

FEUILLETONS

WEERSTAND TEGEN RESPIRATORE INFECTIES (VERSLAG VAN DE SECOND INTERNATIONAL CONFERENCE ON AEROBIOLOGY TE CHICAGO)

De weerstand van de luchtwegen tegen infecties wordt in het algemeen toegeschreven aan:

1. De trilhaarbeweging en de daarmee gepaard gaande mechanische afvoer van de slijmlaag.
2. Bactericide factoren in mucus (o.a. het enzym lysozym, dat bacterie-celwanden aantast).
3. De fagocytose door in de slijmlaag doorgedrongen cellen (long-macrofagen).

De trilhaarbeweging in de neus is naar achteren gericht; het getransporteerde neusslijm wordt doorgeslikt. In bronchi en trachea voert de trilhaarbeweging het slijm naar boven af. Op de stembanden komen geen trilharen voor. Hier moet het slijm langs de smalle strook tussen de arytenoïdeae worden afgevoerd.

In de neus wordt de luchtstroom tussen conchae en septum langs een smal bochtig pad geleid, zodat mede door plaatselijke turbulentie de meeste deeltjes, groter dan 4μ , op de slijmlaag worden gedeponerd. Bovendien wordt op deze weg de temperatuur van de lucht bij die van het lichaam aangepast, terwijl de relatieve vochtigheid wordt verhoogd. PROCTOR (Johns Hopkins University, Baltimore) deed aan een neusafgietsel nauwkeurige metingen over de snelheid en de richtingsverandering van de luchtstroom. Bij inspiratie gaat de luchtstroom aan het trilhaarloze reukepitheel grotendeels voorbij, zodat het reukepitheel vooral (bij volgende expiratie) aan reeds gedeeltelijk gereinigde lucht wordt blootgesteld. Na inademing van met ^{131}J gemerkte partikels werd bij de mens de achterblijvende activiteit met een „scanner” bepaald. Na 15-30 minuten waren bij normale personen de actieve deeltjes naar de keel afgevoerd, behalve uit de gebieden zonder cilia. Bij pancreasfibrose bleek deze afvoer vertraagd te zijn.

DALHAMM (Nationaal Instituut voor Gezondheidszorg te Stockholm) stelde vast, dat bij geëxplanteerde rattetrachea de trilhaarbeweging zeer gevoelig is voor de relatieve vochtigheid. Door directe microscopische waarneming bij ratten waarbij tracheotomie was verricht, kon hij de trilhaarbeweging urenlang volgen. Door filmopnamen bleek, dat de trilharen meer dan duizend slagen per minuut uitvoeren. Lage concentraties NH_2 - en SO_2 -gas verlangzaamden de trilhaar-slag of onderdrukten de beweging geheel.

KASS (City Hospital, Boston) infecteerde muizen per aërosol met verschillende bacteriën en bepaalde de snelheid waarmee de (o.a. met isotopen gemerkte) bacteriën uit de bronchusboom verdwijnen. Het aantal levende organismen nam aanzienlijk sneller af dan de ^{32}P -activiteit, zodat er behalve de mechanische eliminatie (met slijmstroom en door resorptie) bactericide mechanismen moeten bestaan. Hypoxie, alcohol en acidose verminderen de werkzaamheid van de bactericide mechanismen. Influenzavirus vertraagt de eliminatie (althans bij de cavia, niet bij de rat). De eliminatie van verschillende bacteriesoorten varieert sterk. Proteus-bacteriën worden slechter geëlimineerd dan stafylokokken.

EHRlich (ITT Research Institute Chicago) bestudeerde bij muizen de invloed van lage concentraties NO_2 -gas in lucht op de weerstand tegen respiratore infecties met *Klebsiella pneumoniae*. In concentraties van 1 à 25 ppm is NO_2 niet toxisch. Bij concentraties boven 3 ppm nam de sterfte onder de geïnfecteerde muizen echter sterk toe als de dieren enkele uren voor of kort na de infectie aan NO_2 werden blootgesteld. Indien NO_2 24 uur voor de infectie wordt toegediend, heeft

het geen invloed meer. Door beschadiging van het bactericide mechanisme belet NO_2 -toediening de initiële bacterie-eliminatie die bij controledieren steeds gevonden wordt. Hamsters zijn ongevoeliger.

