

A. CAPSTICK, *Recognition of emotional disturbance and the prevention of suicide*. — Analyse van de justitie-rapporten over 881 personen die zelfmoord pleegden.

J. M. CAMERON, *Uropepsinogen level in post-gastrectomy cases*. — Onderzoek van 75 patiënten. De uitscheiding van uropepsinogeen met de urine was lager naarmate de klinische resultaten beter waren.

R. W. P. JOHNSON en A. M. NELSON, *Haemorrhagic chicken-pox. Two fatal cases*.

F. G. J. HAYHOE, *Iron preparations for anaemia* (drug treatment of disease).

H. LEWIS, *Medical preparations for anaemia*.

*Survival of bone-marrow grafts* (leading article).

*Nasal speech* (leading article).

*To-day's drugs* (*Ethioheptazine*).

BRITISH MEDICAL JOURNAL. No. 5181, 23 april 1960. bl. 1223-1290.

J. H. SHELDON, *Problems of an ageing population*. — Voordracht.

M. ROTH, *Problems of an ageing population*. — Voordracht.

R. GIBSON, *The elderly Dane*. — Verslag van een huisarts, die Denemarken bezocht om daar de zorg voor bejaarden te bestuderen.

D. W. BARRITT en W. A. GILLESPIE, *Subacute bacterial endocarditis*. — Tegen 67 gevallen van subacute bacteriële endocarditis met een positieve bloedkweek, zagen de schrijvers slechts enkele, en dan meestal nog twijfelachtige, gevallen met een negatieve bloedkweek. Subacute bacteriële endocarditis met een negatieve bloedkweek zou minder vaak voorkomen, dan sommige onderzoekers menen.

S. VARADI, *Reed-Sternberg cells in the peripheral blood and bone-marrow in Hodgkin's disease*. — Beschrijving van twee patiënten met een ongewone vorm van de ziekte van Hodgkin.

F. BENJAMIN, *Glucose tolerance in dysfunctional uterine bleeding and in carcinoma of endometrium. A preliminary report*. — Een verminderde glucose-tolerantie werd gevonden bij 26 van 50 vrouwen met carcinoom van het corpus uteri, bij 42 van 50 vrouwen met benigne hyperplasie van het endometrium en bij slechts 22 van 100 vrouwen met een normaal endometrium.

O. M. JONATHAN, *Hydatid disease in North Wales*. — Beschrijving van 44 patiënten.

D. H. M. WOOLLAM en J. W. MILLEN, *Influence of thyroxine on the incidence of hare lip in the „strong A” line of mice*. — Toediening van thyroxine van zwangere muizen maakt, dat een hazelip bij het nageslacht duidelijk minder vaak voorkomt.

M. CATTERALL en M. SNOW, *The polymask as a means of administering oxygen*. — Proeven met een veel gebruikt zuurstofmasker. Het voldeed de schrijvers weinig.

D. HART, *Analgesics in rheumatic disorders* (drug treatment of disease).

A. TORRIE, *Community care of the widow. A social service of interest to the family physician*.

*Osteoarthritis of the hip* (leading article).

*Care of the old* (leading article).

*Acceptance recommended* (leading article).

## INGEZONDEN

(*Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; ter bevordering van spoedige plaatsing van de stukken behoudt de Redactie zich het recht voor, deze zo nodig te bekorten*).

### STAFYLOKOKKEN-DIARREE OP EEN CHIRURGISCHE AFDELING

Collega YKELNSTAM (1960) schrijft, dat hij zich terdege bewust is van de mogelijk ernstige bezwaren van bacteriologische zijde tegen het toepassen van antibiotica op slechts een vermoeden van de diagnose stafylokokken-diarree. Laat ik als bacterioloog de handschoen opnemen.

