

Lofschrift

Lofschrift voor Dr. W. (Pim) Schopman, ter gelegenheid van zijn 80ste verjaardag

R.M. LEQUIN en A.P.M. SCHELLEKENS



Dr. W. Schopman omstreeks 1998

In Januari 2003 hoopt Dr. W. Schopman, gepensioneerd hoofd van het Endocrinologisch Laboratorium en Nucleaire Diagnostiek van het (toenmalig) Bergwegziekenhuis aan de Bergselaan te Rotterdam, zijn 80ste verjaardag te vieren. Dit feit was voor de samenstellers van deze feestbun-

del aanleiding om vroegere medewerkers, artsen en onderzoekers uit te nodigen een bijdrage te leveren over hun herinneringen aan Pim Schopmans werk en persoon. Deze bundel is het resultaat. De samenstellers hopen dat het belang van Pim Schopmans pionierswerk op het gebied van de endocrinologie, met name dat van de (radio-)immunologische bepalingstechniek, nog eens duidelijk wordt onderstreept. Het is immers in de periode begin vijftiger tot eind tachtiger jaren van de vorige eeuw dat het laboratorium van Schopman over heel Nederland bekend was. Voor vele bepalingen konden artsen/specialisten de patiëntenmonsters insturen. Het pionierswerk van Schopman begin jaren zestig heeft de ontwikkeling van de klinische endocrinologie enorm gestimuleerd. Voor hem waren alle inspanningen in zijn dagelijks werk gericht op de *patiëntenzorg*. Het is speciaal voor de jongere garde van klinisch chemici goed zich te realiseren dat de huidige geautomatiseerde immunologische bepalingen een lange, boeiende en interessante voorgeschiedenis hebben. Het motto is: *'er is geen toekomst zonder historie'*.

De medewerkers en samenstellers van deze bundel feliciteren Pim Schopman, Hanneke Schopman-van Wijk, hun kinderen en kleinkinderen van harte met het bereiken van de mijlpaal van Pims 80ste verjaardag. Een heel prettige dag in familiekring toegewenst! Onze beste wensen begeleiden jou, Pim en je familie!

Hulde voor Pim Schopman!

J. van der VIES*



Als ik het goed heb, ontmoette ik Pim Schopman voor het eerst iets meer dan een halve eeuw geleden. In zo'n tijdsbestek worden de herinneringen niet alleen alsmaar romantischer, maar ook vager. Het was zelfs vóór de tijd dat Pim zich met radioimmunoassays (RIA's) bezig-

hield. Misschien dacht hij er al aan, maar met mij sprak hij er toen niet over. Wij waren beiden geïnteresseerd in cortison waarvan door de Nobelprijswinnaar Hench in 1949 was aangetoond dat het de symp-

*Dr. J. van der Vies, directeur research, afdeling Farmacologische Endocrinologie, N.V. Organon, Oss; gepensioneerd

tomen van reumatoïde artritis verminderde. In het Zuiderziekenhuis werkte de reumatoloog Dr. S.A. den Oudsten; hij bestudeerde onder meer het effect van cortison en ACTH bij dergelijke patiënten. ACTH werd daarbij betrokken om het ongunstige, remmende effect van het toegediende cortison op de activiteit van de bijnier te compenseren. Pim deed daarbij als klinisch chemicus de 'hormoonbepalingen'. Dat stond in die dagen voor het meten van de totale hoeveelheid 17-ketosteroiden in vieze (ongezuiverde) extracten van urine. ACTH veroorzaakte bij de patiënten een daling van het aantal eosinofiele leucocyten in het bloed. Waarom dat zo was, wist niemand. Maar het gaf wel de mogelijkheid de werking van toegediende ACTH bij de mens te vervolgen. Bij Organon, waar ik toen op de afdeling chemische farmacologie werkte, was men om begrijpelijke redenen ook in cortison en ACTH geïnteresseerd. Het eerste kon toen net in wat grotere hoeveelheden worden gesynthetiseerd, het laatste werd nog altijd, in een niet al te zuivere vorm, gewonnen uit de hypofyses van varkens. Er waren met ACTH twee problemen: het was niet zuiver en het werkte veel te kort.

In ons laboratorium bij Organon werd de ACTH-activiteit bepaald met de zogenaamde Sayers-test, die berustte op het gegeven dat ACTH het ascorbinezuurgehalte in de bijnieren van ratten doet dalen. Waarom dit zo was wist ook niemand. Als je vaak en lang het ACTH aan ratten toediende werden hun bijnieren groter. Maar een andere Nobelprijswinnaar, Selye, toonde aan dat de bijnieren van ratten om allerlei redenen groter kunnen worden, dus daarmee schoten we niet veel op. Kortom, we hadden toen RIA's goed kunnen gebruiken. Uiteindelijk werd alles toch opgelost. Het ACTH werd door eiwitchemici door middel van chromatografie gezuiverd en van remmende componenten bevrijd. De activiteitsbepalingen van ACTH werden toen uitgevoerd met de test van Saffran & Schally: stimulering van de productie van corticosteroiden door rattenbijnieren *in vitro*. Er werd een langwerkend preparaat ontwikkeld door complexvorming van ACTH met zinkhydroxyde. Ook de duur van de werking van dit preparaat kon met een speciale test worden gemeten. Dit alles vond plaats tussen 1950 en 1960. De behandeling van patiënten

met reumatoïde artritis met cortison en ACTH begon aan een opmars.

Pim en ik waren inmiddels bezig wat genuanceerdere 'hormoonbepalingen' te doen. De colorimetrische bepaling van 17,21-dihydroxycorticosteroiden in 24-uurs-urine stond erg in de belangstelling. Het bleek inderdaad een goede maat voor de gemiddelde activiteit van de bijnierschors gedurende een etmaal. Over deze methode hadden Pim en ik regelmatig contact en wisselden we gegevens uit. Dit leidde tenslotte in 1958 tot een gemeenschappelijke publicatie, tezamen met onze collega Nora Huis in 't Veld en anderen van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid. In het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde verscheen er een vertaling van. Onze methode was niet ideaal. Hij werkte goed als de patiënten maar geen spinazie aten, want dan daalde de nauwkeurigheid van de meting door de hoge blanco. Deze bepalingmethode werd natuurlijk ook weer achterhaald.

Pim ging zich concentreren op RIA's voor medische diagnostiek en de belangstelling van Organon richtte zich meer op de ontwikkeling van een immunologische zwangerschapstest in urine. Toch kwamen Pim en ik elkaar regelmatig tegen. Het wereldje van de klinische chemie en endocrinologie in Nederland was niet zo groot. Het was altijd een genoegen met Pim over het 'vak' te praten; hij was een kundig en gemotiveerd onderzoeker.

Bij de ontwikkeling van de RIA's waaraan Pim werkte, ben ik zelf niet betrokken geweest, maar ik heb het natuurlijk wel nauwlettend gevolgd. Daarom voel ik mij dan ook gerechtigd de pioniersrol van Pim daarin te memoreren. Ik ben ervan overtuigd dat zijn werk op dat gebied in aanzienlijke mate heeft bijgedragen aan de ontwikkeling van ons inzicht in endocrinologische processen en heeft geleid tot een meer rationele en betere behandeling van hormonale afwijkingen. Maar ook de onderzoekers die zich bezig houden met de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen profiteren nog steeds van de RIA's, die door mensen als Pim met zoveel enthousiasme zijn ontwikkeld.

Goed gedaan Pim; je kunt met voldoening achterom kijken.

Pim Schopman en de ontwikkeling van de radioimmunoassay (RIA) in Nederland

J. L. TOUBER*



Pim Schopman ken ik al vanaf 1962, dus veertig jaar. In de zomer van 1957 werkte ik als vakantie-assistent op de interne afdeling van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam. Het hoofd van de afdeling, dr. A.W.M. ('Nol') Pompen, was een internist met een grote be-

langstelling voor de endocrinologie; hij was gepromoveerd bij Laqueur en opgeleid bij Snapper. Nol en ik spraken vaak over de mogelijkheid dat de 'ouderdomsdiabetes' wel eens veroorzaakt zou kunnen wor-

*Dr. J.L. Touber, internist in ruste; emeritus hoogleraar endocrinologie aan de Universiteit van Amsterdam

den door een subtiele en langdurige overproductie van het hypofysaire groeihormoon, waarvan de diabetogene werking dierexperimenteel was aangetoond. Tijdens dat vakantie-assistentenschap vond ik in de bibliotheek een fascinerend artikel van Solomon Berson en Rosalyn Yalow *et al.* getiteld: 'Insulin ^{131}I -metabolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects' (1). Wat ik pas later hoorde was dat dit artikel door Nature was geweigerd en pas door de redactie van de Journal of Clinical Investigation was geaccepteerd toen het insulin binding antibodies in de oorspronkelijke titel was vervangen door insulin binding globulin, omdat –zoals iedereen toch wist– insuline géén antigene werking had. Dat het hier wel degelijk ging om antistoffen bleek uit enkele artikelen die daarna verschenen, waarin Berson en Yalow de basis legden voor de methode die nu onder de naam radioimmunoassay (RIA) bekend is. Zij toonden aan dat antistoffen, opgewekt in caviae tegen runder- of varkensinsuline, ook met insuline van de mens reageren en dat de mate waarin radioactief insuline (de tracer) aan de antistoffen wordt gebonden, afhangt van de hoeveelheid niet radioactief insuline dat wordt toegevoegd (waardoor een standaardcurve kan worden verkregen), of die als endogeen hormoon aanwezig is in het te bepalen plasmamonster (2-4). Deze RIA was zó gevoelig dat insuline in een zeer geringe concentratie (10^{-10} tot 10^{-12} molair) kon worden bepaald en dan nog wel temidden van een ruwweg een miljard maal hogere concentratie van andere plasma-eiwitten! Hier was met recht sprake van het zoeken –en vinden– van een naald in een hooiberg.

Ik was gefascineerd en vroeg mij af of ook hypofysair groeihormoon op deze wijze zou kunnen worden bepaald. Nol Pompen, bij wie ik inmiddels de opleiding interne geneeskunde was begonnen, sprak met Marius Tausk (de toenmalig medisch directeur van Organon) en met de hoogleraar immunologie Joghem van Loghem, en het resultaat was dat ik in het voorjaar van 1961 met steun van Organon werd aangesteld in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst (CLB) van het Nederlandse Rode Kruis, met de opdracht een immunologische bepaling van groeihormoon in plasma of serum te ontwikkelen. Dat ging aanvankelijk goed: eind 1961 had ik een aantal antisera tegen humaan groeihormoon (hGH),



Met de hand opbrengen van de monsters: een monnikenwerk.

die soortspecifiek waren: zij reageerden uitsluitend met GH van de mens en de aap, maar niet met GH van rund of varken, en bovendien bleek de biologische activiteit van hGH-preparaten kwantitatief door hGH-antiserum te worden geneutraliseerd. Het probleem was echter dat de conventionele immunologische methoden (zoals de hemagglutinerremming) niet bruikbaar waren voor de bepaling van GH in serum of plasma; deze methoden werden aspecifiek beïnvloed en waren niet gevoelig genoeg. Een RIA voor hGH werd dus mijn doel.

Inmiddels was Dick Maingay, die zijn militaire diensttijd als arts-assistent in het CLB doorbracht, begonnen met het opzetten van een RIA voor insuline. Zijn aanvankelijke opdracht was uit te zoeken of bepaalde huidziekten tot de auto-immuunziekten konden worden gerekend –bij de overstap naar de endocrinologie was het niet onbelangrijk dat Dick internist wilde worden en geen dermatoloog. Vanaf dat moment werkten we samen. We verhuisden naar het radiochemisch laboratorium van het CLB (een ruimte die toen al door de arbeidsinspectie onmiddellijk met de daaraan grenzende ruimten voor onbeperkte tijd zou zijn gesloten), waar een zuurkast was die wij konden gebruiken voor het joderen van hormoonpreparaten. Aanvankelijk deden we dat met zo'n 10 (!) millicurie ^{131}J odide, later met wat minder ^{125}J odide. Ons laboratorium grensde aan de kamer van Herman Krijnen, de chemisch directeur van het CLB, die een oogje in het zeil hield, of beter gezegd, die luisterde of we niet met teveel radioactiviteit speelden. Hij kon dat horen door de dunne gipswand heen: ons telapparaat (een Tracerlab die toen al verouderd was) gaf luide tikken en ging als een mitrailleur tekeer wanneer wij wat veel activiteit in de detectorbuis hadden gestopt. Herman kwam dan binnenstormen en zette het apparaat af. Hij sprak ons dan vermanend toe en legde uit dat het telwerk op die manier naar de knoppen ging. Dat was ook zo, maar wij hadden al gemerkt dat het apparaat zichzelf kon beschermen tegen ons soort gebruikers door het overbelaste telraam zelf uit te schakelen. Wanneer het apparaat dus stil bleef zat er of géén, of een smak activiteit in de telbuis. Het onderscheid maakten we met behulp van een handtelletje op afstand. Het zachte geknetter van dit tellertje kon Herman niet horen.

