

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

De moleculair-biologische werking van een aantal antibiotica

De opmerking over de werking van penicillines op Gram-negatieve bacteriën aan het einde van punt 3 in het boeiende Caput Selectum van MICHEL (1972) geeft aanleiding tot de volgende mededeling.

De schrijver noemt de combinatie van sulfonamiden met trimethoprim als voorbeeld van onderlinge versterking van de werking bij antibacteriële stoffen waarvan de aangrijpingspunten dicht bij elkaar liggen in het biochemische systeem van de bacteriën. Ook voor andere onderdelen van dit systeem zijn dergelijke voorbeelden te vinden. Zo ziet men ten opzichte van de eiwitsynthese dit verschijnsel bij combinaties van makroliden (bv. erytromycine, lincomycine) en tetracyclines (OSKAM en BOS 1966). Wat remmers van de celwandsynthese betreft, vraagt vooral de combinatie van de penicillines ampicilline (gevoelig voor penicillinase, relatief breed spectrum) en cloxacilline (niet gevoelig voor penicillinase, smal spectrum) de aandacht.

In het algemeen werken combinaties van penicillines additief: het antibiotische effect van een combinatie is gelijk aan de som van de effecten van elk der componenten afzonderlijk. Een kwantitatieve uitdrukking hiervoor luidt: de interferentie-index (I) = 1. Aldus betekent I > 1 potentiëring en I < 1 antagonisme (OSKAM 1959). Het additieve karakter van de meeste combinaties van penicillines wettigt de veronderstelling, dat deze stoffen in de celwandsynthese hetzelfde aangrijpingspunt hebben (zie figuur 5 in het artikel van MICHEL).

Toch is dit laatste, althans wat Gram-negatieve bacteriën betreft, niet altijd het geval. BORNSIDE (1968) heeft er de aandacht op gevestigd dat de combinatie ampicilline-cloxacilline een sterk potentiëringseffect vertoont, speciaal t.o.v. *Proteus morgani*. Gebruik makend van de vroeger ontwikkelde techniek hebben wij dit nagegaan voor een aantal Enterobacteriaceastammen, waaronder *Proteus mirabilis* en *Proteus vulgaris* en, in het bijzonder, 5 stammen van *Proteus morgani*. Behalve de twee penicillines is ook cefaloridine bij dit onderzoek betrokken als belangrijkste vertegenwoordiger van de cefalosporinegroep. Uit de uitkomsten, weergegeven in de tabel, blijkt dat de combinaties ampicilline-cloxacilline en cefalosporine-cloxacilline speciaal ten opzichte van *Proteus morgani* een sterke potentiëring vertonen. De uitkomsten voor *Proteus morgani* verschillen daarbij stuk voor stuk significant van die voor de andere bacteriën. De gelijkwaardigheid van ampicilline en cefalosporine in dit opzicht is in overeenstemming met de mening van BORNSIDE, dat de vorming van penicillinase hierbij geen rol speelt. Voor de

combinatie ampicilline-cefalosporine geldt misschien het tegendeel.

Voor moleculair-microbiologen zou het interessant kunnen zijn, dit bijzondere gedrag van *Proteus morgani* nader te bestuderen.

Literatuur: BORNSIDE, G. H. (1968) Synergistic antibacterial activity of ampicillin-cloxacillin mixtures against *Proteus morgani*. *Appl. Microbiol.* 16, 1507. — MICHEL, M. F. (1972) De moleculair-biologische werking van een aantal antibiotica. *Ned. T. Geneesk.* 116, 149. — OSKAM, H. J. (1959) *Combinatieantibiogrammen*. Proefschrift Utrecht. — OSKAM, H. J. en M. BOS (1966) Lincomycine, een nieuw antibioticum; vergelijking met erytromycine in enige combinatieantibiogrammen. *Ned. T. Geneesk.* 110, 1138.

Bilthoven, april 1972

H. J. OSKAM
W. SCHOTEL

Carcinoom van de vagina bij meisjes van wie de moeder gedurende de zwangerschap synthetische oestrogenen gebruikte

Het referaat van collega HART (1972) over carcinoom van de vagina bij meisjes van wie de moeder gedurende de zwangerschap synthetische oestrogenen gebruikte, eindigt met een opwekking om ook in Nederland in deze richting onderzoek te doen.

