

C. Huysmanslaan 30, bus 4
B - 2020 Antwerpen

POUR VIVRE HEUREUX, VIVONS CACHÉS
(J.P. Claris de Florian)
De kennis van de virusreservoirs is essentieel bij de bestrijding
van infectieziekten

door
S.R. PATTYN

*Inaugurale rede uitgesproken
op de Algemene Vergadering van 29 januari 2000.*

In de menselijke geneeskunde is de benadering van infectieziekten begrijpelijkerwijze aanvankelijk steeds antropocentrisch geweest. Vertrekkend van de aandoeningen met de meest indrukwekkende morbiditeit en mortaliteit werd, en wordt, gezocht naar de natuur van het oorzakelijk agens en de besmettingswijze of overdracht. In de XIXde eeuw, toen de moderne microbiologie ontstond, wist men reeds sedert lang dat sommige aandoeningen van mens op mens worden overgedragen, zoals difterie, kinkhoest, shigellose en pokken, maar de eerste grondige hedendaagse studie van infectieziekten betrof een aandoening die van dier op mens wordt overgedragen, namelijk rabiës. Weldra bleek dat er nog meer besmettingen een dierlijke oorsprong hebben, zoals salmonellae, brucellae, yersiniae, en dat bepaalde ziekteverwekkers ook in de aardbodem kunnen blijven overleven zoals tetanus en anthrax. Infecties werden ingedeeld naar de manier waarop ze het lichaam binnendringen: aërogeen, oraal, door slijmvliescontact, transcutaan. En hierop werden bestrijdingsstrategieën ontwikkeld zoals isolatie, voorziening van drinkbaar water en onbe-

Key words: *latent infection, arboviruses, infectious diseases control.*

smet voedsel, vermijden van slijmvlies contact, bescherming tegen stekende insecten. Maar dit zijn slechts maatregelen van tweede orde. Voor een grondiger definitieve aanpak van de problemen, voor maatregelen van eerste orde, diende nog een stap verder te worden gezet: de vernietiging van de kiemen op de plaats waar ze overleven, hun virusreservoir.

1. HET BEGRIP VIRUSRESERVOIR

Het virusreservoir is de plaats, hetzij inert, hetzij een levend wezen, waar de ziekteverwekkende kiemen, van welke aard ook, bacteriën, virussen, schimmels, protozoën, helminthen, hun voortbestaan kennen en van waaruit mens en dier besmet worden. Het begrip is niet steeds eenvoudig te definiëren wanneer het reservoir zich in een levend organisme bevindt. Maar laat ons stellen dat een levend organisme het virusreservoir uitmaakt wanneer het zelf niet meer vanuit een andere bron of diersoort wordt besmet, zoals brucellae bij dieren. In vele gevallen is het definiëren van het virusreservoir niet zo duidelijk. Waar bevindt zich het virusreservoir bij lintwormen, bij de drager van de volwassen worm of van de cysticerken? En bij schistosomiasis? Bij de mens, drager van de volwassen wormen of bij de slak, drager van de micacidiën? Blijkbaar moet in deze gevallen de cyclus als een geheel worden gezien. In elk geval moet het antropocentrisch gezichtspunt verlaten worden en vervangen door het standpunt van de micro-organismen die een strategie volgen die hun voortbestaan verzekert – want ook hún DNA is egoïstisch, – voortbestaan, hetzij zonder gastheer, hetzij met, hetzij zelfs niettegenstaande een gastheer, want deze stoot de parasiet liefst af, tenzij deze mechanismen ontwikkelt om aan deze uitdrijving te ontsnappen. Ten overstaan van de mens hebben de parasieten om te overleven er alle belang bij zo weinig mogelijk op te vallen en zoveel mogelijk te voldoen aan de regel “pour vivre heureux, vivons cachés”. Het is de taak van de preventie ze waar mogelijk uit te roeien. Lukt dat niet, dan beperkt de preventie zich ertoe de contacten met de verborgen, gelukkig levende ziekteverwekkers te vermijden. Ziektekiemen, plots verschijnend met de nodige panache, d.w.z. een hoge morbiditeit en mortaliteit – en dikwijls in

de verf gezet door de media – zijn in de regel onder deze vorm een kort leven beschoren omdat ze zich buiten hun virusreservoir bevinden waar ze noodzakelijker wijs een onopvallend bestaan leiden.