Het opdoen van eigen ervaring met dit soort zaken is niet onbelangrijk, zoals jaren later bleek in mijn eigen endocrinologisch laboratorium van het Wilhelmina Gasthuis. Onze klinisch chemicus, Dries Schellekens, begreep niet waarom de joderingen al een paar maal niet lukten. Ik vroeg hem het de dag ervoor gejoedeerde preparaat sterk verdund opnieuw te tellen en de hem onbekende aap kwam uit de mouw: perfect gejoedeerd hormoon. Helaas waren de eerder gejoedeerde preparaten al in het riool geloosd, want daar zat toch niks in!

Dick en ik deden alles zelf (evenals Yalow en Berson, zoals ik later ondervond): joderen, zuiveren, inzetten van de reeksen incubatiemengsels, de chromatografische scheiding tussen 'gebonden' en 'vrije' fractie en ook het tellen: telraam op nul, buis in de detector, 1 minuut (of langer) tellen, getal noteren, volgende

buis, enz. Alle protocollen werden bewaard, ook die van de 'negatieve' resultaten. Naar ons idee sprongen we ook redelijk zorgvuldig om met radioactiviteit: we droegen altijd handschoenen bij het joderen (maar verder nooit) en letten ook wel op gevaren voor anderen. Soms werden we weleens opgeschrikt door reacties van buitenstaanders. Zo was er de terloops geplaatste opmerking van een bezoekend chemicus, die ons zei dat het maar goed was dat wij beiden brildragend waren 'want brilleglas houdt toch ook wat straling tegen'. Omdat je tijdens het joderen met je neus tegen het glas van de zuurkast aan moest staan, deed ik dan soms mijn ogen maar even dicht. Dick heeft dat, geloof ik, nooit gemerkt. Meer indruk maakte het gedrag van professor Kassenaar uit Leiden, die ons bezocht om te zien hoe een RIA werd uitgevoerd. Hij ging op de laboratoriumtafel zitten en hield om een of andere reden zijn jas aan en zijn hoed op. Wij legden hem de procedure uit en lieten enkele resultaten zien. Toen hij vroeg waar wij jodeerden antwoordde Dick: 'hier'. Kassenaar sprong (jas aan, hoed op) als door een wesp gestoken van de tafel en wilde alleen nog een gang verderop met ons praten.

In die tijd kwam Pim Schopman ons regelmatig opzoeken, hetgeen ons allerminst stoorde, integendeel, hij gaf ons meermalen uitstekende adviezen. Die hadden we ook wel nodig: zo was het ons lange tijd niet duidelijk waarom hGH wèl, maar insuline (een veel kleiner molecuul) niet voldoende radioactief gemerkt kon worden terwijl dat in Amerika en Engeland wèl lukte. Wij vermoedden dat dit veroorzaakt werd door de inferieure kwaliteit van het door ons gebruikte radioactieve jodide van Philips Duphar dat waarschijnlijk niet echt 'carrier free' was, waardoor insuline regelmatig kapot geïodeerd werd. Dat bleek ook zo te zijn want met Amersham-jodium uit Engeland lukte het wel. Het was echter niet eenvoudig om dat ingevoerd te krijgen, want hoewel Philips Duphar –geconfronteerd met de feiten– wel moest toegeven dat hun jodide allesbehalve 'carrier free' was, eiste men toch dat het Engelse jodide telkenmale via hun firma werd ingevoerd en pas daarna (en voorzien van hun firmanaam) naar het CLB werd vervoerd.

Dick en ik promoveerden een week na elkaar in mei 1964: wij waren elkaars paranymf. Daarna heb ik Dick niet zo vaak meer gezien maar Pim des te meer. Zo herinner ik me nog dat wij samen naar Londen gingen (per boot en trein) voor een 'British-Dutch' endocrinologievergadering; onderweg vertelde Pim dat hij met zijn glucagon-RIA iets interessants had gevonden, dat hij in Londen aan de Engelse onderzoeker Ellis Samols wilde voorleggen. Ik had daar mijn twijfels over maar Pim deed het toch. Binnen een paar maanden verscheen er in de *Lancet* een preliminary communication van Ellis met de bevindingen van Pim! Een volstrekt integere man als Pim had dit natuurlijk niet verwacht. Ik heb Pim jarenlang ontmoet tijdens het regelmatig overleg van de Landelijke Werkgroep Bindings Analyse, waarvan ik als enige medicus deel uitmaakte –ik was daar wel trots op– en ik bewaar daar de beste herinneringen aan.

Tot omstreeks 1975 werd in Amsterdam een aantal RIA's ontwikkeld voor onderzoek en patiëntenzorg.

Naast de RIA's voor groeihormoon en insuline noem ik die voor angiotensine, vasopressine, prolactine, gastrine, thyreotroop hormoon en de schildklierhormonen T₄, T₃, en reverse T₃. Bij al die bepalingen was Dries Schellekens, als onze (door Pim opgeleide) klinisch chemicus vanaf 1972 nauw betrokken. Omstreeks 1970 werd algemeen verwacht dat de toekenning van de Nobelprijs aan Solomon Berson en Rosalyn Yalow ('Sol en Ros') niet lang meer zou uitblijven. Het duurde toch nog te lang: Sol overleed onverwacht in 1972 en Rosalyn kreeg de prijs in 1977; de Nobelprijs wordt niet postuum toegekend (5, 6). In haar 'Nobel lecture' (7) merkte Ros op dat er tot 1966 maar weinig publicaties over RIA's waren verschenen, in de prominente Amerikaanse tijdschriften, die niet van hun eigen laboratorium afkomstig waren. Dat was ook zo en dat gold ook voor de Europese tijdschriften, maar ik kan toch niet nalaten op vijf artikelen (8-12) te wijzen, waarvan er drie vóór 1966 verschenen en de overige twee in 1967 en 1968. In het in 1967 verschenen artikel publiceerden we samen met Pim en Ruud Lequin onze bevinding dat de intraveneuze toediening van tolbutamide aan 'vrijwilligers' (wizelf natuurlijk) de insulinesecretie razendsnel aanzet: bij één van de vrijwilligers was bijna vergeten een 'nul-monster' af te nemen en in dat monster vonden we de hoogste insulinespiegel die we ooit hadden gemeten!

Kortom, het waren spannende jaren: veel dank Pim voor je hulp, collegialiteit en vriendschap!

Literatuur

1. Berson SA, Yalow RS, Bauman A, Rothschild MA, Newerly K. Insulin ¹³¹I metabolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. *J Clin Invest* 1956; 35:170-190.
2. Berson SA, Yalow RS. Kinetics of reaction between insulin and insulin-antibody. *J Clin Invest* 1957; 36: 873-881.
3. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 1959; 184: 1648.
4. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960; 38: 1157.
5. Toubert JL. Rosalyn Yalow: Nobelprijs voor Geneeskunde 1977. *Ned T Geneesk* 1977; 121: 1928.
6. Yalow RS. Remembrance Project: origins of RIA. *Endocrinol* 1991; 129: 1694.
7. Yalow RS. Radioimmunoassay: a probe for the fine structure of biological systems (Nobel Lecture, 1977). *Science* 1978; 200: 1236.
8. Toubert JL, Maingay D. Heterogeneity of human growth hormone. Its influence on a radio-immunoassay for the hormone in serum. *Lancet* 1963; i: 1403.
9. Prader A, Wagner H, Szeky J, Illig R, Toubert JL, Maingay D. Acquired resistance to human growth hormone caused by specific antibodies. *Lancet* 1964; ii: 378.
10. Croughs RJM, Maingay D, Toubert JL, Ruyter HA de, Aalst R van. The effect of insulin binding antibodies on insulin ¹³¹I metabolism. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1965; 50: 213.
11. Maingay D, Ruyter HA de, Toubert JL, Croughs RJM, Schopman W, Lequin RM. Rapid rise of insulin concentration in plasma after intravenous administration of sodium tolbutamide. *Lancet* 1967; i: 361.
12. Hollemans HJG, Meer J van der, Toubert JL. Radioimmunoassay of angiotensin. *Nature* 1968; 217: 277.

De kim van Pim

D. MAINGAY*



In mei 1964 promoveerden J.L. Touber, op het proefschrift: 'De immunologische bepaling van humaan groeihormoon', en D. Maingay, op het proefschrift: 'Radio-immunologische bepaling van het plasma-insulinegehalte en van insuline antistoffen bij de mens'. De onderzoeken van deze latere internisten waren gedaan in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst (CLB) te Amsterdam in de periode 1961-1964. De onderwerpen waren gekozen (mede) na kennisname van het in 1959 door Yalow en Berson gepubliceerde veelbelovende principe van de radioimmunoassay (RIA). De noodzakelijke etappes in het onderzoek konden mede dankzij de infrastructuur van het CLB en de expertise van de staf worden afgelegd; gezuiverde hormonen werden door de N.V. Organon te Oss ter beschikking gesteld. Hét grote obstakel: de vervaardiging van ^{131}I -insuline met een lage joderinggraad (<1 I-atom per insulinemolecuul) en hoge specifieke activiteit (>100 mC per mg insuline) werd met de hulp van Bannerjee en Samols in 1962 gepasseerd door toepassing van de chlooramine-T-joderingmethode van Hunter en Greenwood (1962). Waar was nu de insteek van W. Schopman (Pim), klinisch chemicus, hoofd van het Endocrinologisch Laboratorium van het Bergwegziekenhuis te Rotterdam? Pim had gehoord van het groeihormoon-

insulineonderzoek in het CLB. Het onderzoek was in een gevorderd stadium toen Pim zijn eerste bezoek bracht. Sindsdien was er geregeld contact en voorzag deze ervaren klinisch chemicus de artsen-onderzoekers van nuttige adviezen. Er groeide een wederzijdse genegenheid, een goede samenwerking. Duidelijk was dat in de toekomst d.m.v. de RIA of afgeleide technieken allerlei hormonen (of andere immunogene stoffen) op zeer gevoelige wijze zouden kunnen worden bepaald.

Hoewel het eerste werk van de RIA's in Amsterdam was verricht, leek verdere ontwikkeling in het CLB in dit traject geen kernactiviteit te zullen worden, temeer daar Touber en Maingay na hun promotie hun opleiding tot internist zouden voortzetten. Pim had zijn opdracht voorzien, een kernopdracht, die met de mogelijkheden van zijn laboratorium zou kunnen worden verwezenlijkt.

Sedert begin zestiger jaren werd met voortvarendheid het braakliggende terrein van RIA's en afgeleiden ontgonnen. Hormoonspiegels konden worden bepaald ten dienste van fundamenteel en klinisch-diagnostisch onderzoek. Verkregen know-how werd vrij ter beschikking gesteld: diverse klinisch chemici deden stage in het laboratorium van Pim. Pims visionaire instelling, charisma en realiteitszin kwalificeerden hem als leider, méér dus dan een manager. Zijn leiderschap maakte hij dienstbaar aan patiënt en wetenschap.