1. Een bacteriologische diagnose zonder het vinden van de desbetreffende bacterie is principieel uit den boze. Persoonlijk heb ik vele honderden faecesmonsters op stafylokokken gecontroleerd en mijn bevindingen stemmen overeen met die van DEARING e.a. (1953), nl. dat eerst de microkokken in de ontlasting verschijnen en dan pas eventueel de diarree ontstaat. Overigens ziet men bijna altijd stafylokokken in de ontlasting verschijnen na het gebruik van breedspectrum-antibiotica, zonder dat dit veel te betekenen heeft. Diarree + stafylokokken betekent nog geen stafylokokken-diarree. De laatste is in klinieken waar men zich in acht weet te nemen voor de gevaren van het gebruik van antibiotica, zeldzaam. In ieder geval ben ik ervan overtuigd, stafylokokken-diarree tijdig genoeg te kunnen vaststellen met behulp van een grampreparaat van de faeces. Bij stafylokokken-diarree toch bestaat op zijn minst 50 pct van de flora uit stafylokokken. Ik zou er nog de nadruk op willen leggen, dat het hier gaat om pseudomembraneuze ileo-colitis en niet om sepsis, zodat positieve bloedkweken ongewoon zijn, en tevens om enterotoxose, zodat sterke leukocytose zeker geen regel is.

2. Het komt weinig voor dat de gevoeligheidsbepalingen in vitro en het effect in vivo niet overeenstemmen. Als er geen bekende of aanwijsbare reden bestaat om aan te nemen, dat het antibioticum weinig effect zal hebben, stemmen gevoeligheidsbepalingen en klinische resultaten vrijwel altijd overeen. Wanneer er iets niet klopt, heeft men over het algemeen de verwekker niet ontdekt, en eerlijk gezegd geloof ik, dat dit hier in de voorbeelden van collega YKELNSTAM ook het geval is geweest. Mij lijken nl. de ziektegeschiedenissen geenszins overtuigend voor stafylokokken-diarree en het schijnt mij in dit verband ook onjuist toe, het vinden van *Salmonella typhosa* bij een der patiënten slechts als een bijkomstigheid te vermelden.

3. Tenslotte zou ik er nog op willen wijzen, dat er een pseudo-membraneuze enteritis voorkomt, zonder dat stafylokokken daarbij een rol spelen.

Ik ben het met de schrijver eens, dat stafylokokkendarree een ernstige en nog te zelden herkende aandoening is, maar ik meen, dat zijn artikel te weinig exacte gegevens bevat om overtuigend te zijn.

*Literatuur*: DEARING, W. H. en F. R. HEILMAN (1953) *Proc. Mayo Clin.* 28, 121. — YKELNSTAM, P. A. (1960) Stafylokokken-diarree op een chirurgische afdeling. *Ned. T. Geneesk.* 104, 720.

Deventer, 3 mei 1960

J. BIJLMER

Het komt mij voor, dat collega YKELNSTAM (1960) niet heeft aangetoond, dat de door hem beschreven patiënten inderdaad geleden hebben aan stafylokokken-diarree. Bij de patiënten F en G en bij de secties van de patiënten E en F wordt in de beschrijving van de ziektegeschiedenissen geen onderzoek op stafylokokken genoemd. Bij de overige

patiënten worden alleen de uitkomsten van faeceskweken vermeld. Deze uitkomsten zijn echter afhankelijk van de toegepaste kweekmethoden, zodat er geen oordeel mogelijk is indien deze niet worden opgegeven. Stafylokokken komen ook in normale faeces voor (zie BRODIE e.a. 1956, die dit bij 17 pct van gezonde mensen vonden). Voor het stellen van de diagnose lijkt de bestudering van grampreparaten van de faeces een strikte vereiste.

In proeven op dieren toonde VAN PROHASKA c. s. (1959) aan, dat de entero-toxine der stafylokokken bij sommige proefdieren een ziektebeeld kan veroorzaken dat gelijkt op enteritis pseudomembranacea bij de mens. Om dit ziektebeeld echter door middel van besmetting met stafylokokken bij proefdieren op te wekken moet men behalve een massale besmetting ook een verschuiving van de darmflora teweegbrengen onder invloed van antibiotica (TOH-LEONG TAN e.a. 1959). Bij honden lukte dit bij slechts 4 van de 14 proefdieren, alleen indien tevens een lage ileumobstructie was aangebracht (MENAHER e.a. 1959).

