

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

THE ROYAL SOCIETY

BRUNO MENDEL TRAVELLING FELLOWSHIP

Applications are invited by the Council of the Royal Society for a BRUNO MENDEL TRAVELLING FELLOWSHIP tenable for a period not exceeding one year from 1 October 1966. This fellowship, which is awarded in rotation to British, Dutch and Israeli candidates, is to be offered in 1966 to a Dutch postgraduate candidate to enable him or her to carry out experimental medical research at a university, medical research centre or medical school in the United Kingdom or Israel. Candidates should not already be living in either the United Kingdom or Israel.

The value of the Fellowship will be between £ 1300 and £ 1800, depending upon the qualifications of the candidate and the place and length of time of the research proposed; the successful candidate will be expected to meet all necessary travelling expenses from the sum awarded. Applications may be considered from those who hold regular appointments and whose salary would be continued during a year's absence from duty, although this is not a condition of the award. The Royal Society will not be able to continue any contributions for superannuation benefits for which a successful candidate might be liable during his absence from regular employment.

The appointment will be subject to the regulations governing the Bruno Mendel Travelling Fellowship, copies of which will be available from the Royal Society. Applications, which must be submitted in English, should be made on forms to be obtained from the Executive Secretary, The Royal Society, Burlington House, Piccadilly, London, W.1., and should be received not later than 29 April 1966.

March 1966

Het is thans de tweede maal dat een Bruno Mendel Fellowship kan worden verleend en de eerste maal dat deze beurs voor een Nederlander ter beschikking staat. Deze beurs is ingesteld ter nagedachtenis aan Prof. MENDEL, hoogleraar in de farmacologie aan de Universiteit van Amsterdam van 1950 tot 1959.

Nadere inlichtingen kunnen verstrekken Prof. Dr. A. CHARLOTTE RUYS en Prof. Dr. E. C. SLATER, te Amsterdam.

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; deze behoudt zich het recht voor, de stukken te bekorten)

DE DIAGNOSE TOXOPLASMOSE

Naar aanleiding van het artikel van DE ROEVER-BONNET en HILLENBRINK (1966) is wellicht een aanvulling op de op bl. 381 vermelde gegevens omtrent een 59-jarige vrouw van belang. Deze patiënte is tien maanden na het acute begin van een meningo-encephalitis overleden. Zij heeft in totaal vier 10-daagse behandelingen met sulfadiazine en pyrimethamine (Daraprim) ondergaan. Na de eerste behandelingsperiode is de titer van de reactie van Sabin-Feldman gedaald van $1/2048$ tot $1/128$, terwijl intussen de complementbindingsreactie van negatief tot $1/2$ positief werd. In de loop der maanden steeg, ondanks de herhaalde behandelingen met sulfadiazine en pyrimethamine de titer van de sabin-feldmanreactie geleidelijk weer tot $1/2048$, terwijl deze in de laatste levensmaand opnieuw daalde tot $1/512$. De complementbindingsreactie bleef onveranderd $1/2$. Post mortem werden

slechts in de hersenen duidelijke afwijkingen gevonden, bestaande uit een uitgebreide necrotische encephalitis van de beide temporale kwabben met een ontstekingsreactie van de bijbehorende meninges. In de omgeving van de derde ventrikel werden pseudo-kysten gevonden, zowel solitair als in kleine groepjes. Hierdoor is het etiologische verband met toxoplasma bevestigd kunnen worden. Dit geval is elders (LADEE 1966) inclusief de histopathologie uitvoerig beschreven.

Inderdaad betreffen de in de literatuur beschreven gevallen van (meningo-)encephalitis toxoplasmotica vooral kinderen en jonge volwassenen.

Overigens meen ik, dat men ook vanuit de kliniek der neuropsychiatrie de auteurs geheel kan bijvallen met betrekking tot hun bevindingen, dat bij de reactie van Sabin-Feldman titers $< 1/512$ geen betekenis hebben. Wel is het van belang, vaker dan veelal geschiedt, aan de mogelijkheid van toxoplasmose te denken bij neuropsychiatrisch onduidelijke ziektebeelden, zoals o.a. bij langdurige neurasthene syndromen na een „griep”, vooral als deze gepaard gaan met depressie, apathie, angst (vooral angstaanvallen), myositisische en polyneuritisische verschijnselen, epileptische manifestaties, en voorts bij kinderen en adolescenten met regressieve gedragsveranderingen en dementeringsverschijnselen. Alleen in samenhang met het klinische ziektebeeld echter, heeft een duidelijke stijging van de titer een aanmerkelijke, zij het geen absolute diagnostische waarde. Ook een omslag van de complementbindingsreactie van negatief naar positief is van betekenis. Men moet deze serologische reacties enige malen om de twee weken gedurende minstens twee en liefst drie maanden herhalen.