De luxe van een goed endocrinologisch laboratorium

G.J.H. den OTTOLANDER**



Het jaar 1968 is voor mij een denkwaardig jaar gebleven, niet alleen omdat toen de doorbraak van de vernieuwing van het hoger onderwijs plaats vond door de studentenopstand in Parijs, maar ook omdat ik toen kennis maakte met Pim Schopman. In dat jaar begon in het Dijkzigtziekenhuis de officiële start van de nieuwe medische faculteit in Rotterdam met een hoge verwachting over de toekomst. Ik moest toen kiezen tussen een subalterne baan in een onderling strijdende

faculteit of te blijven in gemeentedienst als internist aan het Bergwegziekenhuis in Rotterdam-Noord. Een gebouw dat van buiten het aspect had van een gevangenis in een Midden-Amerikaanse bananenrepubliek. Toch wist ik dat er een laboratorium functioneerde van grote kwaliteit. In 1954 was op aandringen van mijn toenmalige voorganger collega Lups een laboratorium gesticht, waar voor hem endocrinologische bepalingen werden verricht in verband met zijn belangstelling voor diabetes en schildklierafwijkingen. Ook bij ons in het Dijkzigt realiseerden wij al snel wat een enorme aanwinst dit voor de diagnostiek van een internist kon betekenen. Om een bepaling te laten doen moesten we wel een hele administratieve weg doorlopen voor toestemming van de directie en verzending van een bloed- of urinemonster. Met jaloezie keken we naar onze collega's op de Bergweg.

*Dr. D. Maingay, internist in ruste te Hilversum

**Dr. G.J.H. den Ottolander, internist Bergwegziekenhuis Rotterdam; in ruste

Door de aanwezigheid van deze faciliteit was het niet moeilijk de keus te maken voor een overstap. Het makkelijk tot je beschikking te hebben van allerlei endocriene bepalingen (schildklier, bijnier, gonaden en nog vele andere) was een genot, maar nog meer het feit dat je op elk moment bij Pim kon binnenlopen om nog eens te overleggen aan de hand van het ziektebeeld van de patiënt, hoe de betekenis van de laboratoriumuitslag te interpreteren en welke volgende bepaling eventueel in aanmerking kwam. Hier kwam nog bij de luxe dat Pim op ons verzoek ook nieuwe bepalingen wilde ontwikkelen. Wij mochten dan vaak meewerken bij het verzamelen van waarden bij normalen en klinisch duidelijk abnormale patiënten. Deze intensieve samenwerking tussen een klinisch chemicus en interne afdeling is van onschatbare waarde gebleken voor het klimaat waarin jonge internisten konden worden opgeleid. Hierbij kwam ook nog dat Pim al heel snel radioimmunoassays ter hand nam en vervolgens de faciliteiten van scanningonder-

zoek bij patiënten. Mede hierdoor is het mogelijk geworden dat het ziekenhuis tot aan het vertrek naar de nieuwe locatie en een fusie, altijd een volledige opleiding tot internist heeft gehad. Ook voor de co-assistenten-opleiding gaf dat een extra bijdrage aan de kwaliteit. Het is dan ook heel begrijpelijk dat onder leiding van Silberbush en mijzelf een hele serie proefschriften zijn voorbereid die allemaal op endocrien of isotopenonderzoek waren gebaseerd met veel steun en advies van Pim en zijn staf.

Door in 1968 de overstap te maken heb ik waarschijnlijk 10 jaar gewonnen om klinisch onderzoek te kunnen verrichten. De grootste zorg is eigenlijk geweest, en wat we doorlopend gevreesd hebben, dat Pim door de universiteit zou worden weggekocht. Persoonlijk geloof ik dat het 'gelukkig' een fout is geweest dat Dijkzigt hem niet veel meer betrokken heeft bij de faculteit. Pas 10 jaar later kon het endocriene laboratorium aldaar met ons concurreren.

'Serendipity' en het gevolg

R.M. LEQUIN*



Het woord 'serendipity' werd in 1754 voor het eerst gebruikt door Horace Walpole naar aanleiding van een sprookje getiteld: 'De drie prinsessen van Serendip' (vroegere benaming voor Ceylon, nu Sri Lanka). De drie heren deden ontdekkingen van zaken en feiten als bij toeval en

door hun scherpzinnigheid, zonder er rechtstreeks naar te zoeken.

Teruggaand in de tijd, schrijven wij eind oktober 1963. Na het afsluiten van mijn academische studie (farmacie te Utrecht; met farmacologische endocrinologie als bijvak bij de N.V. Organon en klinische chemie als bijvak) en vertrek van de Universiteit, wachtte ik op de verwezenlijking van een plan om voor langere tijd in de Verenigde Staten van Amerika te gaan werken (met name New York, Mount Sinai Medical School, afdeling klinisch chemie, dr. Harry Sobotka). Er moest echter wel wat geld worden verdiend tijdens deze wachtperiode om in mijn eigen levensonderhoud te kunnen voorzien. Geboren en getogen in Rotterdam waar mijn vader zijn arbeidzaam leven heeft doorgebracht als huisarts, belde ik de hoofden van het laboratorium van verschillende ziekenhuizen aldaar op. Ik vroeg om een volontairplaats om mij nader te mogen bekwamen in de 'klinische chemie'. Bij allemaal ving ik bot, maar collega Dr. Haije verwees mij door naar een zekere Dr. Schopman, Bergwegziekenhuis. Dat werd een bijzonder telefoongesprek: na uitleg over waarom ik opbelde en

enige achtergrondgegevens, zei Schopman: "Je komt als uit de hemel gevallen; kun je vanmiddag naar mij toekomen".

Daar zag ik voor het eerst een lange rijzige man, mager en met vriendelijke, vorsende ogen. Meneer Schopman legde mij uit dat er een gloednieuwe techniek was uitgevonden, genaamd 'radioimmunoassay', waarmee je insuline- en groeihormoonconcentraties in menselijk bloed kon meten op het pico- of nanogramniveau. Het duizelde me, wat waren picogrammen of nanogrammen? Hoe verkreeg je antilichamen die specifiek de gewenste, te meten stof konden selecteren uit een mengsel van miljarden andere eiwitten in bloed (zie Touber in deze bijdrage). Hij vertelde dat hij in contact was met twee arts-wetenschappers op het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis (CLB; Touber en Maingay) die deze bepalingen al lopend hadden, en zo meer. Kort en goed, het feit dat ik ook enige endocrinologische achtergrond had telde waarschijnlijk mee. Ik mocht per direct beginnen om 'mijn overtollige tijd' te vullen en zou nog betaald worden ook! Ik voelde toen aan dat deze ontmoeting mijn, toen nog onzekere, toekomst had bepaald. De voorzienigheid had een handje meegeholpen; ik was op zoek naar een mogelijkheid om klinisch chemicus te worden en kreeg de immunoassay in de schoot geworpen. De endocrinologische en immunologische bepalingsmethodiek-'molens' hebben sindsdien op volle toeren gedraaid en doen dat momenteel nog steeds.

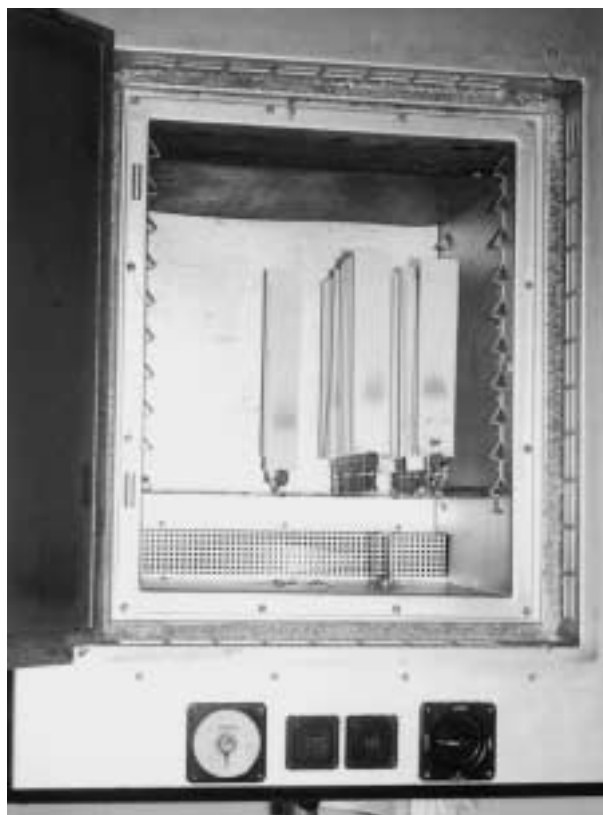
Medio november was het dan zover (verhuizing van Utrecht naar Rotterdam; op de dag van de moord op President Kennedy). In de keldergewelven van het

*Dr. R.M. Lequin, klinisch chemicus; gepensioneerd

Bergwegziekenhuis, toen gelegen aan de Bergselaan, vonden de voorbereidingen voor de eerste jodering plaats: het maken van een manshoge Sephadex-G-100-kolom voor de opzuivering van het I^{131} -gemarkeerde groeihormoon. De jodering vond plaats, uiteraard uitgevoerd door Schopman. Er brak paniek uit toen na zo'n 2-3 uur er nog steeds maar geen radioactiviteit uit de kolom te voorschijn wilde komen die zou duiden op een gemarkeerd eiwit. Touber werd die dag vele malen gebeld; hij suste ons en gaf als raad 'rustig wachten' en 'vergeet niet te verdunnen' (sic! zie bijdrage Touber). Tegen elf uur 's avonds kwam mevrouw Schopman (Hanneke) met een picknickmand om de 'mannen eten te brengen'. En dat is nog wel eens vaker gebeurd!

Verdunnen van het gemarkeerde materiaal; de optimale concentratie antilichamen vaststellen bij B/F 0,3 (het magische getal van Berson & Yalow dat naderhand verkeerd bleek te zijn); de 'standaard'lijn (kalibratielijn/-curve) en de patiëntenmonsters handmatig inzetten in kleine buisjes; de incubatie tot evenwicht (4-5 dagen); scheiding van *bound* (B) en *free* (F) door middel van verdampingschromatografie (vele lange tafels vol); het drogen van de papierstroken; het tellen van de radioactiviteit, eerst met de hand daarna in een geautomatiseerd telapparaat (Baird Atomic); de getallen valideren en dan met hoofd en hand uitrekenen, kalibratiecurve opstellen en de patiëntenmonsters aflezen; invullen van de uitslagen en verificatie door Schopman. Duizenden patiëntenmonsters zijn op deze wijze bepaald voor een immer groter wordende reeks van substanties (eiwithormonen) die bepaald konden worden.

Wie was dan deze meneer Schopman (na mijn promotie en in het gilde van doctores opgenomen: Pim Schopman)? Een man met rust en vooral gezag. Hardwerkend aan wat hij zichzelf als opdracht had gesteld: goede en betrouwbare bepalingresultaten ten behoeve van de patiëntenzorg te genereren. Ambitieuze in de goede zin van het woord: het opzetten en valideren van bepalingen die voldeden aan de hoogste normen van wetenschap van dat ogenblik. Er kwam geen onvertogen woord over zijn lippen; nooit heb ik hem kwaad gehoord. Hij sleutelde aan bepalingen totdat zij naar *zijn* volle tevredenheid liepen; hij was inventief én innovatief (om dit hedendaagse modewoord te gebruiken). Ja, beide aspecten: toen er zoveel bepalingen waren verricht en de telstroken zich maar opstapelden, berekenden wij dat hij en ik samen ongeveer 6 weken elke dag, en volle dagen lang, zouden moeten handrekenen om de achterstand in te halen. Pim vatte de koe bij horens en bedacht dat je misschien van de getallen op de telstroken ponskaarten zou kunnen maken, die dan door een computer-machine bij IBM gelezen konden worden; de moeilijkste stap was uiteraard hoe de curve-fitting gevangen kon worden in algebraïsche termen. Ver vóór Rodbard (begin jaren '70), werden de berekeningen van RIA's op het 'Bergweg' via een computer uitgevoerd; echter het 'wegen' van de punten van de kalibratiecurve moest achterwege blijven vanwege het geringe werkgeheugen van de IBM-computer (2-6 Kb!).



Papierstroken in de oven.