Volgens COFFIN (U.S. Public Health Service Cincinnati) heeft ozon (vanaf 0,01 ppm) en CO (vanaf 25 ppm) een soortgelijk effect op de weerstand van muizen tegen aërosol-infecties met streptokokken van groep C.

Bij respiratore besmettingen blijven grove partikels voor een groot deel in de neus achter; kleinere deeltjes dringen veelal tot de bronchusboom door. Daarom vergeleek COUCH (National Institute of Health, Bethesda) de infecteerbaarheid van vrijwilligers door middel van installatie in de neus met die door inhalatie van aërosolen met kleine ($<3 \mu$) druppelkernen. Voor coxsackie-virus A 21 en voor een rhinovirus bleek de ID_{50} , per aërosol (de dosis die 50 pct van de proefpersonen infecteerde) veel groter dan bij installatie in de neus. Het neusslijmvlies is hier dus gevoeliger. Na aërosol-infectie ontstonden echter meer infecties van de lagere luchtwegen. Bij adenovirus 4 bleek de ID_{50} bij aërosol-infectie integendeel kleiner te zijn. Bij met coxsackie-virus geïnfecteerde vrijwilligers kon het virus niet in de ademlucht maar wel in de bij hoesten en niezen uitgestoten lucht worden teruggevonden. De hoeveelheden uitgestoten virus bleken samen te hangen met de concentratie van het virus in neus en bronchiaal secreet. In de vertrekken waar de vrijwilligers woonden, werd het virus in de lucht teruggevonden in hoeveelheden die van de hoest- en niesfrequentie en van de virusconcentratie in de secreten afhingen.

GERONE (Army biological Laboratory Detrick) toonde aan, dat met coxsackie A 21 besmette vrijwilligers gezonde contactpersonen langs de luchtweg volgens dezelfde principes besmetten.

HORMICK (University of Maryland, Baltimore) vaccineerde 253 vrijwilligers met een verzwakt tularemie-vaccin door middel van een aërosol. Bij toediening van 10^4 bacteriën ontstond een lichte respiratore infectie zonder algemene verschijnselen. Bij hogere dosis ontstond een matige griep. Na 14 dagen hadden 97 pct van de geïmmuniseerden antistoffen in het bloed en in lagere titers ook in het neussecreet. Aërosol-infectie met virulente tularemie-bacteriën bij 102 vrijwilligers leerde, dat het vaccin na zes maanden nog volledige bescherming gaf.

Vele andere belangwekkende mededelingen over de techniek van aërosolisatie en luchtmonsteronderzoek, over het mechanisme van de afsterving van virus en bacteriën in lucht, over de invloed van luchtinfectie bij ziekenhuisinfecties met stafylokokken en over de aërosol-immunisatie van proefdieren met verzwakte virussen (gelekoorts, Venezuela equine encephalitis) en zelfs antigenen (tetanus-toxoid) van verschillende aard laat ik hier achterwege.

Utrecht, april 1966

K. C. WINKLER

INGEZONDEN

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

DE FACTOR LUCHTVERONTREINIGING IN HET ROKEN-LONGKANKERVRAAGSTUK

De klinische les van collega DROGENDIJK (1966) verschaft m.i. gereede aanleiding tot enkele opmerkingen. Deze les is kennelijk een onderdeel van een aantal lessen over het roken-longkankervraagstuk; doordat slechts deze éne les gepubliceerd wordt, ontstaat nu de mogelijkheid dat de factor luchtverontreiniging een wat overwaardige betekenis gaat

krijgen. Indien men over de betekenis van luchtverontreiniging wil schrijven, en aanbevelingen wil doen voor preventieve maatregelen, moet toch ook de relatieve betekenis naar voren gebracht worden. Het zou daarom nuttig geweest zijn indien collega DROGENDIJK gepoogd had, stelselmatig de multicondionele genese naar de relatieve betekenis van de voornaamste condities te analyseren.