De studie en kennis van de onderscheiden virusreservoirs en de manier waarop een infectieus agens vanuit het virusreservoir de mens bereikt en eventueel naar zijn virusreservoir terugkeert, zijn dus bijzonder belangrijke aspecten voor de ontwikkeling van bestrijdingsstrategieën. De inzichten hieromtrent belichten ook hoe bepaalde factoren zoals wijzigingen in levenswijze, voedselproductiemethodes de incidentie van vele infecties beïnvloeden.

Ik wil enkele virusreservoirs aanhalen en illustreren hoe de inzichten over sommigen evolueerden, hoe bepaalde reservoirs, waarvan aanvankelijk gedacht werd dat ze dicht bij de mens waren gelokaliseerd, geleidelijk aan daarvan verwijderd bleken te zijn en op een verre afstand liggen. Bij een paar wil ik ook beschouwingen in verband met bestrijding ten beste geven.

2. BODEM EN WATER ALS VIRUSRESERVOIR

Voor die kiemen waarvan het virusreservoir zich in de aardbodem bevindt kan natuurlijk niet aan uitroeiing worden gedacht. Dat de sporen van *Clostridium tetani* en *Bacillus anthracis* er schijnbaar onbeperkt kunnen in overleven wordt als een vanzelfsprekendheid ervaren. Maar niet sporenvormende kiemen kunnen dit in bepaalde bodemsoorten eveneens. Zo zijn er argumenten aangehaald dat dit ook voor *Yersinia pestis* zou gelden als de zgn. “peste tellurique”. In bepaalde streken van de wereld waar de samenstelling van de bodem en temperatuur en vochtigheid gunstig zijn, zouden *Y. pestis* kiemen, afkomstig van aan de infectie gestorven knaagdieren en/of hun ectoparasieten, in de aarde van knaagdiergangen kunnen overleven. Zo zouden de permanente pesthaarden worden onderhouden als “foyers invétérés”, van waaruit de infectie dan kan uitwaaiëren.

Pseudomonas en *Listeria* zijn eveneens bodemkiemen en praktisch alle schimmels vinden hun virusreservoir in de bodem. Deze laatsten spelen een zeer belangrijke rol in de mineralisatie van plantaardige en dierlijke structuren.

Vibrios behoren tot de normale flora van zeewater, en bevolken oevers en inhammen. Ook *V. cholerae* overleeft in deze brakke waters.

Legionellae zijn een voorbeeld van een modern opduikend probleem, gevolg van het verplaatsen en opfokken van de kiemen uit het virusreservoir door de comfortzoekende bewoner van de gematigde streken. De kiemen leven "caché" in kleine aantallen in amoeben in oppervlaktewater. In minieme aantallen binnengebracht in leidingwater, vinden ze in lange lauwwaterleidingen van grote gebouwen een gunstige omgeving voor vermenigvuldiging. Wanneer met *Legionella* aangerijkt water dat $\geq 10^3$ kiemen/l bevat, door aërosol producerende uitrustingen wordt ingeademd, ontstaan vooral bij gevoelige personen *Legionella* pneumonieën.

3. VERTEBRATEN ALS VIRUSRESERVOIR

Een belangrijk aantal infecties vinden hun reservoir bij vertebraten. Bij dezen dient onderscheid gemaakt tussen de kortdurende infecties die eindigen met dood of genezing, dankzij opgebouwde immuniteit – en die infecties waarbij de kiem gedurende een min of meer lange tijd latent in het individu aanwezig blijft en af en toe weer manifest kan worden.

4. VERTEBRATEN ALS VIRUSRESERVOIR VAN ACUTE INFECTIES

Deze agentia zijn aan een specifieke gastheer gebonden, wekken bij deze immuniteit op en kunnen er zich dan ook slechts gedurende een beperkte tijd bij in stand houden. Hun overleving hangt volledig af van een tijdige overdracht naar een nieuwe gastheer en dus de wisselwerking overdracht -aanvoer nieuwe gevoelige gastheren. Wanneer kiemen van deze groep als enige gastheer de mens kennen, zijn ze bijzonder kwetsbaar. Immers, indien de ganse bevolking door middel van een efficiënt vaccin resistent kan worden gemaakt verliest de kiem als het ware haar voedingsbodem. Daarop steunt de filosofie van de eradicatie die gerealiseerd werd voor pokken, op weg is voor poliomyelitis, en regionaal gerealiseerd is voor mazelen, rubella, bof, *Haemophilus influenzae*

