

# MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN



## VACATURES IN DE SUDAN

Namens de directeur-generaal voor de internationale volksgezondheidszaken wordt medege-deeld, dat van de Sudanese Regering opnieuw opgave van een aantal door Nederlanders te vervullen functies is ontvangen. De vacatures betreffen de functies van: medical entomologist, medical pathologist, analytical chemist (scheikundige, gespecialiseerd in de analytische chemie), bacteriologist.

Nadere inlichtingen verstrekt mej. mr. J. SCHALIJ, Afdeling Internationale Volksgezondheidszaken, Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid, Zeestraat 73, 's-Gravenhage, telefoon 180040, toestel 378.

Amsterdam, 6 Juni 1955,

REDACTIE

## INGEZONDEN



*Ter bevordering van spoedige plaatsing van de stukken, behoudt de Redactie zich het recht voor, deze zo nodig te bekorten.*

### STRALENKATER

Met veel belangstelling hebben wij kennis genomen van de ervaringen van collega GRAAFLAND<sup>1</sup> met beta-mercapto-aethylamine bij patiënten met stralenkater. Zijn resultaten zijn in strijd met die van HERVÉ en BACQ<sup>2</sup>, welke auteurs een gunstige werking van beta-mercapto-aethylamine bij stralenkater beschreven. Het valt daarom te betreuren, dat GRAAFLAND de wijze van toepassing van het middel niet volledig heeft beschreven, waardoor het onmogelijk wordt, zich een oordeel te vormen omtrent de oorzaak van deze discrepantie. In het bijzonder blijkt niet voldoende duidelijk of het middel voor dan wel na de bestraling(en) werd toegediend en ook is de duur van het interval tussen de injectie van het beta-mercapto-aethylamine en de bestraling (of omgekeerd) niet vermeld. Bovendien wordt de grootte van de toegediende dosis de lezer niet onthuld; ampullen en injecties zijn geen gangbare eenheden.

De Belgische onderzoekers<sup>2</sup> hebben becaptan *na de bestraling* toegediend (behalve in hun eerste proeven (HERVÉ<sup>3</sup>)) en hun gunstige resultaten moeten dus als een therapeutisch effect van dit middel bij het bestraalde organisme worden opgevat. Aangenomen dat GRAAFLAND heeft getracht de resultaten van de Belgen te reproduceren en dus eveneens het becaptan *na de bestraling* heeft toegediend, is het niet begrijpelijk waarom hij deze vorm van toepassing van de chemische beschermers bij de stralenkater als onlogisch en onjuist kwalificeert. Men zou op zijn hoogst kunnen opmerken dat de therapeutische resultaten van de Belgische onderzoekers op dit ogenblik volkomen onverklaarbaar zijn, omdat het uit de radiobiologie bekend is dat deze stoffen uitsluitend indien zij kort vóór of tijdens de bestraling in het organisme aanwezig zijn, beschermend werken en dat zij geen enkel effect hebben indien zij na de bestraling worden toegediend. Ook de hypothese die de beschermende werking verklaart door een reactie aan te nemen tussen de beschermende stof en de onder invloed van ioniserende straling gevormde radicalen, laat slechts ruimte voor een prophylactische werking, in verband met de buitengewoon korte bestaansduur van deze radicalen.

De door GRAAFLAND op grond van de radicaal-hypothese opgestelde kwalificatie van de toepassing van beschermende stoffen ter bestrijding van de stralenkater is dus op zijn minst ongerijmd, aangezien deze hypothese in het geheel niet in aanmerking komt ter verklaring van een eventueel *therapeutisch* effect.

Het is inderdaad op dit ogenblik niet verantwoord, de chemische beschermers, zonder bepaalde voorzorgen in acht te nemen, *prophylactisch* in de radiotherapie toe te passen, omdat hangende het onderzoek rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid dat tumorcellen en normale cellen in gelijke mate worden beschermd en zodoende het beoogde effect van de bestraling gedeeltelijk verloren zou kunnen gaan.

Het artikel van GRAAFLAND suggereert dat het een uitgemaakte zaak is, dat de prophylactische werking van de chemische beschermers bij levende organismen berust op het wegnemen van radicalen. Dit nu kan niet zo maar worden aangenomen. De radicaal-hypothese is opgesteld op grond van de resultaten van proefnemingen in vitro met waterbevattende oplossingen; zij is voorlopig uitsluitend op dergelijke systemen van toepassing en kan niet klakkeloos op de situatie in vivo worden overgebracht. Zelfs indien dit

wel mogelijk zou zijn, vormt dit nog geenszins een reden om een verder onderzoek naar de betekenis van chemische prophylactica in verband met stralenkater als zinloos te bestempelen. Over de kwantitatieve aspecten van deze beschermende werking is nog vrijwel niets met zekerheid bekend en de mogelijkheid bestaat bv. dat een bepaalde hoeveelheid van een beschermende stof steeds de werkzame stralingsdosis met een bepaald aantal  $r$  vermindert, onafhankelijk van de feitelijk toegediende stralingsdosis. In dat geval zal het effect van de prophylaxis in een weefsel dat een geringe dosis straling ontvangt (bv. stroostraling in normaal weefsel) *relatief* veel groter zijn dan in een weefsel dat een grote dosis straling ontvangt (bv. rechtstreeks bestraalde tumor).