De auteur stelt dat luchtverontreiniging een 2 à 4 maal hogere longkankersterfte teweegbrengt, en dat de combinatie van luchtverontreiniging met (sigaretten-)roken bij mannen bevorderend werkt. Indien wij nu terwille van de discussie dit als vaststaand aannemen (wat overigens nog lang niet zeker is), dan blijkt bv. uit tabel V dat niet-sigarettenroken-mét-luchtverontreiniging 16 longkankersterftegevallen oplevert, tegen zwaar sigarettenroken-mét-luchtverontreiniging 537, een oversterfte dus door het sigaretten-roken van ruim 500 gevallen; indien de factor luchtverontreiniging niet aanwezig geweest was, zou dit een winst van 250 levenden opgeleverd hebben. Nu zegt collega DROGENDIJK: „De resultaten (van anti-rookcampagnes) zowel in binnen- als buitenland zijn niet erg bemoedigend, en zelfs slecht te noemen . . . De vraag rijst derhalve of men daarom niet beter zou doen in het kader van de bestrijding van longkanker meer geld te besteden aan de bestrijding van luchtverontreiniging”. Het geld moet ergens vandaan komen, het advies suggereert dus verminderde inzet voor de anti-rookcampagne. Nu wordt hier toch wel aan een centraal probleem van de milieuhygiëne voorbijgegaan. Het effect van de anti-rookcampagne moge dan vrij slecht zijn, dit komt niet omdat het aangeprezen middel: niet-roken, of overschakelen op pijp of sigaar, ondeugdelijk is. Indien de individuen uit een bevolking echter zelf niet verkiezen hun persoonlijk risico te verminderen (risicofactor volgens tabel V 50 à 60 voor zware sigarettenrokers), waarom dan nu de „last” op de gemeenschapsvoorzieningen afgewenteld, die hoogstens tot een vermindering met een factor 2 à 4 zouden kunnen bijdragen? Mijns inziens worden te gemakkelijk bij de roep om gemeenschapsvoorzieningen de persoonlijke inbreng en verantwoordelijkheid van de leden van deze gemeenschap verwaarloosd. Met het voorgaande wil ik niet suggereren dat er geen bestrijding van luchtverontreiniging nodig is, ook al om vele andere redenen dan het longkankervraagstuk, maar de persoonlijke inzet van het individu zelf moet primair zijn.

Overigens wordt de relatieve betekenis van roken tegenover luchtverontreiniging niet voldoende naar de eigenlijke waarde van de deelfactoren bekeken, indien alleen het risico voor longkanker als criterium genomen wordt. Het wordt toch wel door zeer vele onderzoekers en autoriteiten redelijk bevestigd dat het roken van sigaretten van veel groter belang is voor de sterfte aan cardiovasculaire aandoeningen dan voor die aan longkanker. Hier wordt de luchtverontreiniging nog niet als relevante factor naar voren gebracht. De campagne tegen het sigaretten-roken is dan ook niet alleen gericht op het voorkómen van longkanker, maar van de algemene sterfte.

Tenslotte nog een paar detailopmerkingen. Indien in Nederland het verschil in sigaretten- en shagverbruik tussen platteland en stad 60 pct is, en het verschil in sterfte aan longkanker 140 pct, dan kan hieruit niet „afgeleid worden, dat er minstens nog één of méer factoren in het spel moeten zijn geweest, om het onderscheid tussen stad en platteland te verklaren”. Dit zou alleen maar opgaan indien er een lineaire relatie was tussen dit tabaksverbruik (op hoeveel manieren kan men het roken niet kwantificeren?) en de longkankersterfte. Lineaire dosis-werkingscurven komen echter nauwelijks voor.

Ook het feit dat in Liverpool 8 à 11 maal zo veel benzopyreen in de buitenlucht voorkwam als op het platteland, met dezelfde longkankersterfteverhouding, lijkt te „mooi” en dus te „toevallig” om dit gegeven zonder vergelijkbare gegevens van elders als punt van een dosis-werkingscurve te mogen aanvaarden.