b, hepatitis B en theoretisch op wereldschaal uitgebreid kan worden. Het blijft verwonderlijk hoe acute luchtwegeninfecties door respiratoir syncytiaal virus, parainfluenza- en adenovirussen elke winter plots weer opduiken en tijdens de zomermaanden opnieuw verdwijnen. Houden deze virussen zich dan toch in stand bij chronische dragers, zijn er dan toch latente fazen? En welke factoren zijn dan precies verantwoordelijk voor de jaarlijkse opflakkeringen? Anders is het gesteld met organismen zoals *Neisseria gonorrhoeae* die wel verantwoordelijk is voor sub-klinische infecties of liever infecties die van de geïnfecteerde onvoldoende aandacht krijgen. De kiem wijzigt daarenboven nog zeer snel zijn antigene omhulsel, zodat een immunisatie weinig bescherming biedt.

Plasmodium falciparum is het meest dramatische model van de absolute binding parasiet-overbrenger-gastheer: geen extra huumaan reservoir, geen reservoir bij insecten, geen latente infectie. Het voortbestaan van de parasiet berust volledig op een grote gevoeligheid van de mens, in een omgeving met een groot aantal efficiënte overbrengers, d.w.z. die een lage infectiedrempel hebben en een groot besmettingsvermogen. Een gastheer die mits een enorme tol aan morbiditeit en mortaliteit slechts langzaam een immuniteit opbouwt en regelmatig gametocyten laat produceren zodat de cyclus door geslachtelijke vermenigvuldiging in de overbrengers kan gesloten worden. Het is de parasiet die zich het minst verschuilt, het meest openlijk homo sapiens ziek maakt en laat sterven en door nauwe verstrengeling ermee en met de overbrenger, het moeilijkst te bestrijden is. Het is een duivelse creatuur.

Soms maakt de voorstelling die wij van een virusreservoir hebben ook een opmerkelijke evolutie door. Dit was het geval voor rabiës. Niet alleen schoof het virusreservoir steeds verder van de mens weg, daarenboven overleeft het virus in zijn reservoir onder een andere vorm dan wij het kennen. Van bijtende, op de grond levende zoogdieren, die moeilijk het definitieve virusreservoir kunnen vormen, omdat zij aan de infectie ten onder gaan, en een onvoldoende aangroei van nieuwe, vatbare individuen kennen, verschoof de aandacht naar de vleermuizen. Deze kunnen manifest ook langs aëroge weg worden geïnfecteerd. Het virus stapelt in het interscapulaire bruine vet orgaan, waar het samen met

sodes opflakkert of la-zuivere acute, kortdu-ste fazen van latentie ruin vet van vleermui-ogenblik geen ziekte-vinterslaap is het virus igvuldigen zodra ze in orden flink gehinderd oeilijk door te voeren s een klein percentage bruin vet verdwijnt de-ligt opnieuw wanneer oven is uit een aantal het uitgesproken neu-ijk worden geconfront t in zijn virusreservoir knaagdieren en carni-in vele organen voor-melkklieren, wat mis-aan. Overdracht door ren. In het laboratorier in de hand gewerkt b-rale enting bij proef-en. Alleen onderhoud vorm in stand houden. er van de mens weg en iverwachte vorm.

overbrengen is niet bekend. Indien dit wel het geval is zouden ze het echte virusreservoir uitmaken.

Ook apenpokken vormen een voorbeeld van verschuivende opvattingen inzake virusreservoir. Het virus werd voor het eerst ontdekt bij apen in de zoo van Kopenhagen in 1959 en later in andere dierentuinen. In 1970 werden de eerste gevallen van apenpokken bij kinderen in West- en Centraal Afrika gezien, in streken waar mensenpokken sedert enkele jaren uitgeroeid waren. Aanvankelijk heerste bij enkelen nogal wat ongerustheid omdat gevreesd werd dat na het afschaffen van de pokkenvaccinatie en het ontstaan van een zogenaamd immunologisch vacuüm, apenpokken bij de mens de plaats van variola zou innemen. Alsof er een regel bestond dat de mens perse door een soort pokkenvirus moet belaagd worden. Er is geen "horror vacui" in dit domein. Men zocht naar het virus bij de apen in de jungle, maar ras bleek dat zij niet het virusreservoir konden uitmaken, de verspreiding van de acute infectie verloopt veel sneller dan de aanvoer van nieuwe immuun naïeve dieren door geboorten. Het virusreservoir moest gezocht bij dieren die in grote aantallen voorkomen, niet noodzakelijk lang leven, maar zich snel voortplanten om voldoende immunologisch naïeve dieren te leveren en de enzoötie in stand te houden. Dit werd dan na heel wat inspanningen uiteindelijk gevonden bij bepaalde eekhoornsoorten (*Funisciurus*). De huidige interpretatie is dat de mens slechts zelden apenpokken opdoet door contact met apen die ook slechts toevallige gastheren zijn, maar veel meer door contact met deze eekhoorns waarop gejaagd wordt voor voedsel, vooral wanneer de politiek-sociale toestand de bevolking ertoe dwingt zich op die manier te voeden.