Na ongeveer drie maanden werk moest ik opstappen van mijn bureautje in de kelder; niet om naar de VS te gaan maar wel, onontkoombaar, naar de Amersfoortse hei voor het vervullen van de militaire dienstplicht. Na een krap jaar (in 1965), kregen Dr. Lups en Dr. Schopman het voor elkaar om mij vervoege uit dienst te halen 'om het land wetenschappelijk te dienen'. De reden bleek te zijn dat Dr. Lups, als internist, geïnteresseerd was in de kalk- en bothuishouding; of Schopman niet een immunoassay voor parathyreoïdhormoon (PTH) kon opzetten? Ik nam Schopmans aanbod voor dit onderzoeksonderwerp met beide handen aan, mede ook door de toezegging dat mijn opleiding als klinisch chemicus daardoor mede verzekerd kon worden. Wat een uitdaging! Het was gemakkelijker gezegd dan gedaan; de enige onderzoekers die gezuiverd runder-PTH (84 aminozuren in een enkelvoudige keten) in handen hadden zaten in de VS; zij wilden hun kostbaar materiaal niet afgeven. Dus dienden voor het opzetten van de RIA alle ingrediënten zelf bereid te worden: runder-PTH extraheren en zuiveren; dit werd gedaan op de laboratoria van de afdeling Biochemie van de N.V. Organon (de medisch directeur van deze farmaceutische firma, Prof. dr. M. Tausk had inmiddels toegestemd om mijn promotor van een eventueel proefschrift te zijn); de verkregen PTH-preparaten dienden vervolgens getest te worden op identiteit en sterkte d.m.v. biologische ijking *in vivo* (door mijzelf; Utrecht) en biologische ijking *in vitro* (prof. Gaillard; Leiden); antilichamen werden gemaakt op het CLB te Amsterdam en de bepaling werd opgezet te Rotterdam, waar tot onze grote vreugde bleek dat één van de antilichamen kruisreageerde met humaan PTH; na een korte klini-

sche validering i.s.m. de afdeling Interne Geneeskunde te Nijmegen was de taak volbracht. Een promotie volgde in Juni 1969.

In de periode doorgebracht op de afdeling Biochemie bij Organon (ruim twee jaar!) verschenen publicaties uit Vancouver, Canada en Londen, UK dat er een contraregulerend hormoon zou zijn, het (thyro)calcitonine (32 aminozuren en species-specifiek). Het was een belevenis van de eerste orde mede aan de wieg te mogen staan van de ontdekking en ontrafeling van een nieuw eiwithormoon.

Dit enigszins lange relaas is met opzet hierin verwerkt, want het zal de lezer wellicht verbazen te weten dat voor deze gehele periode van vier jaar *niets* schriftelijk was vastgelegd: geen honderd pagina grote subsidieaanvraag, geen twee- of driemaandelijke schriftelijke rapportage. Wel elke zaterdagochtend rapport uitbrengen bij Schopman en *en passant* ook nog even meehelpen met de 'routine'-bepalingen. Dat was dus voldoende.

Voor alle duidelijkheid: het Bergwegziekenhuis be-

taalde mijn salaris en op welke laboratoria ik ook werkte, de kosten werden door dát instituut gedragen. De moraal van dit verhaal is, dat er een volledig wederzijds *vertrouwen* bestond dat er naar beste weten en vermogen werd gewerkt. De kantjes werden er bepaald niet afgelopen! Het was een bijzondere tijd! Ondanks het *va-et-vient* van vele specialisten en klinisch-chemische wetenschappers, heb ik de wereld in de kelder van 'het Bergweg' in die periode als een besloten wereld ervaren. Onder Pims stille en voortreffelijke leiding was concurrentie niet of nauwelijks aan de orde en er was geen gekonkel of vliegenafvangen. Een wereld van stil en hard werken; een wereld waar je met voortreffelijke producten tevoorschijn diende te komen. Er werden hoge eisen gesteld door Pim, aan zichzelf en aan de medewerkers.

Pim, en tezamen met jou ook Dr. S. Lups, ik eer je voor de wijze waarop je/jullie mij in alle *vertrouwen* mijn gang hebt laten gaan: ik hoop te mogen zeggen dat ik het vertrouwen niet heb beschaamd. *Chapeau!* En zeer, zeer veel dank.

Pim Schopman 80 jaar!

W.H.L. HACKENG*



Begin jaren vijftig meldde ik me in Utrecht bij een assistent van het organisch-chemisch laboratorium, kamertje rechts midden: drs. Schopman. Dat betekende 25 preparaten maken, duik maar in de Beilstein en voer de door jou uitgezochte methode maar uit. Dat was niet altijd de eenvoudigste uitvoering: eigen schuld, dikke bult, zeer leerzaam! Na zijn promotie verdween Pim naar Rotterdam, naar het Bergwegziekenhuis waar halverwege de jaren zestig in de kelder een hernieuwde kennismaking volgde als start van mijn opleiding tot klinisch chemicus.

Volgens overlevering toonde dr. Lups, geneesheer-directeur, interesse voor de endocrinologie en zag veel heil in klinisch-chemische bepalingen ter ondersteuning van de diagnostiek. Lups verstreekte de opdracht aan medici in opleiding, maar alras bleek dat zuiver analytisch-chemisch denken voor een arts in opleiding een haast onmogelijke opgave was. Dus een chemicus! Er waren al enige analysemethoden bekend, meestal extractie en concentratie uit urine gevolgd door chromatografie en/of extinctiemetingen. Gemeten concentraties lagen in de orde van milligrammen per liter. Gestart in één ruimte met één analiste, maar snel uitgebreid tot meerdere ruimten boven- en ondergronds en met meerdere analisten kwamen de hormoonanalyses snel van de grond.

*Dr. W.H.L. Hackeng, klinisch chemicus, Praktijk voor Laboratoriumdiagnostiek, Spijkenisse

In die tijd werd ook de zeer belangrijke *protein-bound iodine* (PBI)-bepaling ontwikkeld. Het was nu zaak de medische wereld van het belang van de endocrinologische bepalingen te overtuigen. Dat ging natuurlijk vlugger en beter door het houden van voordrachten dan door publicaties: dus voor korte tijd vertegenwoordiger in hormoonbepalingen.

Een stormachtige ontwikkeling werd veroorzaakt door de invoering van de radioimmunoassay, in Nederland geïntroduceerd door de artsen Touber en Maingay met proefschriften over groeihormoon en insuline. Hiermee werden duizend maal lagere concentraties gemeten en konden bovendien metingen in serum uitgevoerd worden. De accenten verschoven. De grondstoffen: standaard, tracer en antisera werden verkregen, gekocht of in eigen beheer gemaakt. Veel inventiviteit was vereist bij het uitzoeken van gevoeligheid, incubatietijden, scheidingsmethoden van vrije en gebonden tracer, stabiliteit van de tracer en de invloed daarvan op reproduceerbaarheid. Van groot belang bleek het in eigen hand houden van de tracerproductie om een *grip* te houden op de kwaliteit. Het joderen gebeurde onder omstandigheden waarvan de inspectie heden tranen in de ogen zou krijgen, maar alles gebeurde zo secuur en voorzichtig dat er nooit op welke plaats dan ook contaminatie aangetoond kon worden.

De hormoonbepalingen van insuline, groeihormoon, glucagon werden niet alleen in serum maar ook in weefselextract uitgevoerd: een matrix die weer geheel eigen problemen met zich meebracht. Dat was de tijd dat voor het berekenen van de correlatie tussen

weefselextract en standaard Pim en de assistent een hele zaterdagmorgen m.b.v. de rekenlineaal tot dezelfde uitkomst probeerden te komen.

Intussen ontstond een goede samenwerking met dr. Ephraïm, de buurman in de spelonken van het Bergwegziekenhuis, ten aanzien van het ontwikkelen van isotopenonderzoek van schildklier en andere organen. Na diens vertrek werden deze verrichtingen in eigen beheer voortgezet en was een 'afdeling nucleaire diagnostiek in vivo' deel van het laboratorium. Dan de grote klapper. Ruud Lequin was 'eindeloos' bezig parathyreoïdhormoon (PTH, parathormoon) uit runderbijschildklieren te isoleren en te zuiveren. Hij mocht het geluk smaken dat de runder-PTH-antistoffen een partiële kruisreactie met menselijk PTH vertoonden, waardoor de eerste metingen van PTH in menselijk serum mogelijk werden. Gestimuleerd door dit succes werd ook, als gehoopte tegenhanger van PTH, een varkenscalcitonine-RIA opgezet, maar deze assay gaf jammer genoeg geen kruisreactie met het menselijk hormoon. De N.V. Organon stelde synthetisch menselijk calcitonine (hCT) ter beschikking en met de intussen opgedane ervaringen was het een peuleschil een hCT-assay op te zetten. Deze assay bewees zijn grote waarde, niet als tegenhanger van PTH, maar als snelle en zekere methode voor de diagnose van medullair schildkliercarcinoom, solitair of als onderdeel van het MEN-2A-syndroom. Uit dit

project is de landelijke registratie van tumoren ontstaan. Een nieuwe uitdaging kwam voort uit de behoefte een snelle methode te ontwikkelen om congenitale hypothyreoïdie bij pasgeborenen (CHT) te diagnosticeren. Natuurlijk(!) werd die opdracht aan Pim gegeven. Het principe was bekend maar vele hindernissen, zowel analytisch als administratief, moesten uit de weg geruimd worden.

De echte wetenschappelijke hobby van Pim was de verwerking van resultaten m.b.v. de informatica. Ten tijde van de rekenlineaal experimenteerde hij al met geposte systeemkaarten waar stokjes doorheen gestoken werden. Met de RIA methode werden erg grote hoeveelheden monsters verwerkt en het was een uitdaging de gegevens van de ponsbanden, die in het begin door IBM verwerkt werden, nu zelf te bewerken. Standaardlijnen van elk gewenst type werden geconstrueerd en het uitgeprinte meterslange programma voor het CHT-onderzoek werd door het hele land verspreid. Veel wetenschappers uit binnen- en buitenland hebben baat gehad bij een bezoek, variërend van één dag tot één jaar, aan het laboratorium. Methoden en resultaten waren dan ook voor iedereen beschikbaar. Aan het eind van zijn carrière heeft Pim met zijn kennis en ervaring in de informatica nog menigeen van dienst kunnen zijn.

Pim, nog vele jaren in goede gezondheid toegewenst.

Bij de tachtigste verjaardag van dr. W. (Pim) Schopman: persoonlijke herinneringen

J.H.H. THIJSSSEN*



Achteraf heb ik ruim 40 jaar geleden, in het midden van de vijftiger jaren, voor het eerst van je gehoord en wel nadat ik, als tweedejaars student, was gaan werken voor (toen nog drs.) dr. Jan A. Kanters. Die werkte o.l.v. prof.dr. F. Kögl aan een onderzoek naar het voorkomen van aminozuren met een aldehydegroep (aspartal-4 en glutamal-5) en die mij onder andere vertelde dat hij het eerdere onderzoek van dr. W. Schopman probeerde voort te zetten en af te ronden. Vol bewondering heb ik toen je proefschrift zitten bekijken.

Ruim tien jaar later, medio zestiger jaren, heb ik je pas persoonlijk ontmoet toen de klinische endocrinologie in Utrecht (leiding dr. Fritz Schwarz) behoefte had aan een groeihormoonbepaling en het echt duidelijk was dat je daarvoor in Rotterdam moest zijn, bij jou in het ziekenhuis aan de Bergweg. Mijn eerste jodering (van groeihormoon) heb ik in jullie laboratorium mogen uitvoeren, begeleid door dr. Wil Hackeng. Dat

gebeurde op de hoek van de tafel met voorzorgsmaatregelen die nu (uiteraard) absoluut onvoldoende gevonden zouden worden, maar die in onze ogen zeer acceptabel waren. Opvallend is dat één van je oudere publicaties die geregistreerd staan in de befaamde grote literatuurbestanden van PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/>), er één is met F. Schwarz over groeihormoon in 1966.