Dit is in overeenstemming met de ervaringen bij patiënten. Men ziet het ziektebeeld vooral bij patiënten na darmoperaties en vindt dan een afneming van de gramnegatieve flora met een toeneming van het aantal grampositieve kokken in de faecespreparaten (zie WEBSTER, 1958). Dat 4 patiënten die niet tevoren met antibiotica waren behandeld, stafylokokkendarree zouden hebben gekregen, is dan ook in strijd met de gangbare opvatting over het ontstaan van deze ziekte. In de Nederlandse literatuur gaven HOUTSMULLER en KOSTER (1956) een uitvoerig overzicht van enteritis necroticans en het verband met superinfecties.

Als argument voor het bestaan van stafylokokkeninfecties van de darm kunnen in principe zeker resultaten van de ingestelde therapie gelden. Patiënt A genas echter van zijn ziekte na toediening van erytromycine, hoewel de geïsoleerde *Staphylococcus aureus* in vitro ongevoelig was voor het toegediende antibioticum. Bij patiënt B ontstond de diarree pas na toediening van spiramycine en bij de patiënten D, F, G en H nam de diarree desondanks toe. De therapeutische resultaten lijken dus de opvatting van de schrijver niet te steunen.

Men vraagt zich af, of de door de schrijver aanbevolen behandeling van stafylokokken-diarree met de combinatie erytromycine-spiramycine op dit ogenblik wel de meest aangewezen is. Deze antibiotica zijn onderling naverwant, hebben eenzelfde antibacterieel spectrum en tonen soms kruisresistenties, indien de bacteriën ongevoelig worden. De stafylokokken in de darminhoud worden door deze antibiotica voornamelijk in lagere gedeelten van de darm bereikt, nadat de laatste uit het bovenste gedeelte van de darm geresorbeerd zijn in de bloedbaan en dan weer met darmsappen zijn uitgescheiden. Orale toediening van neomycine, welk middel slechts in zeer geringe mate wordt geresorbeerd en dus de werkzaamheid in de darminhoud blijft ontvouwen, lijkt daarom bij de behandeling van de stafylokokken-diarree te verkiezen.

*Literatuur:* HOUTSMULLER, A. J. en L. KOSTER (1956) *Geneesk. Bl.* 47, No. IX. — YKELSTAM, P. A. (1960) *Ned. T. Geneesk.* 104, 720. — (Zie voor de overige literatuur het artikel van YKELSTAM).

Amsterdam, 27 april 1960

N. LUBSEN

De tegenwerpingen die de collegae BIJLMER en LUBSEN (1960) naar voren brengen, komen voor mij niet onverwacht, aangezien ik mij na de voltooiing van mijn artikel in maart 1959 verscheidene malen tegen aanmerkingen van gelijke strekking, in het bijzonder van bacteriologische zijde, heb moeten

verdedigen. Het verheugt mij derhalve, dat ik naar aanleiding van de op schrift gestelde kritiek van BIJLMER en LUBSEN in de gelegenheid wordt gesteld hier nogmaals op in te gaan.

Het was mijn bedoeling, in het opstel over stafylokokkendarree aannemelijk te maken, dat een therapie, gebaseerd op het klinische beeld van foudroyant verlopende stafylokokken-, "enteritis" de patiënt aanzienlijk meer kans biedt op genezing, dan een behandeling op grond van bacteriologische herkenning op een later tijdstip. TURNBULL (1957), WEBSTER (1958), HAYWARD (1959) en talrijke andere auteurs schrijven de zeer hoge mortaliteit bij hun patiënten toe aan het feit, dat de therapie — o.a. met de antibiotica spiramycine en erytromycine — te laat werd begonnen. De resultaten bij de door mij beschreven patiënten spreken voor zichzelf.