5. VERTEBRATEN ALS VIRUSRESERVOIR VAN CHRONISCHE INFECTIES

Filariosen en leishmaniosen verlopen chronisch tot zeer chronisch. De gastheer is daarenboven voor filariosen ongeveer tolerant. In beide gevallen kunnen de overbrengers zich dus gedurende deze chronische infecties bij wijze van spreken regelmatig bevoorraden. Zolang geen werkzame chemotherapeutica op grote schaal worden toegepast, noch een bestrijding van de over-

brenger wordt doorgevoerd, blijft de toekomst van de parasiet verzekerd.

Een aantal parasieten, oorzaken van chronische infecties houden zich in stand door regelmatige antigeen wijzigingen aan hun oppervlakte. *Trypanosoma gambiense* is daar het grote voorbeeld van. Ook bij *Borrelia recurrentis*, de verwekker van de recurerende koorts doet dit verschijnsel zich voor. Borreliae hebben daarenboven een uitgesproken aanleg voor latentie, zoals blijkt uit het opflakkeren van *B. quintana* infecties in de loopgraven van de eerste wereldoorlog en onder de huidige daklozen in de Amerikaanse grootsteden.

Latentie is een belangrijk mechanisme waardoor zeer vele parasieten zich in een gastheer in stand houden. Fazen van latentie zijn periodes gedurende dewelke de kiemen zich niet vermenigvuldigen en ook geen aanleiding geven tot immunologische afweer. Eigenlijk beantwoorden sporen van bacteriën en schimmels en wormeieren die in de omgeving overleven aan deze definitie.

Voor de chronisch latente infecties bij de mens staan de herpesvirussen, papovavirussen en *Mycobacterium tuberculosis* en zijn verwanten van het *M. tuberculosis* complex, treponematosen en sommige vormen van malaria model. Het zijn voorbeelden van een zeer enge integratie van parasiet en gastheer. Vanaf het ogenblik van de primoinfectie stelt zich de latente fase in, van waaruit acute infecties met klinische symptomen tot ontwikkeling komen. Frequent zoals bij vivax malaria, veel minder frequent bij de andere genoemde infecties. Voor allen geldt dat voor elk klinisch waarneembaar geval, er tientallen latente bestaan die het virusreservoir uitmaken. De behandeling van deze klinisch gediagnosticeerde gevallen heeft slechts invloed op het virusreservoir voor zover ze zeer vroegtijdig wordt ingesteld, zodat nieuwe transmissies kunnen worden voorkomen en het virusreservoir niet toeneemt. Ze blijven zonder uitwerking op het bestaande reservoir.

Een belangrijke vraag is welke de metabole activiteit in deze toestanden is, en meer nog hoe de prikkels op moleculair niveau functioneren om de latente toestand te doen overgaan in een actieve vermenigvuldiging.

Latente herpesvirussen zijn metabolisch niet totaal inactief, immers naar gelang de herpesgroep, alfa- of beta- zijn tijdens de latente toestand één of meerdere genen actief, die instaan voor de

komst van de parasiet

ronische infecties houden wijzigingen aan hun naar het grote voorbeeld van de recurrende infecties hebben daarentoe, zoals blijkt uit het de loopgraven van de daklozen in de Ameri-

waardoor zeer vele patiënten. Fazen van latentie en zich niet vermenigvuldigen of immunologische afweerfactoren en schimmels worden aan deze definitie.