Na redelijk korte tijd hadden we ook in Utrecht een GH-bepaling operationeel. Die bepaling hebben wij vele jaren gebruikt en met grote regelmaat op haar juistheid gecontroleerd door vergelijking van onze uitslagen met de toenmalige Nederlandse 'Gouden Standaard': de resultaten van GH-metingen uit Rotterdam. Een van de weinige ziekenhuizen die ik toen zonder plattegrond te gebruiken kon vinden was dat van jullie, er was ook altijd parkeerruimte beschikbaar, zeker als je bij de portier kon melden dat je bij dr. Schopman op bezoek kwam om monsters of standaarden te halen of te brengen.

Toen in de zeventiger jaren de eerste contacten binnen endocrien Nederland tot stand kwamen, die tot doel hadden de vergelijkbaarheid van de hormoonbepalingen te verbeteren, was het vanzelfsprekend dat wij elkaar daar vaker begonnen te ontmoeten. Vanaf

*Prof. dr. J.H.H. Thijssen, klinisch chemicus, hoogleraar klinische chemie/endocrinologie; UMCU, Utrecht

het zeer prille begin van de (latere) LWBA waren wij er beide bij betrokken, al van vóór de periode dat dr. Ruud Lequin de eerste voorzitter werd van wat toen snel de naam LWBA kreeg. Die LWBA stelde zich tot doel de zaken rond kwaliteitsbewaking te verbeteren en trachtte er structuur in aan te brengen door met regelmaat nieuwe monsters te versturen en de resultaten ervan systematisch te bespreken en van commentaar te voorzien. In mijn herinnering staan soms zeer levendige discussies over de beste wijze van standaardiseren (gebruik van slechts één set van reagentia of meerdere), het gebruik van Internationale Standaardpreparaten, pogingen tot beoordeling van de juistheid van de geproduceerde getallen, de wijze van naar buiten treden naar collegae klinisch chemici, die minder verstand van hormonen hadden, enz.

Nadat Hans Tertoolen het voorzitterschap had overgenomen en de LWBA formeel een stichting geworden was, werden deze discussies zeker niet minder levendig. Onderwerpen waren een voortzetting van de eerder gevoerde gesprekken maar er werd nu ook de relatie met de NVKC aan toegevoegd, iets waar jij in ieder geval een duidelijk voorstander van was. Jij doorzag het risico van isolationisme, je bent jaren, al of niet officieel, de vertegenwoordiger van de LWBA naar de Nijmeegse club van kwaliteitsbewakers van de NVKC geweest, de latere SKZL. Verder herinner ik me levendig de pogingen die gedaan zijn om de medische wereld, inclusief de klinische chemie, intensiever te gaan opvoeden door meer kennis over hormonen te gaan verspreiden. Er is toen o.a. een onafhankelijke organisatie opgezet onder jouw voorzitterschap, die met officiële steun van TNO via een oude relatie van je, enkele malen vergaderd heeft over de vraag hoe de scholing georganiseerd moest gaan worden (namen: prof. Jan Touber, dr. Hanneke Meinders en wij tweeën; plaats: TNO-dependence in Utrecht aan de Da Costakade). Later werd het streven binnen de LWBA herkend en overgenomen en heeft mede geleid tot het opzetten van de zogenaamde studiemiddagen vanuit de LWBA.

Samengewerkt hebben we met name op de genoemde

vlakken van kwaliteitsborging (zoals het later is gaan heten) van hormoonbepalingen. Pogingen tot gezamenlijke publicaties hebben niet mogen slagen maar ik herinner me dat we dat wel geprobeerd hebben met o.a. een vergelijking van de veranderende specificiteit van de bepaling van androsteendion bij gebruik van een ^{125}I -tracer versus een ^3H -tracer. Een samenvatting ervan is zeker opgestuurd naar het IAEA-congres in Istanbul maar is daar nooit aangekomen, zoals veel later bleek. Mogelijk zou een gedeelte van het (later ironisch als geneuzel aangeduide) LWBA-commentaar per ronde als gezamenlijke activiteit beschouwd kunnen worden. Aan je analyse van alle individuele getallen die door de Nederlandse laboratoria gedurende één vol jaar aan de LWBA gestuurd waren is jammer genoeg niet voldoende aandacht besteed, de conclusies waren zeer boeiend met o.a. een schatting van het percentage fouten bij uitslagen, deels vanwege verwisselingen van monsters, het gebruik van verkeerde eenheden en zelfs van kommafouten.

In ieder geval heb ik veel geleerd van je ongelooflijk grote kennis over immunologische bepalingen, het gebruik t.b.v. klinische en wetenschappelijke vraagstellingen en de ermee samenhangende problemen. Zoals eerder gezegd: het laboratorium aan de Bergweg was een zeer uitzonderlijke plaats: het is naar mijn mening gedurende langere tijd het centrum van de Nederlandse immunoassays geweest. Dat feit moet je ook nu, veel later, hopelijk nog positief in de oren klinken. Buiten je gedrevenheid voor het vak van meten m.b.v. immunoassays en weten, ben je een zeer aimabele en bescheiden persoon gebleken, een echte "Engels aandoende" gentleman met het daarbij passend snorretje. Je vriendelijkheid en je volhoudende aandacht voor goede relaties tussen collega's hebben een zeer positieve invloed gehad op het LWBA-gebeuren. Niet alleen als medebestuurder van de LWBA maar ook als persoon uit het 'hormonale' wereldje wil ik graag nogmaals uitspreken dat ik je altijd bewonderd heb, o.a. vanwege de wijze waarop je je zeer grote kennis uitgedragen hebt en je bereidheid tot steun aan alle nieuwe mensen op ons vakgebied.

'Stagiaire' op het radioimmunoassay laboratorium van het Bergwegziekenhuis

M. FRÖLICH*



In augustus 1968 hoorde ik voor het eerst de naam Pim Schopman. Ik was net begonnen in het AZL (Academisch Ziekenhuis Leiden) te Leiden als chemicus, om de radioimmunoassays (RIA's) die er waren te superviseren en nieuwe op te zetten en het was Dick Maingay die over

de voor mij onbekende man sprak, met veel waardering voor diens vakkennis. Het leek hem een goede zaak dat ik stage zou gaan lopen in het Bergwegziekenhuis te Rotterdam om het metier, waar ik niets van wist, in de vingers te krijgen. Dr. Schopman had aangeboden mij drie maanden mee te laten werken als analiste en mij intussen te scholen. Enig getouwtrek met mijn baas volgde, maar gelukkig mocht het uiteindelijk wel.

Een bescheiden laboratorium: Schopman, Hackeng en Lequin en in mijn herinnering zo'n 20 analisten, de Klinische Chemie met een sectie RIA's. We deden

*Dr. M. Fröhlich, klinisch chemicus, CKCL, afdeling Bindingsanalyse, LUMC, Leiden

alles zelf en gewoon op tafel. Joderen met ^{125}I , zuiveren van de tracer, eerst over Sephadex G15, om de overmaat ^{125}I te verwijderen, daarna over Sephadex G75 om de beschadigde tracer van de intacte te scheiden. Samplerack's? Nooit van gehoord, we schoven het rekje gewoon, op geleide van een streepje bij 1 ml, door. Kwaliteitscontrole, dat ging heel precies, bindingspercentage bepalen, ingevroren controles meenemen. En alles moest er keurig uitzien. Maar ook de moeilijke parameters waar veel rekenwerk (nog geen computers) voor nodig was, als Scatchard plots waaruit de bindingsconstante kon worden berekend, en het vaststellen van de specifieke activiteit, behoorden tot het arsenaal. Met name deze berekeningen behoorden tot Pims terrein en waren ook een beetje zijn hobby.

Zijn naam ging door het hele land, vooral aan de diverse berekeningen van standaardlijnen en aan gevoeligheden heeft hij veel werk besteed. Dat zie je ook internationaal terug bij de eerste Europese Workshop on Radioimmunoassay Methods, September 1970 te Edinburgh (K.E. Kirkham and W.M. Hunter, Churchill Livingstone 1971, ISBN 0443 007578). Overall neemt hij actief deel in presentaties en discussies met belangrijke feiten of commentaren. Maar je 'leest' ook wat anders: Pims bescheidenheid. Overall zal hij medewerkers noemen, zelfs zijn pas opgeleide stagiair uit 1968 wordt vol ten tonele gevoerd. Als ik dat nu nog eens teruglees, valt me dat weer heel erg op, toen was ik heel trots op wat mijn eerste publicatie werd. Naast vakkennis had Pim zorg voor zijn medewerkers en waardering. Dat zei hij niet, hij gaf ze

gewoon het volle pond, nevensgeschikt. Een bijzondere vorm van zorg was het dagelijks flesje melk of karnemelk voor het voltallig personeel, gewoon van het laboratoriumbudget, gebracht door een melkboer. Chemie en zeker radioactiviteit stond in de reuk van giftig en melk was daar goed voor.

De adviezen van Pim bij mijn verdere werk, meedenken met mijn promotie en ook daadwerkelijk bijdragen aan de realisering daarvan, volgden in de jaren erna. Het was altijd een feest om bij hem op bezoek te gaan en dingen te bespreken, hij verdiepte zich in je resultaten, gaf een analyse, deed suggesties hoe resultaten verbeterd konden worden en dat alles op een vriendelijke positieve en, om een ouderwets woord te gebruiken, hoffelijke manier. Daardoor is mijn contact met Pim Schopman een voorbeeld geworden hoe je professioneel te gedragen binnen het laboratorium en het ziekenhuis. De mogelijkheden om de diagnostiek te verbeteren, de behandelingsmogelijkheden te verruimen, het gaat in samenspel met de laboratoriummedewerkers en de medici. Naast uitzonderlijk vakmanschap is Pim er mede door zijn karakter in geslaagd met zovelen een goede prettige werkverhouding te onderhouden. Dat is het allerbelangrijkste dat ik heb meegekregen tijdens mijn stage in het laboratorium van het Bergwegziekenhuis. Binnen drie maanden leerde hij mij het vak en de gewenste omgangsvormen met al die verschillende medewerkers in een ziekenhuis. Ik heb er vaak aan teruggedacht en getracht hem daarin te volgen.

Pim, gefeliciteerd met je tachtigste verjaardag en nog vele goede jaren samen met Hanneke.

Opleiding tot radioimmunoassayist in het Bergwegziekenhuis

A.P.M. SCHELLEKENS*



Als pas afgestudeerde in de biochemie en de farmacologische endocrinologie (R.U. Utrecht) startte ik in juli 1969 op het laboratorium Endocrinologie van het Bergwegziekenhuis te Rotterdam mijn werkzaamheden in het veld van de klinische chemie. De functie waarin ik werd aangesteld was 'wetenschappelijk assistent', een functie die waarschijnlijk het beste te typeren was als 'manusje van alles'. Ik werd aldus assistent van de heren Schopman (Pim) en Hackeng (Wil), die de leiding hadden over een toen splinternieuw, ruim laboratorium. Het leidinggeven ging in een rustige en vastbesloten stijl. Er werd strak doorgewerkt, voortdurend vonden aanpassingen plaats aan procedures, probeersels waren niet van de lucht, kortom er zat *schwung* in de tent.

Als leerling in de klinische chemie/endocrinologie werd ik langs alle bepalingen gestuurd en al snel draaide ik deels mee in de productie, vooral op piekmomenten en bij moeilijke procedures. Ik vond dat best eervol en het gaf tevens aan dat in het laboratorium een sfeer van elkaar vertrouwen geven ruimschoots aanwezig was. Het werd mij al heel snel duidelijk, dat er veel routinewerk moest worden verzet en dat de piloot- en validatie-experimenten er tussendoor werden gedaan. Tijd voor structureel overleg werd trouwens ook nauwelijks ingelast; het was een echte doe-club. Pim en Wil leken zonder veel praten precies te weten in welke richting het laboratorium moest evolueren; voor mij bleek dat pas langzamerhand. Daarvoor dienden dan vooral de zaterdagochtenden. Die leverden voor mij de echte leermomenten; dan werden plannen of plannetjes gemaakt en uitgeprobeerd, dan kon er wat meer beschouwend naar de zaken worden gekeken, dan werd er gewikt en gewogen, dan kwam ik ook de echte Pim en Wil tegen. Dit alles ging in een zeer relaxte sfeer, het leek wel de 'jongens-zaterdaghobbyclub'.