Helaas zijn er in de literatuur een reeks gevallen beschreven van schizofreniform genoemde (chronische) psychosen, die op volstrekt onvoldoende gronden aan toxoplasmose zijn toegeschreven, waardoor thans wellicht weer een wat te geringe neiging bestaat om zelfs bij organische psycho-syndromen de toxoplasmose als oorzaak in de differentieel-diagnostische overwegingen te betrekken. Hoewel het huidige therapeutische arsenaal bepaald nog niet optimaal is, is dit toch zeker niet zonder belang bij een tijdige diagnose van verworven cerebrale toxoplasmose.

Literatuur: KRAMER, W. (1964) Toxoplasmose in de neurologie. *Ned. T. Geneesk.* **108**, 1338. — LADEE, G. A. (1966) Diagnostic problems in psychiatry with regard to acquired toxoplasmosis. *Psychiat. Neurol. Neurochir.* **69**, in druk. — ROEVER-BONNET, H. DE en H. C. HILLENBRINK (1966) De diagnose toxoplasmose. *Ned. T. Geneesk.* **110**, 378.

Rotterdam, 22 februari 1966

G. A. LADEE

In het artikel van DE ROEVER-BONNET en HILLENBRINK (1966) over toxoplasmose staat vermeld, dat zeer veel titerstijgingen van de reactie van Sabin-Feldman specifiek zijn. Het is niet duidelijk, waarop deze uitspraak berust.

De schrijvers vonden, dat bij 10 patiënten met appendicitis, twee patiënten met lymphadenitis mesenterica en één patiënte met meningitis serosa bij wie tweemaal bloed was afgenomen, de titer van het tweede serum 4 maal hoger was dan die van het eerste serum. Zij vermelden niet of verschillende serummonsters van één patiënt steeds tijdens één proef werden onderzocht. Ook ontbreken gegevens over de mate van reproduceerbaarheid van de reactie van Sabin-Feldman in het laboratorium, waarin het onderzoek werd verricht, met name voor sera met lage titers. De reactie van Sabin-Feldman is moeilijker te standaardiseren dan de complementbindingsreactie. De schrijvers wijzen zelf op de betekenis van variaties in activiteit van het „activatorserum”.

Men neemt in het algemeen aan, dat een viervoudige titerstijging van complementbindende antistoffen in sera van een patiënt, die tijdens één proef onderzocht zijn, significant is. Het is echter niet zonder meer geoorloofd dit criterium toe te passen bij de reactie van Sabin-Feldman.

Ook al zou men mogen aannemen, dat de gevonden viervoudige titerstijgingen significant zijn, dan nog blijft de vraag, op grond van welke argumenten ze specifiek mogen worden genoemd. Uit het proefschrift van MAS BAKAL (1960) is gebleken, dat de reactie van Sabin-Feldman moet worden beschouwd als een voor de toxoplasma-parasiet specifieke reactie. Ook door de schrijvers van het artikel wordt deze conclusie van MAS BAKAL aangehaald. Uit hun onderzoek blijkt niet, dat een recente infectie met *Toxoplasma* of een reactivering van een latente infectie is uitgesloten als oorzaak van een stijging van de antistoftiter. Om deze redenen lijkt het ons niet geoorloofd te concluderen dat „zeer veel titerstijgingen specifiek zijn”. Door het artikel wordt de naar onze mening verkeerde indruk gewekt, dat aan de specificiteit van uitkomsten van het onderzoek op toxoplasmose door middel van de reactie van Sabin-Feldman moet worden getwijfeld.

Literatuur: DE ROEVER-BONNET, H. en H. C. HILLENBRINK (1966) *Ned. T. Geneesk.* **110**, 378. — MAS BAKAL, P. (1960) Proefschrift Leiden.

Nijmegen, 21 februari 1966

J. VAN DER VEEN
M. C. J. VAN NUNEN

Wanneer men het heeft over verandering van titer van serologische reacties op toxoplasma bij één persoon, dan spreekt het o.i. vanzelf, dat men de serummonsters in één en dezelfde proef heeft onderzocht; d.w.z. met hetzelfde peritoneale vocht, met dezelfde activator, met dezelfde controle-sera (wij gebruiken altijd 3 met titers van 1/16, 1/64 en $\geq 1/1024$) en door dezelfde persoon uitgevoerd. Omdat wij dit vanzelfsprekend vonden, hebben wij dit niet apart vermeld.

De reproduceerbaarheid van de reactie van Sabin-Feldman is een zeer ingewikkelde zaak, waarover VAN SOESTBERGEN een heel proefschrift heeft geschreven. Wij zouden hierover nog het volgende willen opmerken:

Op gezette tijden zendt collega BEKKER van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid een aantal sera aan alle laboratoria, waar veel serologische reacties op toxoplasma worden verricht. Deze sera worden dan in de verschillende laboratoria getitreerd, en de resultaten worden met elkaar vergeleken. Dit is voor ons allen steeds een goede controle op onze techniek. Het is hierbij steeds gebleken, dat hoewel de hoogte van de titers in de verschillende laboratoria nooit dezelfde is, toch de uitkomsten met elkaar vergelijkbaar zijn, ook wat betreft de lage titers. Hetzelfde geldt voor de complementbindingsreactie. Ook van deze reactie is in de verschillende laboratoria de titer niet dezelfde.