mens staan de herpesvirussen, *M. tuberculosis* en zijn andere, treponematosen en andere zijn voorbeelden van andere. Vanaf het ogenblik van de latente fase in, van waaruit de ziekte ontwikkeling komen. Het is frequent bij de andere dat voor elk klinisch geval bestaan die het virusreservoir voor de ziekte zodat nieuwe transmissie van het virusreservoir niet toevoegt bestaande reservoir. De latente activiteit in deze fase op moleculair niveau en overgaan in een ac-

ch niet totaal inactief, of beta- zijn tijdens de ziekte, die instaan voor de

LAT of latency associated transcripts. Deze virussen kunnen dan regelmatig (herpes simplex) of zelden (CMV, EB virus) of soms in principe slechts éénmalig (herpes zoster) weer actief worden, zelfs met een ziektebeeld totaal verschillend van dat gepaard met de primoinfectie, zoals windpokken en zona. Voor herpes genitalis is bekend dat uitscheiding van virus kan gebeuren in afwezigheid van klinische verschijnselen.

JC en BK virussen produceren typische latente virusinfecties, JC in het CZS, BK misschien ter hoogte van de nier. Gezien de hoge prevalentie van antistoffen vanaf de kinderleeftijd moet de incidentie van deze infecties op deze leeftijd ook zeer hoog liggen. En hoewel deze virussen apparent worden tijdens immunodeficiënte toestanden is niet duidelijk hoe ze zich in een normale immunocompetente populatie verspreiden. Verondersteld wordt dat het om aërogene transmissies gaat. Zou het kunnen dat ze een etiologische rol spelen in een fractie van de respiratoire infecties die totnogtoe van onbekende etiologie blijven? BK virus werd in het verleden slechts in een paar respiratoire bemonsteringen aangetoond. De hedendaagse technologie zou meer kunnen. Het is moeilijk aan te nemen dat hun transmissie uitsluitend zou afhangen van diabetes, zwangerschap, of historisch recente fenomenen zoals HIV, chemotherapie en transplantaties.

De tuberculeuze infectie is het bacteriële voorbeeld bij uitstek van de latente, chronische infectie. Na de primoinfectie die slechts bij enkelen onmiddellijk uitloopt op een klinische ziekte, blijven levende *M. tuberculosis*, in gering aantal weliswaar, en zonder enig klinisch symptoom, praktisch levenslang in een regionale mediastinale lymfeklier aanwezig. De meeste gevallen van klinische tuberculose zijn opflakkingen vanuit deze latente infectie.

De uitroeiing van het virusreservoir bij de runderen in het Westen, slaagde door alle dragers, die door de tuberculine test kunnen worden opgespoord te elimineren. De uitroeiing van het menselijk tuberculose reservoir bleef en blijft voorlopig onmogelijk. De actie bleef beperkt tot de chemotherapie van actieve, open, besmettelijke gevallen. Behalve dat hierdoor patiënten genezen, wat toch één der objectieven van de geneeskunde is, redeneerde men dat indien alle gevallen van open, actieve, besmettelijke tuberculose tijdig werden opgespoord de transmissie zou uitdoven. Het werd dus een ren tegen de tijd: de nieuwe besmettelijke ge-

vallen moeten worden gediagnosticeerd vooraleer ze tot nieuwe infecties hebben geleid, immers 95% van deze monden uit op een latente infectie en toename van het reservoir. Echter, alleen maatregelen met impact op deze latente infecties kunnen bijdragen tot de afname van het virusreservoir.

In dit domein hebben zich in de laatste jaren ontwikkelingen voorgedaan waardoor de aanpak van het probleem in de toekomst volledig ten goede zou kunnen gewijzigd worden. Een eerste gegeven is dat door de genotypische typering van isolaten gebleken is dat genezen patiënten gereïnfecteerd en ziek kunnen worden door een verschillend genotype van *M. tuberculosis*. De immuniteit na tuberculose is dus gering, en stelt eens te meer de waarde van de BCG vaccinatie in vraag. Een tweede gegeven situeert zich in de behandeling. Deze is bij tuberculose langdurig omdat het gebruikte armamentarium vooral actief is tegen de zich actief delende en ziekteverwekkende kiemen, en slechts heel weinig of nauwelijks tegen de latente populatie die het virusreservoir uitmaakt en dat verantwoordelijk is voor de recidieven. Wayne heeft door eenvoudige, vernuftige proeven aangetoond dat latente tuberkelbacteriën overgaan tot een anaëroob metabolisme en slechts gevoelig zijn voor antibacteriële middelen actief tegen anaërobe bacteriën. Indien deze bevinding kan worden bevestigd en op dierproeven uitgewerkt zou de behandeling van tuberculose door toevoeging van anti-anaërobe bacteriële middelen kunnen worden ingekort wat enorme logistieke voordelen zou bieden. En dit zou nog drastischer kunnen op basis van de zeer recente bevindingen van de groep van Colston, die ontdekte dat vaccinatie met plasmide DNA waarin het *hsp* gen van *M. tuberculosis* is ingebouwd gevolgd wordt door een belangrijke aanmaak van cytotoxische T lymfocyten waardoor niet alleen zich delende, maar ook latente *M. tuberculosis* snel worden geëlimineerd. Deze nieuwe inzichten in een oud probleem zullen vooraleer het tot praktische toepassingen komt, nog veel onderzoekwerk vergen, maar zouden kunnen uitmonden in de uitschakeling van het zo goed verscholen tuberculose virusreservoir.