Verder zal men doelbewust kunnen zoeken naar beschermende stoffen die een grotere affiniteit voor normale cellen bezitten dan voor tumorcellen en naar andere methoden waarop langs chemische weg een selectieve bescherming van bepaalde weefsels (bv. de huid) kan worden verkregen. Deze richting van het onderzoek, waarvan hier slechts enkele mogelijkheden konden worden aangestipt, zal naar wij hopen, minder zinloos blijken dan GRAAFLAND thans reeds meent te kunnen voorzien.

Tenslotte moge het waar zijn dat de stralenkater nog nooit dodelijk is verlopen, het feit dat in sommige gevallen de stralingstherapie hierom moest worden onderbroken (zie patiënt A van GRAAFLAND), rechtvaardigt o.i. een dergelijk onderzoek reeds voldoende.

*Literatuur:* <sup>1</sup>A. B. J. GRAAFLAND (1955) *N. T. v. G.* **99**, 1354. <sup>2</sup>A. HERVÉ en Z. M. BACQ (1952) *J. Radiol. Électrol.* **33**, 651. <sup>3</sup>A. HERVÉ (1952) *Rev. méd. Liège* **7**, 276.

Rijswijk, 10 Mei 1955

J. A. COHEN

D. W. VAN BEKKUM

Naar het schijnt ben ik in mijn artikel niet geheel volledig geweest. Het zij mij vergund, de kritiek van COHEN en VAN BEKKUM puntsgewijs te beantwoorden:

1e. Toediening van het middel vóór of na de bestraling. Daar ik het middel op verzoek van een Belgische firma probeerde, heb ik mij, zoals iedereen zulks zou doen, geheel gehouden aan de voorschriften, aanvankelijk dus gespoten vlak vóór, en later, „op gezag”, na de bestraling. Uit de publicaties van HERVÉ en BACQ blijkt overigens, dat de resultaten volgens beide toedieningswijzen even gunstig waren, zodat voorkeur voor het tijdstip vóór of na zeker niet duidelijk is. Uiterst merkwaardig is dat op zijn minst één patiënt die als „succes” geboekt staat in hun serie van vóór, identiek is met een succesgeval van na de bestraling spuiten!

2e. Dosis, ampul, injectie. De ampullen, die wij op verzoek van de verkoopfirma gebruikten, bevatten slechts, behalve de firmanaam, de aanduiding 1573 L, welke nietszeggendheid ik de lezer wilde besparen. Volgens de fabrikant bevatten deze ampullen dezelfde hoeveelheid (200 mg) als welke HERVÉ in zijn succesgevallen gebruikte, hetgeen uiteraard oncontroleerbaar was.

3e. Oorzaak van de discrepantie in gunstige werking die BACQ c.s. met becaptan bij zijn patiënten had, en ik niet. Wellicht was er verschil in de diagnose „kater”. Immers, onder de 33 successen van BACQ c.s. staan vier arthrose-lijders geboekt! En kan ook hier het bekende feit gelding hebben, dat een experimentator met een nieuw middel zelf de beste resultaten ziet?

4e. Nogmaals de toediening vóór of na de bestraling. Volgens de eerste Belgische publicaties werd gespoten vóór de bestraling. Dat in die gevallen de kater zou verdwijnen, is rationeel te noemen, omdat het de radicalen bij de bestraling wegneemt (uitgangspunt van het gehele onderzoek!). Injectie na de bestraling is dus, gezien de korte bestaansduur van de radicalen, irrationeel.

5e. De kwalificatie van beschermende stoffen ter bestrijding van stralenkater op grond van de radicalentheorie is ongerijmd. Door dit te poneren onderschrijven COHEN en VAN BEKKUM, waarschijnlijk ongewild, geheel de inhoud en strekking van mijn artikel, waarbij echter het verwijt moet worden gericht tot de oorspronkelijke auteurs. Immers, de rechtstreekse aanleiding van mijn publicatie was het in de handel brengen van becaptan als middel tegen stralenkater, waarbij uitvoerig de protectie-theorie werd vermeld; ook in de genoemde Belgische publicaties werd deze in dit verband steeds gesuggereerd. In ieder geval zijn de farmacologische eigenschappen van het middel, ook na de bestraling toegediend, onvoldoende onderzocht. Dat men ook dan op nieuwe gevaren kan stuiten, valt te concluderen uit de proeven van RUGH en WANG: „Cysteinamine (becaptan) if given after X-irradiation not only is ineffectual, but also increases the mortality rate, i.e., the mice thus treated died more quickly as compared with the controls”.

Uit mijn en anderer ervaring is in ieder geval gebleken, dat de stof niet het middel tegen

kater is. Het is dan ook m.i. gevaarlijk, voor een relatief onbelangrijk syndroom (uit het nog hangende onderzoek onder leiding van prof. DE LANGEN is zulks reeds duidelijk gebleken) een middel van onbekende potenties te gebruiken.