*Drs. A.P.M. Schellekens, klinisch chemicus, Catharinaziekenhuis, Eindhoven

Pim gaf je ruimte en zelfstandigheid, ging vriendelijk en respectvol met alle medewerkers om, maar wist ook zijn kritiekpunten met weinig woorden, wat stijfjes soms maar duidelijk genoeg, aan de man te brengen. Pim was gedreven bezig om nieuwe bepalingen op te zetten en bestaande te verbeteren. Hij zocht altijd de meest efficiënte gang van zaken en was zeer gevoelig voor automatisering en computerisering. Grote aantallen extincties werden toen al verwerkt met uit de kluiten gewassen programmeerbare mechanische rekenmachines (fabrikaat Diehl), waarvan steeds maar verbeterde versies in huis kwamen. Hij had ook gevoel voor techniek en was niet bang om een apparaat met schroevendraaier en tang te lijf te gaan; soms met (tijdelijk) succes, en daar ging het om. Een ideale plek voor een 'wetenschappelijk assistent' om het vak te leren, de kunst af te kijken en nieuwe ontwikkelingen mee te maken.

De bepalingen van de 'oude endocrinologie' hadden in eerste aanleg mijn bijzondere aandacht. Grote series 17-ketosteroid- en 17-ketogene-steroid-bepalingen heb ik zien passeren, uitgevoerd volgens de gebruikelijke Zimmermann-colorimetrische-methode na selectieve oxidaties en reducties. Dit waren de echte steroid-groepsbepalingen met het nadeel van de beperkte specificiteit. Dus een goede kennis van het steroidmetabolisme was vereist voor een juiste interpretatie. De toen gevoerde discussies maakten duidelijk dat Pim geen mogelijkheid zou laten lopen om de 17-ketosteroidbepaling in te ruilen voor meer selectieve meting van één van de onderliggende steroiden. Met enige nostalgie denk ik nog terug aan de routine(!)-bio-assay van LH/FSH met de infantiele muizeuterustest, aan de fraaie urine-aldosteronbepaling (extractie uit een halve 24-uurs-urine, vloeistof-vloeistof-zuivering, dunnelaagchromatografie en tenslotte spectrofotometrie), aan de oestriolbepaling in urine van zwangeren (spectrofotometrie na gelfiltratie): allemaal bepalingen die later zijn opgevolgd door radioimmunoassays voor de betreffende hormonen.

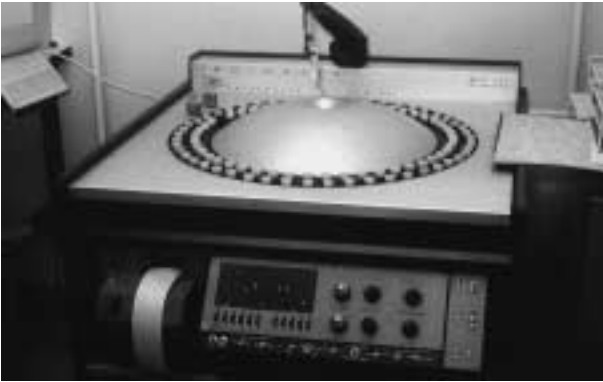
Dat was dus de richting die de heren Pim en Wil voor ogen hadden, dat was de 'nieuwe endocrinologie' die zich in rap tempo aan het ontwikkelen was en die ik het grootste deel van mijn leertijd heb mogen volgen. Toen ik aan de immunologische bepalingen toe was, bleek dat in het laboratorium van het Bergwegziekenhuis al grote vorderingen waren gemaakt op dit gebied (1). Ruud Lequin, mijn voorganger als assistent, had een voor die tijd spectaculaire PTH-radioimmunoassay opgezet, die duidelijk in een behoefte voorzag (2). Klinisch endocrinologen uit alle universiteitsklinieken frequenteerden het Bergwegziekenhuis en brachten koeltassen vol met patiëntenmonsters mee; grote series monsters van EDTA-infusie- en calciuminfusietests werden verwerkt. Gezien de beperkte gevoeligheid van de PTH-radioimmunoassay kon de primaire hyperparathyreoïdie niet met een enkele PTH-bepaling worden gediagnosticeerd. Het gedrag van de PTH-concentraties tijdens de klinisch-dynamische tests moest toen nog uitkomst bieden.

Pim en Wil hadden besloten dat het gebied van de calciumregulatie verder moest worden geëxploreerd en dat ik een calcitonineassay moest gaan opzetten.



De scheiding van 'bound' en 'free' door middel van papierchromatografie in 1967: een ruimte innemend proces.

Ruud Lequin had reeds een varkenscalcitonine (pCT)-assay ontwikkeld. Helaas bleek dat het humane calcitonine niet kruisreageerde in de pCT-bepaling (2). Het humaan calcitonine (hCT, synoniem: thyrocalcitonine)-peptide was beschikbaar via Organon, waar de organisch-chemische synthese van het hCT-peptide kort daarvoor was afgerond. Voor de opwekking van de antistoffen werd het hCT met glutaardialdehyde gekoppeld aan thyreoglobuline en het prutje werd na dialyse tegen fysiologisch zout gemixed met Freund-adjuvans en ingespoten bij een zestal konijnen. Een en ander gebeurde in goed overleg met Jan Touber van het CLB in Amsterdam, alwaar de konijnen waren gestald. Dit leverde een tweetal bruikbare antisera op. In de jaren 1970-'72 resulteerde dat in enkele publicaties over de hCT-assay vanuit het Bergwegziekenhuis (3-5). Zelfs wereldwijd gezien was dat een prestatie, omdat de eerste publicatie van een RIA voor hCT, van de hand van Clark, in 1969 (6) verscheen en in maart 1971, blijkens de verslagen van de vierde Chapel-Hill-conferentie over calcium-regulatiehormonen in de VS, nog geen voldoende gevoelige radioimmunoassay was beschreven om de precieze fysiologische rol van het peptide bij mensen vast te leggen (7). Deze ontwikkelingen geven duidelijk aan, dat de wijze van werken van Pim en Wil en hun goede contacten met de wetenschappelijke wereld, het tempo en de omvang bepaalden waarop de nieuwste radioimmunoassays in Nederland konden worden geïntroduceerd en ter beschikking gesteld voor de endocrinologische diagnostiek.



De legendarische 'Baird Atomic' 2-kanaals gamma-teller met een centraal gelegen putkristal. (xx-4)

Gaandeweg bleek wel dat hCT het in belangrijkheid moest afleggen tegen het PTH als hormoon betrokken bij de calciumregulatie. Majeure pathologie waarbij hCT een rol speelde bleek het medullair schildklier-carcinoom te zijn, maar de frequentie waarin dit voorkomt is laag. Deze twee gegevens bepaalden dat laboratoriumdiagnostiek waarbij de hCT-bepalingen nodig zijn geen grote omvang heeft aangenomen.

Intussen maakte ik verder kennis met de peptide- en glycoproteineradioimmunoassays die in de routine werden uitgevoerd: insuline, groeihormoon, glucagon, LH, FSH, hCG, HCS. Vrijwel allemaal assays die in het Bergwegziekenhuis mede waren ontwikkeld, soms op basis van de antisera die via Touber en Maingay ter beschikking waren gesteld. Een belangrijke ontwikkeling die ik van zeer nabij en aan den lijve heb meegemaakt was het opzetten van een competitieve proteïnebindingsbepaling (CPB) voor totaal thyroxine in serum (TT₄) waarmee de toen bekende protein-bound iodine (PBI)- en de hormonal iodine (HI)-bepalingen, moest worden vervangen (8). We, dat waren Pim Schopman, Steef van Duin en ikzelf, jodeerden trijodothyronine, we zuiverden het geïodeerde ¹²⁵I-thyroxine over gel-exclusiekolommen, we gebruikten een gepoold serum van zwangeren als bron voor de binder (thyroxine-bindend globuline, TBG). Veel 'trial and error' ging voorbij voordat we de goede specifieke activiteit van het tracer-T₄ hadden gevonden, de goede reagensverhoudingen hadden vastgesteld en de goede manier hadden bepaald om gebonden (*bound*, B) en vrij (*free*, F) tracerthyroxine te scheiden. De laatste bleek uiteindelijk een secuur gebalanceerde oplossing van actieve kool in dextraan met runderserum te zijn, die in de koude bij 4 °C het best bleek te functioneren. Dat betekende op en neer hollen tussen koude kamer en laboratorium, hetgeen naast klaagzangen op den duur ook temperatuur-geharde analisten bleek op te leveren. Na centrifugatie van de radioimmunoassaybuisjes werd de supernatant boven het koollaagje eenvoudigweg afgezogen m.b.v. een waterstraalpompe en het radioactief afval werd op het riool geloosd. Pim verdedigde dit vol overtuiging, nadat gebleken was dat metingen aan het einde van de ziekenhuisafvoer een acceptabele lage ¹²⁵I-concentratie aantoonde, overigens dankzij het feit dat de ziekenhuiswasserij op volle kracht

spoelwater door dezelfde buis afvoerde. Tegenwoordig zijn de regels veel strenger en is de stralingshygiëne in dit soort laboratoria perfect geregeld. De radioactiviteit in de koolpellet werd toen nog gemeten met een Baird Atomic gammateller met één putkristal. De lage telefficiëntie maakte lange teltijden nodig. Bovendien was de robotarm die de buisjes in de putkristal moest plaatsen regelmatig behept met kuren, die vaak, maar niet altijd, door subtiele manipulaties van Wil konden worden verholpen. Om alle buisjes van een radioimmunoassayserie binnen een acceptabele periode te kunnen tellen moest vaak 's avonds en in de weekends de gammateller(s) opnieuw worden geladen; kortom, ook de werktijden waren uiterst gevarieerd. In de periode dat ik in Amsterdam onder leiding van Jan Touber een radioimmunologisch laboratorium mocht opbouwen heb ik nog veelvuldig contact gehad met Pim. Uitwisselen van standaarden, kalibratoren en kennis omtrent procedures was niet ongewoon en gebeurde met een uitzonderlijke openheid en hartverwarmende collegialiteit.

Pim is één van de oprichters geweest van de Landelijke Werkgroep voor Bindings Analyse (LWBA). Tot zijn terugtreden eind 1990 heb ik Pim meegemaakt als stuurman binnen de LWBA. Toen kwam opnieuw zijn gevoel voor en plezier in computertoepassingen volop aan bod. Hij was degene die de Basic-programmatuur schreef waarmee de rondevetwerkingen van de externe kwaliteitsbewaking voor endocrinologische bindingsanalyses werden uitgevoerd. Zelfs tot na zijn pensioen bleef hij beschikbaar om de bestaande verwerkingsapparatuur in de lucht te houden: hij was echt dé pijler waarop de LWBA steunde. Eén van de belangrijke punten die hij niet naliet te onderstrepen was zijn zienswijze op de grote verschillen in resultaten die worden aangetroffen tussen meetmethoden voor een hormoon. Iedereen, Pim inclusief, sprak er op gezette tijden zijn grote bezorgdheid over uit. Hij bleef hameren op goede kalibratoren en goede validatie van de methoden om op die manier de vergelijkbaarheid en de klinische bruikbaarheid te vergroten. Maar bleef zich tegelijkertijd stevig verzetten tegen de pleidooien van de jongeren om, zonder beschikbaarheid van meer gedetailleerde en meer fundamentele kennis omtrent de verscheidenheid van hormonale species en hun werkingen, ertoe over te gaan om één van de vele toevallig voorhanden RIA's als de 'referentie' te verheffen. Zijn motto was: we moeten ernaar streven om in de bestaande situatie met een aantal verschillende methoden dezelfde uitkomsten te krijgen; dat geeft de beste garantie dat we een juiste meting doen. Dat inzicht blijkt heden in veel gevallen juist te zijn, gezien de grote fenotypische variatie in voorkomen en werking van eiwitten in het menselijk lichaam.

Bij het bereiken van zijn 80-ste verjaardag wil ik Pim Schopman van harte feliciteren. Het kan niet anders dan dat hij met plezier en voldoening terugkijkt op zijn wetenschappelijke carrière. Ikzelf beschouw het als een voorrecht mede door hem te zijn opgeleid en later ook nog veelvuldig met hem te hebben samengewerkt.