De Centrale Kanker Registratie beschikt over nagenoeg volledige registratie-cijfers uit de provincie Friesland en de steden Den Haag en Rotterdam over de periode 1960-1969. In dit studiemateriaal komt slechts 1 jeugdige (8-jarige) patiënte met vagina-carcinoom voor. Gegevens over hormoongebruik van de moeder tijdens de zwangerschap waren niet meer te achterhalen.

Ofschoon de „population at risk” voor een studie zoals door collega HART bepleit, niet bekend is, lijkt het er toch op, dat wij in bovengenoemde gebieden geen epidemische verheffing van dit carcinoom hebben gehad.

Literatuur: HART, P. G. (1972) *Ned. T. Geneesk.* 114, 456.

Utrecht, mei 1972

F. DE WAARD

Geneeskunde en de computer

Het commentaar „Geneeskunde en de computer” (MEIJLER 1972) behandelt een bijzonder belangrijk onderwerp. MEIJLER geeft zeer goed weer wat in de toekomst kan worden verwacht en waarvan de toepassing ernstig dient te worden overwogen, een en ander naar aanleiding van een boeiend en nogal uitbundig artikel van SCHWARTZ (1970).

Het is ook een grote verdienste van MEIJLER dat hij de aandacht vestigt op de zo belangrijke klinische les van MANDEMA (1965) „die met profetische precisie de discussie die thans over de computer in de geneeskunde oplaait, begon”. Het is zeer merkwaardig dat deze eerste reactie pas komt na 7 jaar. De les werd geschreven naar aanleiding van de moeilijkheden voor de diagnostiek bij een bepaald ziektegeval, waarbij vooral aandacht werd geschonken aan „het

Combinatie van antibiotica	Bacteriën met aantal stammen	Interferentie-indices en penicillinasevorming*	Interactietype
Ampicilline met cefaloridine	<i>P. morgani</i> (4)	0,72 ⁻ ; 0,84 ⁻ ; 1,13 ⁺ ; 3,89 ⁻	Niet te voorspellen
	Andere (8)	Gemiddeld 1,10 ± 0,31	Niet te voorspellen
Ampicilline met cloxacilline	<i>P. morgani</i> (5)	6,1 ⁺ ; 11,1 ⁺ ; 12,5 ⁻ ; 20 ⁻ ; 26 ⁻	Sterke potentiëring
	Andere (5)	Gemiddeld 1,16 ± 0,11	Additie tot lichte potentiëring
Cefaloridine met cloxacilline	<i>P. morgani</i> (5)	0,5 ⁺ ; 12 ⁻ ; 18 ⁻ ; 21 ⁺ ; 42 ⁻	Sterke potentiëring
	Andere (9)	Gemiddeld 1,13 ± 0,20	Additie tot lichte potentiëring

* + betekent met, - zonder vorming van penicillinase

aardige in de geneeskunde" (het lijkt beter om hier te spreken van boeiende): „het creatieve denken van de arts", waardoor het komt tot een „logische diagnostiek". MANDEMA stelt dan de vraag hoe dit zal worden in de toekomst met het steeds toenemende gebruik van computers. Hij bepleit wel een ruimere toepassing, maar zo gerust is hij toch blijkbaar ook niet, want hij eindigt met: „Geniet zolang de elektronische breinen er nog niet zijn, eens in een vrij ogenblik met behulp van uw boeken en tijdschriften van „de logische diagnostiek" als u een patiënt heeft, die daarvoor in aanmerking komt."

Het is ook merkwaardig dat dit vraagstuk zo laat aan de orde komt in ons tijdschrift; het is toch al vele jaren oud. MEIJLER schrijft: „De computer van nu kan misschien vergeleken worden met de stoommachine van 150 jaar geleden." Maar dit werd reeds uitvoerig behandeld door de vader van cybernetica, NORBERT WIENER (1948). Hij noemde dit de eerste en de tweede industriële revolutie. De eerste bracht het streven, menselijke kracht door mechanische kracht te vervangen. In de tweede revolutie worden steeds ingewikkelder en volmaakter machines bedacht, die geestelijke functies van oordeel en verstand overnemen van de mens. Er is dus wel een zeer groot verschil, waarop — zoals MEIJLER en SCHWARTZ ook terecht doen — niet genoeg de aandacht kan worden gevestigd.