Overigens is het mij niet duidelijk, op welke gronden een klinische diagnose zonder tijdig bacteriologisch aangetoonde verwekker niet toelaatbaar is; men denke aan ziekten als erysipelas, parotitis epidemica, enz.

De opmerking van BIJLMER, dat ook bij gezonde mensen stafylokokken in de faeces kunnen voorkomen, bevestigt slechts hetgeen in de 5e alinea van mijn artikel werd vermeld; ook de vondst van resistente stafylokokken in ontlasting van personen die met breedspectrum-antibiotica werden behandeld, noopt niet tot directe maatregelen, zelfs niet bij patiënten met diarree.

Het klinische syndroom dat door mij werd beschreven, werd echter pas als stafylokokkendarree beschouwd, wanneer het grampreparaat van de waterdunne faeces bij herhaling resistente stafylokokken in overvloed bevatte, vergezeld van een totaal veranderde darmflora — deze kan zelfs geheel ontbreken — en de faeceskweken in aansluiting hierop een sterk positief resultaat opleverden.

Dat de eerste porties van de diarree negatief zijn, werd reeds eerder opgemerkt door FAIRLIE en KENDALL (1953), TERPLAN (1953), COOK c.s. (1957) en HAYWARD (1959).

De talrijke gevallen met een minder heftig verloop of met minder overtuigende bacteriologische gegevens werden niet bij mijn patiëntenreeks besproken.

Het beschreven ziektebeeld is niet te vergelijken met enteritis pseudomembranacea of enteritis necroticans, zoals o.a. bij het pathologisch-anatomische onderzoek duidelijk kon worden vastgesteld. Pseudomembranen werden nooit gevonden. Het is mij gebleken, dat in verscheidene klinieken stafylokokkendarree nog niet werd waargenomen in de snel noodlottig verlopende vorm zoals door mij werd beschreven.

De snelle stijging van het aantal leukocyten in het bloed tot 50.000 mm<sup>3</sup> en meer werd ook waargenomen door TURNBULL (1957) en HAYWARD (1959). Men bedenke, dat dit verschijnsel niet alleen zijn oorzaak vindt in de aanwezigheid van bacteriën in het bloed, maar bv. ook in de bloedindikking bij diepe shock, beenmergprikkeling door toxine enz.

Bij mijn antwoord aan BIJLMER betreffende de tegenstrijdigheid van gevoeligheidsbepalingen in vitro en de resultaten van de therapie in vivo, kan ik steun vinden bij de bacteriologe HAYWARD (1959) die dezelfde ervaring heeft opgedaan, meer in het bijzonder met betrekking tot stafylokokkendarree. Hierbij kan aangetekend worden, dat *Staphylococcus aureus* in iedere kliniek anders reageert. Bij het opstellen van een antibiogram wordt bepaald, in hoeverre er gevoeligheid bestaat voor concentraties van het antibioticum die bij de gemiddelde patiënt in het bloed te bereiken zijn; deze kunnen uiteraard sterk wisselen, meer in het bijzonder bij ernstig zieke patiënten, bij wie het opnemende vermogen van de weefsels aanzienlijk gestoord kan zijn. Bij vertraagde afbraak

— bv. in geval van een gestoorde nierfunctie — kan het omgekeerde het geval zijn. In vivo hebben resorptie, diffusie en excretie van antibiotica grote betekenis. Het antibiogram is derhalve een leidraad voor de kliniek en geen voorschrift.