Literatuur

1. Schopman W, Hackeng WHL, Steendijk C. The purification of ^{125}I -Glucagon of high specific activity for the radioimmunoassay of glucagon. *Acta Endocr (Kbh)* 1967; 54: 527-540.
2. Lequin. Radioimmunoassays for parathormone and calcitonin. Proefschrift, Utrecht, 1969.
3. Hackeng WHL, Schellekens APM, Schopman W. A radioimmunoassay for human calcitonin. *Horm Metab Res* 1970; 2: 311-314.
4. Schopman W, Hackeng WHL, Schellekens APM, Frölich M. Assessment of sensitivity of hCT antisera in radioimmunoassay methods. European Workshop Edinburgh (1970). KE Kirkham, WM Hunter eds, Churchill Livingstone 1971, 205-206.
5. Bijvoet OLM, Sluys Veer J van der, Greven HM, Schellekens APM. Influence of calcitonin on renal excretion of sodium and calcium. In calcium, parathormoon and the calcitonins. Proceedings 4th PTH Conference Chapel Hill, N.C., USA (1971). RV Talmage, PL Munson eds., ICS 243, Excerpta Medica 1972, 284-298.
6. Clark MB, Byfield MG, Boyd GW, Foster GV. A radioimmunoassay for human calcitonin. *Lancet* 1969; 2: 74-77.
7. Deftos LJ, Murray TM, Powell D, Habener JF, Singer FR, Mayer GP, Potts JT. Influence of calcitonin on renal excretion of sodium and calcium. In calcium, parathormoon and the calcitonins. Proceedings 4th PTH Conference Chapel Hill, N.C., USA (1971). RV Talmage, PL Munson eds., ICS 243, Excerpta Medica 1972, 140-151.
8. Murphy BEP, Pattey LJ, Gold A. Measurement of total thyroxine by displacement from thyroxine-binding globulin. *J Clin Endocr* 1966; 26: 247-256.

Schopman: een 'vader' op het endocrinologisch laboratorium

S. van DUIN*



De eerste ontmoeting met dr. W. Schopman was in juni 1970; als HTS-er in opleiding kwam ik solliciteren voor een stageplaats. Zonder al teveel poespas werd ik aangenomen en in juli 1970 kon ik gelijk van start. Schopman, die begeleider was van mijn onderzoek naar bepaling van testosteron met behulp van de gaschromatograaf, wekte bewondering door de parate kennis van het metabolisme van de steroïdhormonen. Uiteindelijk kon de scriptie verdedigd worden en afsluitend de conclusie getrokken worden dat de bepaling achterhaald was door de nieuwe techniek van de bindingsanalyse. Een radioimmunologische bepaling (RIA) voor testosteron werd in 1972 opgezet.

Het laboratorium voor endocrinologische chemie van het Bergwegziekenhuis kende veel zelf ontwikkelde analyses. In deze beginperiode werd er nog thyroxine (T_4) bepaald via een CPB (competetieve proteïne binding)-methode na een butanolextractie. Die werd snel vervangen door een directe T_4 -bepaling met een CPB-methode. De aantallen waren erg groot (ca. 50.000 per jaar) en om deze (handmatige) bepaling goed uit te voeren had Dr. Schopman een speciale wijze van scheiding van gebonden en vrij tracerhormoon (chromatograferen!) ingevoerd. Er werd op een handige manier gecompenseerd voor de 'drift' die tijdens de lange scheidingsprocedure ontstond. Zodoende incubeerden alle monsters even lang voordat er werd gecentrifugeerd en de gebonden fractie in de supernatant werd afgezoegen. De buizen werden nog op een Baird-Atomic gammacounter gemeten, met

zo'n beperkte capaciteit dat we wel heel vaak de telbuizen moesten wisselen. In deze periode had Schopman ook al een rekenprogramma gemaakt op een Diehl-rekenmachine waaraan een ponsbandlezer verbonden was, waarmee de meetresultaten semi-automatisch werden ingelezen. Voor deze Diehl-machine was door hem een log-logit-programma (volgens Rodbard) geschreven. Na de Diehl-machine kwam een HP9830 Basic-computer. Hij besteedde veel tijd en aandacht aan het opzetten van diverse rekenprogramma's, welke ook weer gebruik maakten van een ponsbandlezer.

Schopman had ook oog voor de automatische uitvoering van de hele RIA-procedure; menig geautomatiseerd systeem werd bekeken en uitgetest. Wanneer er geen ruimte was op het lab, dan kon zo'n apparaat altijd nog in het kantoor van Schopman gezet worden. Menig uurtje werd besteed aan het uittesten en beoordelen van de analysetechniek.

Zo stond er een Centria (van een dochteronderneming van Union Carbide in België), die scheidde gebonden en vrije fractie met centrifugaal kracht, maar die is het uiteindelijk, door de bewerkelijkheid, niet geworden. Micromedic Systems kwam met een compleet RIA-apparaat (Concept 4). Dit apparaat kon monsters pipetteren in smalle gecoatte buizen (maximaal 200), tracer toevoegen en incuberen bij 37 °C. Na de incubatie werd de vrije fractie weggezogen en de buis gewassen. Daarna werd de radioactiviteit van de gebonden fractie gemeten. Met een kleine HP-computer werd de uitslagen berekend en geprint. Als extra was een ponsbandpuncher gekoppeld om zo de meetresultaten in de HP9830 in te lezen en te berekenen volgens de log-logit-methode van Rodbard. Met als bijkomend voordeel dat ook de controlemonsters opgeslagen en vervolgd konden worden.

Schopman hield zich voornamelijk bezig met de steroïdhormonen, het schildklierpakket, het renine-angi-

*Ing. S. van Duin, hoofdanalist endocrinologisch laboratorium Bergwegziekenhuis, nu IJssellandziekenhuis, Capelle aan den IJssel

otensine-systeem en vitamine D. Hij stond aan de basis van een aantal home-made steroïdhormoonbepalingen met ³H-label en in samenwerking met collega's opgewekte antisera. Een flink aantal van die bepalingen (o.a. vit. D en PRA) worden heden ten dage nog gebruikt. Echter de solide ³H-steroïdbepalingen zijn nu allemaal vervangen door ¹²⁵I-bepalingen met een gecoate buis of door een random access analyseapparaat met een chemoluminescentielabel. Er was een geleidelijk gegroeide taakverdeling tussen Schopman en Hackeng, want de laatste hield zich vooral bezig met de botstofwisseling, PTH, calcitonine, insuline en groeihormoonassays. Schopman stond mede aan de basis van de CHT-screening in Nederland. Hij was de onvermoeibare trekker, was coördinator van de vijf deelnemende laboratoria en verzorgde de landelijke rapportage aan

de directeur-generaal van het ministerie van Volksgezondheid. Het werkterrein van Schopman verschoof steeds meer van de analytische fase naar de verwerking van de analyseresultaten. Eigen programmatuur, waarmee de naaste medewerkers vertrouwd werden gemaakt, bleek beslissend voor een betere kwaliteit van de resultaten en voor de beheersbaarheid van de analyseprocedures.

Schopman was echt de Vader van het endocrinologisch laboratorium; hij straalde op volledig natuurlijke wijze gezag uit. Hij was altijd zichtbaar en aanspreekbaar -zijn kamerdeur was zelden gesloten- en dat bepaalde in grote mate de sfeer op het lab. Hij sprak je altijd aan op je eigen verantwoordelijkheid. De medewerkers die dat aankonden, en dat waren gelukkig de meesten, hebben er altijd met veel plezier gewerkt.

Literatuuroverzicht Dr. W. Schopman in chronologische volgorde

Samengesteld op basis van Quarterly Cumulative Index Medicus (1950-1956), Current list of medical Literature (1957-1959); Cumulated Index Medicus (1960-2002; Medline)

- Schopman W. Over glutamal-5, aspartal-4 en enige hiervan afgeleide peptiden. Proefschrift, Utrecht 1953.
- Brouwer K, Schopman W. Diabetes mellitus and pituitary insufficiency. Ned T Geneesk 1955; 99: 1506-1511.
- Kögl F, Schopman W. Über Glutamal-5, Aspartal-4 und einige hiervon abgeleitete Peptide. Rec Trav Chim 1956; 75: 29-47.
- Tiong Hoo T, Schopman W. Epidermiolysis bullosa hereditaria. Ned T Geneesk 1957; 101: 1987-1988.
- Schopman W, Huis in 't Veld LG, Vies J van der, Lampen-Hintzen DA. Some experiences with a modification of the method of Reddy, Jenkins and Thorn for the quantitative determination of 17,21-dihydroxy-20-ketosteroids in urine. Acta Endocr (Kbh) 1958; 28: 153-160.
- Schopman W, Huis in 't Veld LG, Vies J van der, Lampen-Hintzen DA. De bepaling van corticoiden in de urine. Ned T Geneesk 1958; 102: 1917-1920.
- Sangster E, Schopman W. Experiences with the Schilling test with special reference to patients with pernicious anemia. Ned T Geneesk 1960; 104: 1283-1288.
- Dommelen CK van, Le Poole A, Vaandrager H, Schopman W, Wadman SK. Spironolactone (Aldactone) in ascites caused by liver cirrhosis. Ned T Geneesk 1962; 106: 1481-1486.
- Daniels H, Amstel WJ van, Schopman W, et al. Effect of spiro lactone in a patient with adrenal cortical carcinoma. Acta Endocrinol (Kbh) 1963; 44: 346-354.
- Daniels H, Schopman W, Smit JM. Pseudohermafroditisme met adrenogenitaal syndroom en een partieel tekort aan 11-β-hydroxylase. Ned T Geneesk 1965; 109: 469-474.
- Schwarz F, Riet HG van, Schopman W. Serum growth hormone and energy supply in fasting obese patients. Metabolism 1966; 15: 194-205.
- Van Gilse, Schopman W. Human growth hormone and insulin response to glucose load in acromegaly. J Endocr 1967; 37: 5-8.
- Hackeng WH, Lequin RM, Schopman W, Persoon HP. Separation of radioactively labelled and unlabelled protein hormones by gelfiltration. Acta Physiol Pharmacol Neerl 1967; 14: 511.
- Hamersma K, Schopman W. Vaststellen van de placenta activiteit door middel van hormoon bepalingen in de urine na achterblijven van de placenta in de buikholte bij een geval van abdominale zwangerschap met geboorte van een levend kind. Ned T Verlosk 1967; 67: 26-40.
- Lequin RM, Schopman W, Hackeng WH, Persoon HP. Some aspects of the radioimmunochemical determination of parathyroid hormone. Acta Physiol Pharmacol Neerl 1967; 14: 519.
- Maingay D, Ruyter HA de, Touber JL, Croughs RJ, Schopman W, Lequin RM. Rapid rise of insulin concentration in the plasma after intravenous administration of sodium tolbutamide. Lancet 1967; i: 361-362.
- Schopman W, Hackeng WH, Lequin RM, Persoon HP. The glucagon content in tissues of the human intestinal tract. Acta Physiol Pharmacol Neerl 1967; 14: 522.
- Schopman W, Hackeng WH, Steendijk C. The purification of 125-I-glucagon of high specific activity for radioimmunochemical estimation of glucagons and a qualitative comparison of glucagons of different sources. Acta Endocrinol (Kbh) 1967; 54: 527-540.
- Schreuder HB, Schopman W. Influence of rapid intravenous injection of glucose or tolbutamide on plasma insulin concentrations in normal and diabetic subjects. Acta Physiol Pharmacol Neerl 1967; 14: 523.
- Croughs W, Schopman W, Tiddens HA. Plasma growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia. Helv Paediatr Acta 1968; 23: 464-477.
- Tjoa GT, Nijs Bik H de, Schopman W. Diabetes mellitus in a 2-month old female infant. Biol Neonat 1968; 13: 113-120.
- Lequin RM, Hackeng Wh, Schopman W. Radioimmunoassay of parathyroid hormone in human plasma. J Endocrinol 1969; 43: xiv.
- Lequin RM, Hackeng WH, Schopman W. A radioimmunoassay for porcine calcitonin. J Endocrinol 1969; 44: 283-284.
- Lequin RM, Hackeng WH, Schopman W, Care AD. Comparison between the bioassay and radioimmunoassay of calcitonin in plasma of several species. J Endocrinol 1969; 45: 309-310.
- Hackeng WH, Schellekens AP, Schopman W. A radioimmunoassay for human calcitonin. Horm Metab Res 1970; 2: 310-311.
- Lequin RM, Hackeng WH, Schopman W. A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man. II. Measurement of parathyroid hormone concentrations in human plasma by means of a radioimmunoassay for bovine hormone. Acta Endocrinol (Kbh) 1970; 63: 655-666.
- Ottolander GJ den, Schopman W. The usefulness of lung scanning in the diagnosis of pulmonary embolism. Ned T Geneesk 1970; 114: 2167-2169.