Deze gegevens zouden ook relevant kunnen zijn voor andere aandoeningen zoals lepra. Niettegenstaande nu voor lepra werkzame geneesmiddelen voorhanden zijn blijft de endemie voortduren. Jaarlijks verschijnen op wereldschaal ongeveer 500.000 nieu-

vooraleer ze tot nieuwe
 in deze monden uit op
 reservoir. Echter, alleen
 infecties kunnen bijdra-

in jaren ontwikkelingen
 het probleem in de toe-
 wijzigd worden. Een
 de typering van isolaten
 cteerd en ziek kunnen
 an *M. tuberculosis*. De
 n stelt eens te meer de
 n tweede gegeven situ-
 erculose langdurig om-
 actief is tegen de zich
 en, en slechts heel wei-
 e die het virusreservoir
 de recidieven. Wayne
 aangetoond dat laten-
 broob metabolisme en
 middelen actief tegen
 kan worden bevestigd
 ideling van tuberculo-
 teriële middelen kun-
 ke voordelen zou bie-
 op basis van de zeer
 ston, die ontdekte dat
 sp gen van *M. tubercu-*
 belangrijke aanmaak
 et alleen zich delende,
 en geëlimineerd. Deze
 llen vooraleer het tot
 nderzoekwerk vergen,
 schakeling van het zo
 .
 men zijn voor andere
 e nu voor lepra werkt
 t de endemie voortdu-
 ngeveer 500.000 nieu-

we gevallen. Ook in streken waar gedurende 10 jaar een degelijke
 behandeling van de nieuwe gevallen werd toegepast. Deze nieu-
 we gevallen kunnen slechts het gevolg zijn hetzij van nog steeds
 besmettelijke, niet gediagnosticeerde gevallen in de gemeen-
 schap, hetzij, wat veel aannemelijker is, van opflakkerende laten-
 te infecties. Ook hier zouden nieuwe inzichten tot een funda-
 mentelere aanpak kunnen leiden.

Ook *Plasmodium vivax* past de strategie van de latente infec-
 tie toe. Na het binnen dringen gaan de parasieten zich eerst in de
 lever nestelen. Van hieruit parasiteren ze erythrocyten, van waar-
 uit ze door vorming van gametocyten opnieuw uit de gastheer
 ontsnappen, maar intussen blijven latente vormen jarenlang als
 zgn. hypnozoïeten in de lever een bron van recidieven.

Ook bij dieren komen latente infecties veelvuldig voor, zoals
 bij brucellose, Q koorts en salmonellosen. Bekend zijn het opflak-
 keren van brucellose rond de bevalling en van salmonellose bij
 runderen door stress gedurende langdurig transport.

6. AANDOENINGEN WAARVOOR ARTHROPODEN HET VIRUSRESERVOIR UITMAKEN

De ontwikkeling van onze kennis over het virusreservoir van de
 door arthropoden overgebrachte virussen, de zgn. arbovirussen,
 vormen een mooie illustratie van de verschuiving van de opvat-
 tingen in de tijd.