De grote vooruitgang van de geneeskunde kwam vooral door de ontwikkeling van fysica en chemie. Dit had tot gevolg, dat steeds meer apparatuur werd ingeschakeld, zeer ten bate van de patiënt. Maar er veranderde hierdoor reeds iets in de intermenselijke verhouding patiënt — arts, er veranderde iets in de geneeskunst. STEFAN ZWEIG (1932) sprak zelfs van „Entpersönlichung und Entseelung" en hij vervolgde: „denn zwischen den behandelten und behandelnden Menschen schiebt sich ein drittes, ein vollkommen seelenloses Wesen ein: der Apparat. Immer entbehrlicher wird der durchschauende und die Symptome schöpferisch zusammenfassende Blick des geborenen Arztes für die Diagnose". Dit geeft nu precies dat logische en creatieve denken van MANDEMA.

Wij kunnen moeilijk terug in wetenschap en techniek, — point of no return — de ellende komt soms later door een verkeerde toepassing. Het valt toch ook wel eens erg mee. Bovengenoemde uitspraak van ZWEIG is nog eens vermeld, omdat met een bijzonder vaardige pen zo goed wordt uitgedrukt waar het om gaat. Maar na 40 jaar blijkt de uitspraak toch wel te somber. ZWEIG schrijft ook: „Das Röntgenbild erspart ihm (de arts) die intensive Schau." Er is geen twijfel dat de generatie van mijn leermeesters, die het nog deden zonder röntgen, beter observeerde dan de huidige. Er werd veel meer tijd besteed aan een persoonlijk onderzoek van de patiënt; door de massa van tegenwoordig verandert veel. Maar het bleek al spoedig dat het maken van goede röntgenfoto's en vooral het duiden hiervan toch ook weer een kunst is. In ieder geval werd de status van de arts hierdoor niet aangetast, integendeel. Maar het wordt toch wel geheel anders als dit ziellose wezen, het apparaat, tussen patiënt en arts, voor ons gaat denken.

Computers zijn van veel nut voor de bewaking van patiënten en bij de administratie en de bewerking van vele gegevens. Zij worden steeds meer gebruikt, gedeeltelijk ook weer ten gevolge van de massa aan geproduceerde gegevens. Zo noemt MEIJLER het verwerken van examen-resultaten. Echter, iedereen zal toch wel erkennen dat het uitsluitend persoonlijke contact tussen hoogleraar en student, ook bij de examens in de besloten intimiteit van mijn jonge jaren, veel beter was. Maar dat kan niet meer bij enige honderden kandidaten.

Er is ook nog de persoonlijke visie, waarop zowel MEIJLER als de Redactie heeft gewezen. Deze is bewust naar voren gebracht om een reactie uit te lokken. MEIJLER is enthousiast ook voor een ruimere toepassing in de diagnostiek, hier gaat het om; zo bracht de computer een verbetering bij de interpretatie in de electrocardiografie. Als een jongere kijkt hij terecht naar — zoals wij allen hopen — een betere toekomst. Een sentimentele oudere kijkt meer terug — om nog eens met ZWEIG (1944) te spreken — naar „die Welt von Gestern".