Uiteraard is het mijn bedoeling niet geweest, door mijn artikel alle activiteit bij het zoeken naar een chemisch prophylacticum tegen kater te doden, doch wel vraag ik mij af, of in de stralenterapie geen urgenter problemen om oplossing vragen. Het door inzenders gememoreerde feit, dat van kwantitatieve gegevens over de beschermende werking nog niets met zekerheid bekend is, steunt wederom het doel van mijn artikel.

6e. Mijn suggestie, dat het een uitgemaakte zaak is, dat de prophylactische werking van de chemische beschermers bij levende organismen berust op wegnemen van radicalen. In mijn artikel schreef ik „dat er aanwijzingen en gegevens zijn die de juistheid van de zg. radicalentheorie sterk steunen”. Hetgeen mij anders in de oren klinkt dan uitgemaakte zaak. Overigens gaat BACQ c.s. in zijn theoretische beschouwingen en proefopstelling van deze theorie uit: „Au contraire, l'intervention de radicaux libres provenant de l'ionisation de l'eau interprète fort bien les résultats expérimentaux et constitue la base de départ de nos travaux”.

7e. Onbegrijpelijk wordt de aanhaling dat ik het zinloos achtte naar selectieve bescherming van bepaalde weefsels te zoeken. Daar dit nl. nergens is beweed, wil ik er hier maar zwijgend aan voorbijgaan. Wel moge ik nog opmerken dat de zoeker naar een dergelijk middel zich op vele teleurstellingen moet voorbereiden.

8e. COHEN en VAN BEKKUM halen als voorbeeld mijn patiënt A aan, ter demonstratie van een geval dat de bestraling moest worden onderbroken. Dit is geen gelukkige greep, aangezien (zie het oorspronkelijke artikel) deze patiënt nogal veel becaptan had gehad en „het braken na de injectie fulminant werd”, zodat de voortzetting van de bestraling moest wachten tot het becaptan was uitgewerkt.

*Literatuur:* R. RUGH en S. C. WANG (1953) *Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine* **83**, 411. Zie ook bl. 16 van *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique* (1952) VIe Série, deel XVII, no. 1.

Rotterdam, 29 Mei 1955

A. B. J. GRAAFLAND

## DE WAARDE VAN DE TREPONEMA-PALLIDUM-IMMOBILISATIE-REACTIE VOOR DE DIAGNOSTIEK VAN SYPHILIS.

Op bl. 1418 van bovengenoemd artikel<sup>1</sup> zeggen BEKKER en ONVLEE: „Voor de diagnostiek van primaire syphilis is de treponema-pallidum-immobilisatie-reactie dus evenmin geschikt als de standaard-serum-reacties” en in hun eerste conclusie op bl. 1420 herhalen schrijvers: „In deze gevallen (onbehandelde primaire of secundaire syphilis) gedraagt de TPI-reactie zich dus volkomen als de STS-reacties”. Deze in haar algemeenheid onjuiste uitspraak kan m.i. aanleiding geven tot misverstand.

Uit de tabellen IV en V (waarnemingen in de Verenigde Staten) blijkt, dat de TPI-reactie in 70 pct der gevallen van onbehandelde primaire syphilis, en zelfs in 97 pct der gevallen van onbehandelde secundaire syphilis, positief uitvalt. Daar, eveneens volgens de gegevens van de schrijvers, bij normale personen en bij lijders aan andere ziekten dan syphilis een positieve TPI-reactie niet of uitermate zelden voorkomt, betekent dit, dat in 70 pct der gevallen van onbehandelde primaire syphilis de diagnose door middel van de TPI-reactie met vrijwel absolute zekerheid kan worden gesteld. Dit laatste kan niet worden gezegd van de STS-reacties, waarbij immers steeds de mogelijkheid van aspecifieke reacties bestaat. Hoewel dus met betrekking tot het eerste stadium beide reacties volkomen ongeschikt zijn om een luetische infectie met zekerheid uit te sluiten, is hun waarde ten opzichte van het met zekerheid stellen van de diagnose duidelijk verschillend. Dat het in de praktijk om technische of andere redenen wellicht aanbeveling verdient, in gevallen van vermoede primaire syphilis in de eerste plaats te trachten de treponemata in de laesies aan te tonen, verandert niets aan het feit, dat de intrinsieke waarde van de STS- en TPI-reacties ook ten aanzien van het primaire stadium verschillend is. In tegenstelling met een positieve STS-reactie is een positieve TPI-reactie onder alle omstandigheden vrijwel bewijzend voor syphilis, hetzij men deze reactie onmiddellijk zou toepassen dan wel als verificatie-middel aanwendt om tussen specifieke en aspecifieke STS-reacties te differentiëren.

Met het plaatsen van bovenstaande opmerking verbeeld ik mij natuurlijk niet ook maar het geringste toe te voegen aan de feitelijke kennis van de ter zake kundige seroloog, en in de laatste plaats aan die van de deskundige schrijvers. Nochtans kwam zij mij gewenst voor omdat het