofdstuk 9

- Bos WEM, Thio HB, Neumann HAM, Fits L van der, Prens EP. Pathogenese van inflammatoire dermatosen, in het bijzonder psoriasis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:179-83.
- Boyd AS, Nelder KH. The isomorphic response of Koebner. *Int J Dermatol* 1990;29:201-10.
- Dih GF, Vijlder HC de, Noordhoek Hegt V, Praag CG van. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2007;17:203-5.
- Köbner H. Zur aetiologi psoriasis. *Vjschr Dermatol* 1876;3:559.
- Raychaudhuri SP, Jiang WY, Raychaudhuri SK. Revisiting the Koebner phenomenon: role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol* 2008;172:961-71.
- Weiss G, Shemer A, Trau H. The koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol* 2002;16:241-8.

Hoofdstuk 10

- Civatte J. Jean Darier: a memoir. *Am J Dermatopathol* 1979;1:57-60.
- Zwick K.G. Obituaries Jean Darier, M.D. *Archives of Dermatology and Syphilology* Oct 1938;38:625-630.
- www.whonamedit.com/doctor.cfm/541.

Hoofdstuk 13

- Doubleday CW. Who is Nikolsky and what does his sign mean? *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1054-5.
- Goodman H. Nikolsky sign; page from notable contributors to the knowledge of dermatology. *AMA Arch Derm Syphilol* 1953;68:334-5.
- Grando SAG, Glukhenky AA, Doguzov BT, Nguyen V, Holubar VT. History and clinical significance of mechanical symptoms in blistering dermatoses: A reappraisal. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:86-92.
- Juneja M. Nikolskiy's sign revisited. *J Oral Sci* 2008;50:213-4.
- Polifka M, Krusinski PA. The Nikolsky sign. *Cutis* 1980;26:521-6.
- Urbano FL. Nikolsky's sign in autoimmune skin disorders. *Hospital Physician* 2001:23-4.
- Zakon SJ. Nikolsky sign. *Arch Dermatol Syphilol* 1954;69:231.

Hoofdstuk 15

- Cohen SG. Pioneers and milestones. Clemens von Pirquet, MD (1874-1929). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:722-4.

- Turk JL. Von Pirquet, allergy and infectious diseases: a review. *J R Soc Med* 1987;80:31-3.
- Wagner R. Clemens von Pirquet, Discoverer of the concept of allergy. *Bull N Y Acad Med* 1964;40:229-35.

Hoofdstuk 17

- Coleridge Smith PD, Thomas P, Scurr JH. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *Br Med J* 1988;296:1726-7.
- Fagrell B. Microcirculatory disturbances- the final cause for venous leg ulcers? *VASA* 1982;11:101-3.
- Falanga V. Growth factors and chronic wounds: the need to understand the microenvironment. *J Dermatol* 1992;19:667-72.
- Homans J. Etiology and treatment of varicose ulcers of the leg. *Surg Gynaecol Obstet* 1917;24:300-11.
- Neumann HAM, Tazelaar DJ. Pathofysiologie van de veneuze microcirculatie. In: *Leerboek flebologie* Utrecht: Lemma, 2003, 45-57.
- Widmer LK, Plech SC, Leu HT, et al. Venenerkrankungen bij 1800 Berufstätigen. *Basel Stuide II. Schweiz. Med Wochenschr* 1967;97:107-10.

Hoofdstuk 26

- Fahmy IR, Abu Shady H, Amini Majus Linn, pharmacognostical study of Isolation of a Crystalline Constituent, Ammodin. *Quart. J Pharm & Pharmacol* 1947; 20:281.
- Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect,

excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol* 2008;17:139-40.

- Weelden H van, Faille HB de la, Young E, Leun JC van der. A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;119:11-9.
- Westerhof W, d'Ischia M. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. *Pigment Cell Res* 2007;20:345-59.
- Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997;133:1525-8.