Literatuur: DROGENDIJK, A. C. (1966). *Ned. T. Geneesk.* 110, 873.

Amsterdam, 12 mei 1966

R. L. ZIELHUIS

Het verwijt, dat collega ZIELHUIS mij in het begin van zijn ingezonden stuk maakt, lijkt mij niet geheel billijk. In mijn klinische les gaat het immers om de factor luchtverontreiniging in het roken-longkankervraagstuk, als tegenhanger van de vorige klinische les, waarin de factor van het roken van sigaretten in dit vraagstuk centraal werd gesteld. Om die reden kan, uitgaande van het door iedereen aanvaarde feit dat ook longkanker multicondioneel bepaald is, volstaan worden met erop te wijzen, dat onder de milieufactoren in meer algemene zin er twee zó belangrijk zijn, dat ze een nader onderzoek waard zijn. Bovendien heb ik nog eens extra vermeld, dat de factor roken in een vorige klinische les uitvoerig was behandeld.

Met collega ZIELHUIS ben ik het volkomen eens dat in de preventie van longkanker de persoonlijke inzet van het individu van bijzonder grote waarde is. In het slot van mijn eerste klinische les over het longkankervraagstuk heb ik hier nog op gewezen. Indien men echter stelt, dat in het kader van de preventie van longkanker meer geld besteed moet worden aan de bestrijding van de luchtverontreiniging, dan mag dit beslist niet vereenzelvigd worden met het afwentelen van de „last” op de gemeenschapsvoorzieningen. Immers bestrijding van de luchtverontreiniging is voor het grootste gedeelte een typische overheidsaangelegenheid, om de eenvoudige reden dat het individu zelf hier weinig of niets aan kan doen.

Niemand, ook ondergetekende niet, heeft beweerd dat de schadelijkheid van het roken van sigaretten beperkt blijft tot het verhogen van het longkankerrisico. Het is evenwel zeer de vraag of het roken van sigaretten inderdaad van veel groter belang is voor de sterfte aan cardiovasculaire aandoeningen dan voor die aan longkanker. Het is toch een algemeen aanvaard feit dat deze ziekten een aantal oorzaken hebben, ten dele bekend, ten dele onbekend. Onder de bekende oorzaken neemt het roken wel een belangrijke plaats in, maar dit verband is veel minder stringent dan bij longkanker. Uit de literatuur blijkt nl. dat genoemd verband voornamelijk betrekking heeft op coronaria-aandoeningen en bovendien alleen geldt gedurende de eerste helft van de middelbare leeftijd (tot 55 jaar). „There is no consistent difference between non-smokers, light and heavier smokers in the older men” (55 jaar en ouder), aldus het Report of The Royal College of Physicians of London. Ook is in dit verband vermeldenswaard de conclusie, waartoe de 9 leden van het „Koninklijk Genootschap van Londense Artsen” in 1962 kwamen: „Cigarette smoking is a *cause* of lung cancer and bronchitis and *probably* contributes to the development of coronary heart disease and various other less common diseases”; (cursivering van mij).

Wat ten slotte de detailopmerking aangaat, moge ik verwijzen naar mijn antwoord op het ingezonden stuk van collega VAN-ROOTSELAAR (bl. 1113). Hierbij moge nog eens onderstreept worden, dat vele onderzoekers en autoriteiten het min of meer lineaire verband tussen tabaksverbruik en longkankersterfte bewezen achten.

Literatuur: Smoking and health (1962) Report of the Royal College of Physicians of London. Pitman Medical Publishing Co. Ltd., Londen.