Een jongere kan zich nauwelijks voorstellen hoezeer de wereld in deze eeuw is veranderd. Mijn gedachten gaan terug naar wat zich afspeelde op een Groninger Universiteitsdag in de jaren vijftig. Als alumnus van deze Universiteit hield DE LANGEN — bekend internist en redenaar — een voordracht. Hij begon ongeveer als volgt: „Er is grote ontsteltenis in de geneeskundige faculteit, er verschijnen lange ingezonden stukken in de courant, de studenten dreigen met een staking (dan denkt men weer: er is toch niet veel veranderd) — sensatie." De verademing kwam toen DE LANGEN vertelde dat hij sprak over iets van 50 jaar geleden. De beroemde WENCKEBACH was juist hoogleraar geworden in Groningen (1901-1911). Hij werkte daar over de onregelmatige pols. De patiënten lagen, om goede curves te krijgen, enige tijd in afzondering. Zij kregen een pelotte op de pols, de curve werd geschreven op een roetrommel. Er werd in 't geheel niet geprikt. Maar de studenten vonden dit een groot schandaal; dat deed men een patiënt niet aan, heftig protest. DE LANGEN vervolgde: „en nu, de patiënt is nauwelijks in het ziekenhuis of hij wordt van alle zijden geprikt en er worden buizen gestoken in alle mogelijke lichaamsopeningen, wij zijn in de geneeskunde erg agressief geworden." DE LANGEN had natuurlijk veel succes met: „ik deed dit verhaal ook in Utrecht voor een klein gezelschap, daarbij was ook een hoge belastingambtenaar en die vertelde: „nu dat verwondert me niets, u hebt waarschijnlijk wel gemerkt, dat we ook met de belasting zeer agressief zijn geworden." Het is duidelijk een algemeen verschijnsel; de agressie is in de wereld schrikbarend toegenomen met dikwijls een geheel verkeerde toepassing van belangrijke vindingen uit de techniek.

Als men met patiënten spreekt, blijkt het dat de toegenomen agressie bij de diagnostiek dikwijls als zeer onaangenaam wordt ondervonden. Het houdt de geneeskundige ook reeds zeer lang bezig, het is misschien nooit beter beschreven dan door de internist MAURIAC (1953), oud Doyen van de faculté de médecine in Bordeaux, broer van de beroemde schrijver en Nobelprijswinnaar, onder de veelzeggende titel *Mourir en paix*.

„Dans les couloirs de l'hôpital j'ai rencontré une vieille religieuse pour qui l'âge de la retraite ne sonnera qu'avec sa dernière maladie. 'Ah! Monsieur le Doyen, me dit-elle, comme je regrette de n'être pas morte il y a dix ans!' — Et pourquoi ma soeur? — 'Quand je réfléchis à toutes les épreuves biologiques que doivent subir avant de mourir les malades de ma salle, je sais trop ce qui m'attend'."

Dit komt doordat bij al dit laboratorium-onderzoek gemakkelijk een zekere sleur ontstaat, die wordt voortgezet tot het bittere eind. Er is alle reden, te veronderstellen dat dit sterk zal toenemen, indien de computer algemeen toepassing vindt in de diagnostiek. Het „denken" van de computer is tenslotte zeer primitief, het is een bewerken van de informatie die er door de mens wordt ingebracht. Dit gaat met grote snelheid, daarom hoe meer hoe liever, dus nog meer geprikt. Vermoedelijk komen er dan uitgebreide programma's, die voor iedere patiënt als een ritueel worden afgewerkt.

Maar de hoofdzaak voor ons is toch wel de vraag: hoe wordt de positie van de arts? Zelfs MEIJLER en SCHWARTZ

zijn niet helemaal gerust. De laatste spreekt zelfs van een „loss of self-esteem”, dat — zoals hij vervolgt —: „of course be exacerbated if the patient were to find in the transfer of many intellectual functions from man to the machine a basis for viewing the doctor with diminished admiration and respect.” Natuurlijk wordt dit zo. De arts komt zo toch op het tweede plan, de belangrijkste man wordt de technoloog die verstand heeft van de cybernetische machine. Er komt een zeer grote verandering in de intermenselijke verhouding arts-patiënt. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat de „geborener Arzt” van ZWEIG zich veel meer voelt aange-trokken tot die onderdelen van de geneeskunde, waarbij deze relatie beter intact blijft: de psychiatrie en de operatieve specialismen.

Want opereren zal de computer toch wel nooit. De be-handeling van de patiënt is echter wel mogelijk, zoals door SCHWARTZ en MEIJLER wordt aangegeven, te beginnen met de anesthesie, die volledig zou worden geautomatiseerd. Maar ook hier heeft SCHWARTZ toch weer een zekere twijfel, want hij schrijft: „how will the patient respond to being anesthetized by a computer.” Ik dacht: niet goed. Wij lezen toch ook dat er af en toe een fout is geweest bij het werk van de computer, die soms voor Sinterklaas speelt, zodat iemand ettelijke duizenden guldens zo maar op zijn rekening krijgt. Men houdt zijn hart vast wanneer de computer hier voor Sinterklaas gaat spelen, en wie is dan verantwoordelijk?