- Schopman W, Hackeng WH, Lequin RM. A radioimmunoassay for parathyroid hormone in man. I. Development of a radioimmunoassay for bovine PTH. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1970; 63: 643-654.
- Hackeng WH, Schopman W. The radioimmunoassay of calcitonin. *Horm Metab Res* 1971; Suppl 3: 101-103.
- Ottolander GJ den, Maas AP van der, Schopman W, Teulings FA. Het gebruik van radioisotopen bij de diagnostiek van veneuze thrombose en longembolieën. *Ned T Geneesk* 1971; 115: 251-253.
- Croughs RJ, Eastham WN, Hackeng WH, Schopman W, Feltkamp-Vroom TM, Dolman A, Henneman G. ACTH and calcitonin secreting medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1972; 1: 157-171.
- Croughs RJ, Hulsmans HA, Israel DE, Hackeng WH, Schopman W. Glucagonoma as part of the polyglandular adenoma syndrome. *Am J Med* 1972; 52: 690-698.
- Maas AP van der, Teulings FA, Schopman W, Ottolander GJ den. The influence of acenocumarole on the fibrinogen turnover in normal subjects, venous thrombosis and congestive heart failure. *Thromb Diath Haemorrh* 1972; 28: 496-508.
- Maas AP van der, Teulings FA, Schopman W, Ottolander GJ den. The use of 131-I-fibrinogen in the diagnosis of venous thrombosis and the evaluation of the effect of anticoagulant treatment. *Ned T Geneesk* 1973; 117: 1388-1396.
- Brande JL van den, Caju MV du, Visser HK, Schopman W, Hackeng WH, Degenhart HJ. Primary somatostatin deficiency. Case report. *Arch Dis Child* 1974; 49: 297-304.
- Jonker JJ, Veen MR, Schopman W, Ottolander GJ den. Platelet survival time in angina pectoris and hyperlipoproteinaemia. *Thromb Res* 1974; suppl 1: 65-67.
- Hendriks HJ, Teunissen GH, Schopman W, Hackeng WH, Antonisse HW. Studies on glucose and insulin levels in the blood of normal and diabetic dogs: exploratory investigation. *Zentralbl Veterinarmed* 1976; 23: 206-216.
- Fischer HR, Hackeng WH, Schopman W, Silberbusch J. Effects of substitution with thyroxine on the thyrotrophin (TSH) response to thyrotrophin-releasing hormone (TRH) in severe primary myxoedema and in mild hypothyroidism following prolonged thyrostatic therapy. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1978; 89: 303-315.
- Nicolai JJ, Silberbusch J, Roon F van, Schopman W, Berg JW van de. A simple method for the quantification of biliary reflux. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 775-780.
- Derksen-Lubsen G, Jonge GA de, Schopman W. Mass screening for congenital hypothyroidism in newborn infants. *Ned T Geneesk* 1980; 124: 260-263.
- Boer AC de, Mulder H, Fischer HR, Schopman W, Hackeng WH. Characteristic changes in the concentrations of some peptide hormones, in particular those regulating serum calcium, in acute pancreatitis and myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1981; 209: 193-198.
- Velden PC van der, Fischer HR, Hackeng WH, Schopman W, Koorevaar G, Ottolander GJ den, Silberbusch J. Dissociation between changes in immunoreactive parathormone and its biological indices induced by cimetidine in primary hyperparathyroidism. *Acta Med Scand* 1981; 210: 467-470.
- Fischer HR, Hackeng WH, Schopman W, Silberbusch J. Analysis of factors in hyperthyroidism, which determine the duration of suppressive treatment before recovery of thyroid stimulating hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16: 575-585.
- Schopman W. Advantages of the application of a desk-top computer for calculations in radioimmunoassay. *Ann Clin Biochem* 1982; 19: 295-301.
- Buul-Offers S van, Hackeng WH, Schopman W. Thyroxine and triiodothyronine levels in Snell mice. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1983; 102: 396-409.
- Groenendaal JH van, Fischer HR, Hackeng WH, Schopman W, Silberbusch J. Diminution of prolactin and increase of thyrotrophin response to thyrotrophin releasing hormone occurring independently of changes in basal levels of these hormones during treatment of hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19: 207-212.
- Gijzen AH, Kock HW de, Meulendijk PN, Schmidt NA, Schopman W, Tertoolen JF, Voogd CE. The need for a sufficient number of lowlevel sera in comparisons of different serum vitamin B12 assays. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 185-195.
- Menko FH, Bijvoet OL, Fronen JL, Sandler LM, Adami S, O'Riordan JL, Schopman W, Heynen G. Familial benign hypercalcaemia. Study of a large family. *Q J Med* 1983; 52: 120-140.
- Naafs MA, van der Hoek C, Schopman W, van Duin S, Koorevaar G, Silberbusch J. Renal clearance of digoxin in man after sodium loading or furosemide treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 375-379.
- Bongers-Schokking JJ, Schopman W. Thyroid function in healthy normal, low birthweight and preterm infants. *Eur J Pediatr* 1984; 143: 117-122.
- Naafs MA, Velden PC van der, Fischer HR, Koorevaar G, Duin S van, Hackeng WH, Schopman W, Silberbusch J. Changes in nephrogenous cyclic AMP excretion and plasma cyclic AMP following treatment of hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1984; 106: 477-481.
- Mulder H, Schopman W Jr, Geerlings AH, Schopman W Sr. A patient with tuberculous meningitis and a syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Neth J Med* 1985; 28: 502-504.
- Naafs MA, Hoek C van der, Duin S van, Koorevaar G, Schopman W, Silberbusch J. Decreased renal clearance of digoxin in chronic congestive heart failure. *Eur J Pharmacol* 1985; 28: 249-252.
- Molen EJ van der, Graaf GJ de, Baars AJ, Schopman W. Carbadox induced changes in aldosterone, sodium and potassium levels in the blood of weaned pigs. *Zentralbl Veterinarmed* 1986; 33: 617-623.
- Naafs MA, Fischer HR, Velden PC van der, Mulder H, Hackeng WH, Schopman W, Koorevaar G, Silberbusch J. End-organ resistance to PTH infusion in hypercalcaemic and normocalcaemic patients with solid tumours. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1986; 113: 543-550.
- Velden PC van der, Fischer HR, Schopman W, Roon F van, Koorevaar G, Hackeng WH, Silberbusch J. The renal sensitivity for endogenous parathormone in patients with primary hyperparathyroidism, vitamin D deficiency and renal stones. *Horm Metab Res* 1986; 18: 485-489.
- Mulder H, Schopman W Jr, Lely AJ van der, Schopman W Sr. Acute changes in plasma rennin activity, plasma aldosterone concentrations and plasma electrolyte concentrations following furosemide administration in patients with congestive heart failure. Interrelationships and diuretic response. *Horm Metab Res* 1987; 19: 80-83.
- Mulder H, Eland D, Hackeng WH, Schopman W. Decrease of serum testosterone by cyproterone acetate accompanied by unexpected increase of calcitonin secretion capacity. *J Urol* 1987; 138: 324-325.
- Naafs MA, Fischer HR, Koorevaar G, Hackeng WH, Schopman W. The effect of age on the renal response to PTH infusion. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 262-266.
- Schopman W, Slager E, Hackeng WH, Mulder H. Stimulation of calcitonin secretory capacity by increased serum levels of testosterone in men treated with tamoxifen. *Int J Androl* 1987; 10: 747-751.
- Mulder H, Schopman W Sr, Lely AJ van der. Extraparaneatic insulin effect of glibenclamide. *Eur J Pharmacol* 1991; 40: 379-381.

Curriculum vitae van Dr. W. Schopman

Geboren	11 januari 1923 te Amsterdam
Opleiding	HBS te Hilversum (1935-1940) Rijksuniversiteit Utrecht; studie scheikunde, aanvang 1940 Doctoraal examen januari 1949: hoofdvakken biochemie en farmacologie (onderbroken 1943-1945). Assistent bij organische chemie en biochemie (prof. dr. F. Kögl) 1948-1953 Promotie: Glutamal-5 en aspartal-4 en peptiden daarvan. Utrecht, december 1953. Promotor: prof. F. Kögl Loopbaan: Vanaf januari 1954 hoofd research laboratorium, Bergwegziekenhuis, Rotterdam; na enkele jaren omgedoopt tot: Laboratorium voor Endocrinologische Chemie en Nucleaire Geneeskunde (diagnostiek).
Pensionering	31 januari 1988, na 34 jaar in deze functie te hebben gewerkt.
Onderscheiding	Officier in de Orde van Oranje-Nassau in 1988. Prijs: Gorter & de Graaffprijs van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie in 1989



Dr. W. Schopman omstreeks 1970

Memorable gebeurtenissen en activiteiten

1953	Aangezocht door dr. S. Lups, geneesheer-directeur van het Bergwegziekenhuis, als hoofd van een researchlaboratorium voor klinische chemie.
1954	De protein-bound iodine bepaling (PBI) werd opgezet.
1962	Samenwerking met Touber en Maingay bij het opzetten van RIA's voor peptidehormonen. Tijdrovende scheiding van gebonden en vrije tracer door middel van verdampingschromatografie.
1963	Bepaling voor humaan groeihormoon toegevoegd aan het repertoire. Scheiding met behulp van kooldextraanadsorptie.
1963-1967	Calculatie van RIA-resultaten achtereenvolgens: met de hand, met eenvoudige Diehl-programmeerbare-rekenmachine met ponsbandinlezing en later met meer complexe Diehl-machines met 4000 programmeerstappen.
1967-1991	Toepassing van desktop computers van Hewlett Packard met aanvankelijk werkgeheugens van 2-6 kB. Implementatie van het Rodbard-model voor curvefitting in de steeds meer geavanceerde computers.
1968	Bepaling van humaan PTH in patiëntenmonsters.
1969	Promotie van R.M. Lequin op een proefschrift getiteld: Radioimmunoassays for parathyroid hormone and calcitonins. Utrecht.

1970-1991	Mede-oprichter en bestuurslid van de Landelijke Werkgroep voor Bindingsanalyse (LWBA).
1971	Bepaling van humaan calcitonine in patiëntenmonsters.
1974	Een antiserum tegen 11α -androsteen-3,17-dion bleek geschikt voor de androsteen-dionbepaling. Het werd op diverse plaatsen in Engeland en Nederland gebruikt.
1976	Een studie in het isotopenlaboratorium door P.H.E. Berghuis leidt tot een promotieonderzoek aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam getiteld: Een scintigrafisch onderzoek van morfologie en functie van de lever. Co-referentschap.
1976	Co-referent bij de promotie van M. Frölich. Titel proefschrift: Radioimmunologische bepaling van eiwithormonen en steroïden in serum. Techniek en klinische toepassingen. Leiden.
1977	Start van de studie voor de bepaling van thyroxine en thyreotroop hormoon in bloedvlekjes op filtreerpapier.
1978	Proefregio screening congenitale hypothyreoidie (CHT) in hielprikmonsters met thyroxine-antiserum van het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam, in samenwerking met A.P.M. Schellekens.
1979	Uitbreiding tot landelijke screening CHT bij ruim 170.000 pasgeborenen in vijf laboratoria. Coördinatie en jaarlijkse verslaglegging vanuit het laboratorium Bergwegziekenhuis.