Wanneer VAN DER VEEN en VAN NUNEN over titerstijgingen zeggen: „Het is echter niet zonder meer geoorloofd dit criterium toe te passen bij de reactie van Sabin-Feldman”, dan betogen zij precies wat ook wij hebben willen zeggen. Wanneer wij schrijven, dat de vier-voudige titerstijgingen in sommige gevallen niet specifiek zijn, dan bedoelen wij hiermee, dat op grond van deze stijging niet steeds mag worden geconcludeerd, dat de ziekte, waaraan de patiënt op dat moment lijdt, veroorzaakt wordt door een toxoplasma-infectie. De uitspraak „Iedere titerstijging (mits minstens viervoudig) is bewijzend voor een actief proces” is o.i. onjuist. En het is het ziektebeeld dat dan een aanwijzing moet geven of er een actief proces is of niet.

Zo zal een titerstijging van 1/16 naar 1/64 bij een patiënt met appendicitis niet bewijzen, dat de appendicitis veroorzaakt wordt door een toxoplasma-infectie. Maar bij onze patiënte met meningo-encephalitis, bij wie de titer steeg van 1/256 naar 1/2048, die bovendien nog een myositis kreeg, zal men wel degelijk rekening houden met de mogelijkheid, dat haar encephalitis door een toxoplasma-infectie werd veroorzaakt. Uit het ingezonden stuk van Prof. LADEE kan men lezen, dat achteraf is gebleken, dat dit inderdaad het geval was. Vindt men echter na een titerstijging weer een snelle daling van de titer zoals bij onze patiënt met meningitis serosa dan is dit o.i. een aanwijzing, dat de aandoening van de patiënt niet op een toxoplasma-infectie berust, omdat men bij gevallen van echte acute toxoplasmose niet ziet, dat de titer zonder behandeling, zoals in dit geval, weer snel daalt.

Natuurlijk is in deze gevallen een reactivatie van een oud proces nooit helemaal uit te sluiten (zoals ook op bl. 381 van ons artikel wordt gezegd), maar te bewijzen is dit ook bijna nooit. Bovendien zal de reactivatie dan meestal het gevolg zijn van een andere aandoening waaraan de patiënt lijdt, en die niet berust op een recente toxoplasma-infectie. Theoretisch zal men in deze gevallen zelfs ook rekening moeten houden met een reïnfectie, die meestal al evenmin te bewijzen zal zijn.

Het spijt ons, dat wij ons misschien niet duidelijk genoeg hebben uitgedrukt met betrekking tot de specificiteit van de reactie. Ook wij zijn van mening, dat de reactie van Sabin-Feldman een voor de parasiet specifieke reactie is. Wanneer wij spreken van „aspecifieke titerstijging” dan wordt daarmee bedoeld, dat de *stijging* van de titer specifiek is, niet dat de reactie specifiek zou zijn.

Literatuur: SOESTBERGEN A. A. VAN (1956) Proefschrift, Leiden.

Amsterdam, 1 maart 1966

H. DE ROEVER-BONNET
H. C. HILLENBRINK

Naar aanleiding van het artikel van de collegae H. DE ROEVER-BONNET en H. C. HILLENBRINK menen wij een aanvullende opmerking te moeten maken.

Ten einde te bevorderen dat de uitkomsten van serologische reacties, verricht in verschillende laboratoria, met elkaar zijn te vergelijken, wordt door onderlinge samenwerking getracht dit onderzoek te standaardiseren en, bijvoorbeeld bij serodiagnostiek van syfilis, met succes.

Voor wat betreft het serologische toxoplasmose-onderzoek is in de laatste jaren een samenwerking tot stand gekomen van de laboratoria in Nederland die zich hiermede bezighouden. Een aantal malen werden enkele uitgezochte sera door deze laboratoria onderzocht en de uitslagen werden onderling vergeleken en besproken.

De uitslagen van deze vergelijkende onderzoeken verricht in het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht; het Laboratorium voor Medische Microbiologie der Rijksuniversiteit te Leiden; de Afdeling Gezondheidsleer van de R.K. Universiteit te Nijmegen en het Instituut voor Tropische Hygiëne en Geographische Pathologie te Amsterdam, betreffende de reactie van Sabin-Feldman uitgevoerd met mensensera, worden weergegeven in bijgaande tabel.

Hieruit blijkt dat zelfs bij een zo gecompliceerde en kwetsbare reactie als die van Sabin-Feldman, de in de verschillende laboratoria verkregen titers zeer goed met elkaar overeenstemmen (verschillen van één verdunning zijn van geen betekenis).

Wel is het opmerkelijk dat de titers verkregen in het Instituut voor Tropische Hygiëne te Amsterdam in het