Hoofdstuk 27

- Cordero AA. The man behind the eponym. Arnault Tzanck, his work and times. *Am J Dermatopathol* 1985;7:121-3.
- Folkers E, Oranje AP. A rapid diagnostic test (Tzanck test) to exclude herpesvirus infections in vesicles, blisters and pustules. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1985;129:241-3.
- Kelly B, Shimoni T. Reintroducing the Tzanck smear. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:141-52.
- Oranje AP, Folkers E. The Tzanck smear: old, but still of inestimable value. *Pediatr Dermatol* 1988;5:127-9.
- Praag MC van, Rooij RW van, Folkers E, Spritzer R, Menke HE, Oranje AP. *Pediatr Dermatol*. Diagnosis and treatment of pustular disorders in the neonate. *Pediatr Dermatol* 1997;14:131-43.
- Tzanck A, Bourgeois-Gavardin, Aron-Brunetiere R. Le cytodiagnostics immediat en Dermatologie, *Annales de Dermatet Syph* 1948;8:205.

Hoofdstuk 31

- Townes CH. The first laser. A century of nature: twenty-one discoveries that changed science and the world. Chicago: University of Chicago Press, 2003.
- Landthaler M, Hohenleutner U. Laser therapy of vascular lesions. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2006;22:324-32.

Hoofdstuk 41

- Tromovitch TA, Stegman SJ. Microscopically controlled excision of skin tumors. *Arch Dermatol* 1974;110:231-2.
- Tromovitch TA, Stegman SJ. Microscopie-controlled excision of cutaneous tumors: chemosurgery, fresh tissue technique. *Cancer* 1978;41:653-8.

Hoofdstuk 43

- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, Doorslaer K van, Hausen H, Villiers EM de. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401:70-9.
- Jablonska S, Dabrowski J, Jakubowicz K. Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies on the role of papovaviruses in oncogenesis. *Cancer Res* 1972;32:583-9.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370:890-907.
- Shope R, Weston Hurst E. Infectious papillomatosis of rabbits. *J Exp Med* 1933;58:607-24.
- Strauss MJ, Shaw EW. Crystalline virus-like particles

from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;72:46-50.

Hoofdstuk 48

- Gomes PD, Westerhof W. Het gebruik van huidbleekmiddelen onder Ghanese vrouwen in Amsterdam Zuidoost. *Tijdschrift voor Genderstudies* 2001;4:20-33.
- Hall R. The bleaching syndrome: African Americans' response to cultural domination vis-a-vis skin color. *Journal of Black Studies* 1995;26:172-83.
- Menke HE, Gomes PE, Lamur H, Westerhof W. Een tintje lichter. *Med Contact* 2001;56:89-91.
- Relyveld GN, Westerhof W, Woudenberg J, Kingswijk M, Langenberg M, et al. Progressive macular hypomelanosis is associated with a putative *Propionibacterium* species. *J Invest Dermatol* 2010;130:1182-3.
- Westerhof W, Relyveld GN, Kingswijk M, Man P de, Menke HE. *Propionibacterium acnes* and the pathogenesis of progressive macular hypomelanosis. *Arch Dermatol* 2004;140:210-4.

Hoofdstuk 49

- Akker ThW van den, Reker CHM, Knol A, Post J, Wilbrink J, Veen JPW van der. Teledermatology as a tool for communication between general practitioners and dermatologists. *J Telemed telecare* 2001;7(4):193-8.
- Knol A, Damstra RJ, Akker ThW van den, Haan J de. Teledermatology saves referrals of the patient to the dermatologist. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2006;12:75-8.