Als toelichting op de eerste vraag van LUBSEN kan naar voren gebracht worden, dat in de ziektegeschiedenissen met opzet de nadruk werd gelegd op het klinische syndroom; het spreekt vanzelf dat in alle gevallen talrijke gram-preparaten werden beoordeeld en faeceskweken werden ingezet, terwijl gevoeligheidsbepalingen werden gedaan voor de meest gebruikelijke antibiotica. Het gehele bacteriologische onderzoek van iedere patiënt werd verricht of gecontroleerd door een bacterioloog (collega VAN DER PLOEG), in voortdurende ruggespraak met de kliniek. Bij ieder grampreparaat werd tevens aandacht besteed aan de samenstelling en verandering van de darmflora. De kweken werden uitgezet op carbol-bouillonagar en gewone bouillonagar. De hemolyse werd bepaald op een schapebloedplaat, terwijl de coagulase-werking werd gemeten met een buisjesmethode met mensenplasma. De gevoeligheid werd volgens de diffusiemethode Delft bepaald.

In de proeven van MENAKER (1959), VAN PROHASKA (1959) en TOH-LEONG TAN (1959) werd bij honden en chinchilla's aangetoond, dat ileus in combinatie met antibiotica en stafylokokken in een aantal gevallen stafylokokkendiarrée kan teweegbrengen. Dit is in overeenstemming met de ervaringen in de kliniek, die ook leren dat niet iedere patiënt onder deze omstandigheden deze complicatie krijgt.

Het ontstaan van ernstige stafylokokkendiarrée zonder voorafgaand gebruik van antibiotica werd reeds herhaaldelijk in de literatuur beschreven (*New England Journal of Medicine* 1953; DAWSON-EDWARDS en MORRISSEY 1955; WILKINSON 1959; HAYWARD 1959 e.a.).

De veronderstelling van LUBSEN, dat de toediening van spiramycine en erytromycine aan de reeds zwaar zieke patiënten (bij wie het fysische onderzoek en de overzichtsfoto van de buik sterke argumenten opleveren voor paralytische, met vocht overvulde darmen) de diarree zou veroorzaken, lijkt mij ver gezocht. Betere aanwijzingen, dat de therapie een snel gunstig effect heeft, zijn de snelle daling van de temperatuur en de verminderde neiging tot shock.

De aanbeveling voor meer doeltreffende combinaties van antibiotica bij de bestrijding van stafylokokkeninfecties is zeer waardevol; bij de behandeling van de door mij beschreven reeks patiënten werd gebruik gemaakt van literatuurgegevens uit de desbetreffende periode (1957-1958).

Ter aanvulling dient opgemerkt te worden, dat in mijn artikel geen poging werd gedaan om te verklaren hoe het komt, dat chemotherapie een bepaalde stafylokokkenstam gelegenheid geeft om zich in de dunne darm te vermeerderen. Het lijkt aannemelijk, dat het natuurlijke antagonisme van de darmflora tegen *Staphylococcus aureus* wordt uitgeschakeld door breed spectrum-antibiotica. Hier kan evenwel tegen ingebracht worden, dat binnen een etmaal een zeer heftig ziektebeeld kan ontstaan, hoewel de patiënt tevoren geen antibiotica heeft gebruikt of alleen antibiotica waarvan bekend is, dat een volledige uitschakeling van de gehele darmflora niet binnen 24 uur mogelijk is (FAIRLIE en KENDALL 1953). Bovendien merkte COOK c.s. (1957) op, dat de dunne darm de primaire zetel is van de afwijkingen, zodat een verstoring van de natuurlijke antibiosis de invasie van stafylokokken in de dunne-darmwand niet kan verklaren, aangezien daar geen uitgebreide darmflora is.

Het is mij gebleken, dat juist bacteriologen die in nauw contact met de kliniek staan en onder de indruk zijn van de ernst van het ziektebeeld, weinig bezwaar maken tegen de

door mij beschreven richtlijnen. Voorts acht ik een snellere bacteriologische bevestiging van de diagnose dan tot op heden mogelijk is, noodzakelijk. Tot dit besluit komt ook de Engelse bacteriologe NANCY HAYWARD (1959), die het vraagstuk van de stafylokokkendiarrée zeer uitvoerig behandelt in een lezenswaardig en goed gedocumenteerd hoofdstuk.