Amsterdam, 26 mei 1966

A. C. DROGENDIJK

Het is jammer, dat de Heer DROGENDIJK in zijn klinische les zo vaag blijft over de plaats, die het roken inneemt bij het longkankervraagstuk. Hij legt de nadruk op de schade van het inademen van verontreinigde lucht. De voor-de-hand liggende gevolgtrekking zou zijn: inhaleren bij roken is gevaarlijk, want de dan ingeademde lucht is maximaal verontreinigd. Hij trekt deze conclusie niet. In zijn betoog krijgt de sigaret weer de schuld. Fout. De schuld ligt bij de mens, die het inhaleren niet nalaat. Bij het roken van sigaren wordt zelden, bij dat van een pijp vrijwel nooit geïnhaleerd. Vandaar dat onze kettingrokende voorouders geen longklachten kregen en geen afwijkingen aan de intima van de bloedvaten (de ziekte van Bürger is daarvoor berucht). Toch dampten zij met elkaar in bedompte ruimten met hun lange pijpen, zonder merkbaar kwaad. Met de opmars van de sigaret omstreeks 1915, die ik als 5e-jaars student meemaakte, begon het inhaleren. Twintig tot dertig jaar later kwamen de longcarcinomen. Mijn mening over de bijzondere schadelijkheid van het inhaleren wordt hoe langer hoe meer aanvaard. In Amerika bestaan al verenigingen van „puffers“!

Tracht de mensen zelfbeheersing te leren en zeg hun duidelijk wát gevaarlijk is. Wees eerlijk. De leek aanvaardt wat hem logisch wordt voorgeschoteld en aanvaardt dus niet de schadelijkheid van de sigaret als zodanig. Hij zegt zeer logisch: sigaret, sigaar, pijp: 't is in wezen alles hetzelfde. En hij heeft gelijk. Léer hem de schade begrijpen, die inhaleren geeft. Misschien kan men op den duur succes hebben.

Literatuur: DROGENDIJK, A. C. (1966) Ned. T. Geneesk. 110, 873. — ROEGHOLT, M. N. (1960) Ned. T. Geneesk. 104, 2113.

Baarn, 18 mei 1966

M. N. ROEGHOLT

Met collega ROEGHOLT kan ik instemmen, dat de gevolgen van de luchtverontreiniging gemakkelijk te verklaren zijn uit het feit, dat déze verontreinigde lucht altijd wordt „geïnhaleerd“. Indien het nu zo zou zijn, dat sigarettenrokers die niet inhaleren geen verhoogde kans op longkanker hebben, zou — bij wijze van spreken — de zaak rond zijn.

Dit is echter niet het geval. Wel is de sterfte aan longkanker onder degenen die inhaleren groter dan onder hen die dit niet doen, maar laatstgenoemden lopen nog altijd een veel grotere kans longkanker te krijgen dan de niet-sigarettenrokers. Onderstaande tabel, gebaseerd op de onderzoeken van SCHWARTZ en DENOIX in Frankrijk, ontleend aan KORTEWEG (1958) geeft hierin een duidelijk inzicht.

KANSEN OP LONGKANKER BIJ UITSLUITEND SIGARETTEN ROKENDE MANNEN, IN VERBAND MET AANTAL DAGELIJKS GEROOKTE SIGARETTEN EN MET AL DAN NIET INHALEREN. DEZE KANS WERD DAARBIJ BIJ NIET-ROKERS GELIJK AAN 1 GESTELD

Inhaleren?	Aantal dagelijks gerookte sigaretten			
	1-9	10-19	20-29	30—
Neen	5,2	13,0	23,0	33,0
Ja	13,0	20,3	35,2	39,7

Intussen blijft het een hoogst merkwaardig en nog steeds niet afdoend verklaard feit, dat het roken van sigaren of pijptabak, in tegenstelling tot het roken van sigaretten, de kans op longkanker niet of slechts weinig verhoogt.

Literatuur: KORTEWEG, R. (1958) Huisarts, roken en de preventie van longkanker. Versl. Volksgezondh. bl. 805.

Amsterdam, 26 mei 1966

A. C. DROGENDIJK

Tegenover de klinische lessen van de sociaal-geneeskundige Prof. Dr. A. C. DROGENDIJK is te plaatsen de verhandeling van wijlen Dr. R. KORTEWEG (1958) over „Huisarts, roken en de preventie van longkanker“. Deze verhandeling bood de huisarts zodanig inzicht, dat hij kon afrekenen met opvattingen zoals deze zijn weergegeven door Prof. DROGENDIJK.