Aanvankelijk was het model rechtlijnig: mens – mug – mens,
 zoals ontdekt voor gele koorts in Cuba. En dat was ook zo in de
 grote menselijke agglomeraties: de bestrijding van de overbreng-
 er *Aedes aegypti* in Latijns Amerika deed er de ziekte verdwijnen,
 maar het virusreservoir bleef onaangestast zoals bleek uit de zgn.
 jungle yellow fever. Het model werd aap – mug – aap. Opnieuw
 zijn apen geen goede virusreservoirs voor acute infecties, ze ver-
 menigvuldigen zich niet snel genoeg om voldoende omvangrijke
 nieuwe populaties gevoelige individuen te leveren. Andere zoog-
 dieren bleken ook niet het virusreservoir te kunnen uitmaken.
 Het was reeds langer bekend dat teken allerlei infecties transova-
 rieel overbrengen, maar bij muggen was dit niet bekend. Dit
 kwam doordat bij onderzoek te velde alleen de stekende wijfjes

op virusinfectie werden onderzocht en in laboratoriumproeven de nakomelingen van besmette wijfjes in te kleine aantallen werden getest. Weldra bleek dat ook muggen de virusinfecties transovarieel overbrengen, zij het in mindere mate dan de teken. De mooiste illustratie werd geleverd doordat ook mannetjes muggen viruspositief werden bevonden wat alleen kan door transvariële infectie. Zoogdieren spelen dus geen enkele rol meer en het model werd nu mug – mug – mug. Hoewel het verhaal dan nog niet volledig is. Bleek immers dat de virusinfecties onder muggen door seksueel contact kunnen worden overgedragen, en de infectie bij de mannetjes muggen dus niet noodzakelijk een epidemiologisch doodlopende straat vertegenwoordigen. En om het tableau volledig te maken komt hier soms ook latentie bij spelen. Eieren van sommige muggensoorten overleven droge periodes, bij de eerste regens leveren zij een nieuwe generatie muggen op waarvan sommige de besmetting met zich dragen en deze opnieuw verspreiden.

Arbovirussen zijn dus eigenlijk arthropoden gebonden infecties, die zich ver van de mens in stand houden, alleen weten we niet welke uitwerking deze infecties bij de arthropoden hebben.

En zo zijn er nog andere voor de mens besmettelijke agentia zoals o.a. Marburg en Ebola virussen die in eigen ecologische niches een verborgen en gelukkig leven leiden, zolang de tweevoetige predator van deze planeet hen daarin niet verstoort.

In de fabel van Florian is de vlinder het slachtoffer, in de werkelijke wereld heel dikwijls degene die de vlinder achterna zit.

SAMENVATTING

In dit overzicht wordt het begrip virusreservoir van infectieziekten gedefinieerd en toegelicht, de plaats waar infectieuze agentia overleven "heureux, cachés". De ultieme bestrijding van infectieziekten gebeurt voor zover mogelijk door uitroeiing van de kiemen in hun virusreservoir. In veel gevallen werd het virusreservoir dicht bij de mens gedacht, maar bleek na verder onderzoek er verder en verder ecologisch van verwijderd te zijn.

In vele virusreservoirs speelt ook het slecht gekende verschijnsel van latentie een belangrijke rol. Een beter inzicht in de mechanismen ervan kan in de toekomst een belangrijke bijdrage leveren in hun uitroeiing en meteen de ziekten die ze veroorzaken.

SUMMARY

The concept of virusreservoir is defined and illustrated. It corresponds to the site where the microorganisms survive "cachés et heureux". The definite control of infectious diseases consists, whenever possible, of the elimination of the responsible organisms from their reservoir. Frequently the virusreservoir was originally thought to be located in the proximity of man, but later investigations showed many reservoirs to be situated at much greater ecological distance.

In many situations the phenomenon of latency plays an important role. This phenomenon is badly understood and a better understanding of its mechanisms could offer means to combat the microorganisms and the diseases they cause.

laboratoriumproeven
 e kleine aantallen wer-
 de virusinfecties trans-
 nate dan de teken. De
 ook mannetjes muggen
 kan door transovariële
 le rol meer en het mo-
 st verhaal dan nog niet
 infecties onder muggen
 gedragen, en de infec-
 zakelijk een epidemio-
 digen. En om het ta-
 ok latentie bij spelen.
 leven droge periodes,
 generatie muggen op
 h dragen en deze op-

oden gebonden infec-
 iden, alleen weten we
 arthropoden hebben.
 besmettelijke agentia
 in eigen ecologische
 iden, zolang de twee-
 rin niet verstoort.
 slachtoffer, in de wer-
 vinder achterna zit.

infectieziekten gedefinieerd
 leven "heureux, cachés".
 or zover mogelijk door uit-
 vallen werd het virusreser-
 er onderzoek er verder en

verschijnsel van latentie een
 ervan kan in de toekomst
 meteen de ziekten die ze