Auteurslijst

- *Drs. Christiaan Bakker*, assistent dermatologie, UMCG, Groningen
- *Drs. Hilde Both*, dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- *Drs. Marjolein Bruijn*, assistent dermatologie, UMCG, Groningen
- *Prof. dr. Derk Bruynzeel*, dermatoloog, emeritus hoogleraar arbeidsdermatologie, VUmc, Amsterdam
- *Dr. Robert Damstra*, dermatoloog, Ziekenhuis Nij Smellinghe, Drachten
- *Prof. dr. Gerard van Doornum*, medisch microbioloog, emeritus hoogleraar medische virologie, Erasmus MC, Rotterdam
- *Emilia Dowlatshahi*, assistent dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
- *Dr. Rieke Driessen*, assistent dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Dr. Jannes van Everdingen*, dermatoloog, directeur Nederlandse Vereniging voor Dermatologie, Utrecht
- *Drs. Auguste Glastra*, dermatoloog, Laren
- *Dr. Amber Goedkoop*, dermatoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
- *Drs. Enes Hajdarbegovic*, assistent dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
- *Drs. Simone van Hattem*, dermatoloog, UMCG, Groningen
- *Drs. Ruud Horlings*, assistent dermatologie, UMCG, Groningen
- *Antje Houmes, MSc.*, wetenschapsjournaliste, DCHG medische communicatie, Haarlem
- *Dr. Ronald Houwing*, dermatoloog, Deventer Ziekenhuis, Deventer
- *Dr. Hendrik Jan Hulsebosch*, dermatoloog, Amsterdam
- *Prof. dr. Peter van de Kerkhof*, hoogleraar dermatologie, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Dr. John de Korte*, psycholoog, afdeling dermatologie, AMC, Amsterdam
- *Dr. Nicole Kukutsch*, dermatoloog, LUMC, Leiden
- *Emma van Laar, MSc.*, wetenschapsjournaliste, DCHG medische communicatie, Haarlem
- *Drs. Gijs van der Laar*, assistent dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam

- *Dr. Birgitte Maessen-Visch*, dermatoloog, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem
- *Dr. Henk Menke*, dermatoloog, Rotterdam
- *Drs. Tom Middelburg*, assistent dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
- *Dr. Bibi van Montfrans*, dermatoloog, VUmc, Amsterdam
- *Prof. dr. Martino Neumann*, hoogleraar dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
- *Prof. dr. Arnold Oranje*, hoogleraar kinderdermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
- *Dr. Suzanne Pasmans*, dermatoloog, UMCU, Utrecht
- *Prof. dr. Toine Pieters*, medisch-historicus, afdeling Metamedica, VUMC, Amsterdam
- *Dr. Elsemieke Plasmeijer*, assistent dermatologie, LUMC, Leiden
- *Prof. dr. Errol Prens*, hoogleraar immunodermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
- *Drs. Suzan Reeder*, assistent dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam
- *Dr. Han van der Rhee*, dermatoloog, Den Haag
- *Drs. Anton Romeijn*, assistent dermatologie, UMCG, Groningen
- *Dr. Johan Toonstra*, dermatoloog, Amersfoort
- *Dr. Pieter van der Valk*, dermatoloog, UMC St Radboud, Nijmegen
- *Dr. Maarten Vermeer*, dermatoloog, LUMC, Leiden
- *Drs. Annette Verzijl*, dermatoloog, RPZ, Spijkenisse
- *Drs. Hanke de Vijlder*, dermatoloog, Isala Klinieken, Zwolle
- *Dr. Wiete Westerhof*, dermatoloog, Landsmeer
- *Drs. Gerda van der Wier*, assistent dermatologie, UMCG, Groningen
- *Prof. dr. Rein Willemze*, hoogleraar dermatologie, LUMC, Leiden
- *Drs. Wing Yan Yuen*, assistent dermatologie, UMCG, Groningen
- *Drs. Esther van Zuuren*, dermatoloog, LUMC, Leiden

Colofon

Alle rechten voorbehouden aan de uitgever. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand en/of openbaar worden gemaakt, in enige vorm op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever. Uitgever en auteur verklaren dat deze uitgave op zorgvuldige wijze en naar beste weten is samengesteld. Hoewel bij het verzamelen en verwerken van de gegevens de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kunnen uitgever en auteur geen enkele aansprakelijkheid voor fouten en overige onjuistheden aanvaarden.

Gebruikers van deze uitgave wordt met nadruk aangeraden deze informatie niet geïsoleerd te gebruiken, maar af te gaan op professionele kennis en ervaring en de te gebruiken informatie te controleren.


© 2011 DCHG, medische communicatie

Hendrik Figeeweg 3G-20

2031 BJ Haarlem

telefoon 023 551 48 88

www.dchg.nl

 Uitgeverij DCHG (Haarlem) heeft het Trefpunt toestemming gegeven de Canon-serie als pdf op de TMGN-website beschikbaar te stellen. Het copyright blijft in handen van DCHG: zonder toestemming van de uitgever mogen deze TMGN-scans niet elders worden aangeboden.

ISBN/EAN: 978-94-90826-09-3