*Literatuur:* COOK, J. C., A. ELLIOT-SMITH, B. R. FRISBY en A. M. N. GARDNER (1957) *Brit. med. J.* I, 542. — DAWSON-EDWARDS, P. en D. M. MORRISSEY (1955) *Brit. J. Surg.* 42, 643. — FAIRLIE, C. W. en R. E. KENDALL (1953) *J. Amer. med. Ass.* 153, 90. — HAYWARD, N. J. en E. S. R. HUGHES (1959) *Surgery of the colon*, bl. 388. Livingstone, Edinburgh en Londen. — MENAKER, G. J. en F. VAN HAGEN *Surg. Gynec. Obstet.* 108, 409. — *New Engl. J. Med.* (1953) 249, 37. — PROHASKA, J. C. VAN, M. J. JACOBSON, C. T. BRAKE, TOH-LEONG TAN (1959) *Surg. Gynec. Obstet.*, 109, 73. — TERPLAN, K. (1953) *Gastroenterology*, 24, 476. — TOH-LEONG TAN, C. T. DRAKE, M. J. JACOBSON, J. C. VAN PROHASKA (1959) *Surg. Gynec. Obstet.* 108, 415. — TURNBULL, R. B. (1957) *J. Amer. med. Ass.* 164, 756. — WEBSTER, C. U. (1958) *Lancet* II, 1036. — WILKINSON, A. W. (1959) en TAYLOR (1959) *Recent advances in surgery*, bl. 162. Churchill Ltd., Londen.

Nijmegen, mei 1960

P. A. YKELENSTAM

## BERICHTEN BUITENLAND

### Duitsland

**Bijdrage tot de gerontologie.** — In deze rubriek vindt men onder Frankrijk een herinnering aan CHARCOT. Zij werd ontleend aan de onderhoudende voordracht, die de verleden jaar op 99-jarige leeftijd overleden Duitse neuroloog MAX NONNE enkele jaren voor zijn dood heeft gehouden. De volledige tekst, thans door de *Münchener medizinische Wochenschrift* (bl. 989) gepubliceerd, besluit met de woorden: „Ich wünsche Ihnen allen, dass Sie nicht 95 werden!”

**Betrekkelijk geringe belangstelling voor inenting tegen poliomyelitis.** — De bondsrepubliek is ten aanzien van de inenting tegen poliomyelitis „noch weit zurückgeblieben”. De kinderen van jaargang 1954 behaalden met een percentage van slechts 25 het hoogste cijfer. In Denemarken werden 60 pct van de gehele bevolking en 90 pct van de kinderen en halfvolwassenen volledig ingeënt. Bij de campagne in Engeland zijn 70 pct der kinderen jonger dan 15 jaar en 30 pct der 15- tot 20-jarigen betrokken. Ook België, Frankrijk, Italië, Noorwegen, Zwitserland en andere Europese landen besteden aan de inenting veel zorg (*Dtsch. med. Wschr.*, 1960, bl. 1085).

### Engeland

**Verplichte behandeling van tuberculose.** — De Public Health Act van 1936 maakt het mogelijk, een lijder aan tuberculose met behulp van de justitie onder behandeling te brengen. In de jongste tijd, nu de tuberculose sterk afneemt en de onwillige patiënt met positief sputum dus een toenemend gevaar betekent, wordt de belangstelling voor de wettelijke maatregel groter. De *Medical Officer* van 13 mei (bl. 281) bevat rapporten betreffende 7 patiënten die in de laatste twee jaar te Liverpool met medewerking van de magistraat onder geneeskundige behandeling en controle zijn gebracht. De uitkomsten vielen niet tegen; de lastigste patiënt liet zich tenslotte zelfs chirurgisch behandelen.

**„Spiritual Healers” in de ziekenhuizen.** — De *British medical Journal* van 7 mei (bl. 1417) wijst erop, dat reeds 235 „management committees” van ziekenhuizen bereid zijn gevonden „spiritual healers” ter behandeling van pa-