In de tweede les van Prof. DROGENDIJK (1966) treft mij, dat de conclusie die uit het onderzoek van BUREMA e.a. (1965) wordt getrokken, tegengesteld is aan die van de onderzoekers zelf, namelijk dat luchtverontreiniging hoogstens een ondersgeschikte rol speelt in de pathogenese van longkanker. Dit neemt niet weg, dat het een kwalijke zaak is, dat men door derden longkanker kan krijgen; men bekijke eens de figuur in de tweede les, die gaat over de longkankersterfte in Liverpool (hoe zit het hier met de nieuwe theorie van OPPERS?).

Met alle opvattingen rekening houdend, kan men zeggen: indien U wilt roken, doe het dan niet in een beperkte ruimte, maar buiten; zoals bekend is, vertoeven stedelingen — en van hen zeker de rokers — de gehele dag binnenshuis, in een door tabaksrook verontreinigde atmosfeer.

Literatuur: BUREMA, L., K. BIERSTEKER, M. J. W. DE GROOT en CH. A. G. NASS (1965) Ned. T. Geneesk. 109, 257. — DROGENDIJK, A. C. (1964) Ned. T. Geneesk. 108, 2481; (1966) Ned. T. Geneesk. 110, 873. — KORTEWEG, R. (1958) Versl. Volksgezondh. Nrs. 8/9, bl. 805.

Steenderen, 18 mei 1966

F. C. HAGE

Als antwoord op het ingezonden stuk van collega HAGE moge het volgende dienen.

De opzet van de verhandeling van KORTEWEG was wel iets anders dan collega HAGE suggereert. Zelf schrijft de auteur hieromtrent: „De bedoeling daarvan is, de Nederlandse arts in staat te stellen, zich op gemakkelijke wijze voldoende kennis te verwerven aangaande het verband tussen roken en longkanker, en inzicht te krijgen in de ernst van dit probleem“. Wat nu de ernst van het probleem aangaat, kwam hij tenslotte tot de conclusie, dat roken geacht moet worden veruit de belangrijkste oorzaak van longkanker te zijn.

KORTEWEG was echter een wijs man. Hij vroeg zich dan ook terecht af of er mogelijk nog andere causale factoren in het spel konden zijn. Met uitzondering van „atmosferische bezoedeling“ vond hij deze niet. Vandaar zijn voorzichtig gestelde eindconclusie: „Wij moeten dus constateren dat tot nu toe niets gevonden is dat *waarschijnlijk* zou kunnen maken — maar ook hier weer: nooit zou kunnen *bewijzen* — dat een andere factor dan roken de aangaande de longkanker bekende feiten beter dan het roken kan verklaren“. (Cursive-ring van KORTEWEG).

Overigens is het zonder meer duidelijk dat men de waarde van de factor luchtverontreiniging niet aan de hand van één publikatie uit het jaar 1958 kan beoordelen en afdoen.

Het tweede gedeelte van het ingezonden stuk van collega HAGE is al evenmin juist. Nergens heb ik beweerd dat de factor luchtverontreiniging op zich zelf genomen een „boven-geschikte“ betekenis heeft ten aanzien van de factor roken. Wel heb ik trachten aan te tonen dat de urbanisatiegraad een zeer duidelijke invloed heeft op de longkankersterfte, en dat het onderzoek van BUREMA e.a. (1965) dit nog eens opnieuw bevestigd heeft. Wat de factor luchtverontreiniging echter zo belangrijk doet zijn is het effect van de cumulatie, alsmede zeer in het bijzonder de omstandigheid dat het publiek het roken van sigaretten niet kan of niet wil laten. Het is dan ook om deze redenen dat ik erop aangedrongen heb meer geld te besteden aan de bestrijding van de luchtverontreiniging.

Amsterdam, 3 juni 1966

A. C. DROGENDIJK