Er is ook nog de anesthesist, over wie SCHWARTZ schrijft: „Computer control of activities such as delivery of an-esthesia promises to lessen further the need for highly special-ized professional skills.” Maar die grote vaardigheid is nu juist zo belangrijk; het geeft de grote bekoring aan ons be-roep met steeds op de achtergrond de gedachte dat wij zo nuttig zijn. Dit geldt voor alle onderdelen van de genes-kunde. Ik heb de ontwikkeling van de anesthesie na de oorlog in Groningen van nabij meegemaakt en ik heb daarvoor de grootste bewondering. Het geven van een goede narcose, niet te veel en ook niet te weinig, zo verschillend bij iedere patiënt, is een grote kunst. Het is de vraag of het gemiddelde beter wordt door de computer, maar in ieder geval moet het eventueel verdwijnen van de „highly specialized professional skill” zeer worden betreurd.

Dit is nog maar een begin. Men is ook bezig spraak te brengen in een machine, een heel moeilijk probleem. Maar men kan verwachten dat op den duur de computer ook com-mando's kan geven aan de patiënt. Reeds bijna 20 jaar ge-leden (HUIZINGA 1953) werd in dit tijdschrift geschreven: „Het spook van de mystieke golem doemt hier in een nieuwe vorm op.” 20 jaar, dat is met de tegenwoordig zo snelle ontwikkeling een lange tijd. Er is dus blijkbaar toch wel veel weerstand, vermoedelijk niet alleen door de hoge kosten.

Om nog eens terug te komen op het belangrijke commen-taar van MEIJLER, het is een subjectieve visie, dat is de mijne ook. Dit komt in hoofdzaak doordat wij een verschillende generatie vertegenwoordigen, en ik geloof wel dat wij beiden de gevoelens vertolken van die generaties. Nu verandert de wereld zeer sterk, het zal wel zo gaan als MEIJLER het voor-stelt. Dit wordt door mijn generatie betreurd, omdat deze aanneemt dat veel waardevols zal verdwijnen. Ik hoop dat ik mij vergis.

Literatuur: HUIZINGA, E. (1953) *Cybernetica en informa-tietheorie. Ned. T. Geneesk. 97, 2667.* — MAURIAC, P. (1953) *Mourir en paix. Presse méd. 61, 1413.* — MEIJLER, F. L.

(1972) *Geneeskunde en de computer. Ned. T. Geneesk. 116, 563.* — Redactionele kanttekening (1972) *Ned. T. Geneesk. 116, 567.* — SCHWARTZ, W. B. (1970) *Medicine and the computer. New Engl. J. Med. 283, 1257.* — WIENER, N. (1948) *Cybernetics.* New York. — ZWEIG, S. (1932) *Die Heilung durch den Geist.* Leipzig; (1944) *Die Welt von Gestern.* Stockholm.

Groningen, mei 1972

EELCO HUIZINGA

Ik ben collega HUIZINGA zeer dankbaar voor zijn reactie op mijn commentaar over „Geneeskunde en de Computer”.

Wél betreur ik het enigszins dat collega HUIZINGA een tegenstelling ervaart tussen wat hij noemt zijn generatie en de mijne. Wat mij betreft is die tegenstelling er niet. Het gaat er juist om dat wij als artsen in deze tijd de onvermij-delijke automatisering van de geneeskunde op zodanige wijze begeleiden en in ons denken integreren dat „de geneeskunde zijn emotionele inhoud behoudt en tevens uitgroeit tot een kwantitatieve wetenschap”.

Stellig zal hier en daar wat romantiek verloren gaan, zoals dat ook gebeurd is door de toepassing van de radiologie, de biochemie en de biofysica, maar onze patiënten zijn er niet slechter van geworden en daar gaat het tenslotte om.

Van mijn kant wil ik collega HUIZINGA en zijn generatie in zoverre geruststellen dat de huidige generatie, die een verregaande kwantificering van de geneeskunde nastreeft, de verworvenheden van onze leermeesters niet nodeloos (en zonder verzet) zal prijsgeven.

Utrecht, mei 1972

F. L. MEIJLER

Dubbelzijdige traumatische pneumothorax

Het referaat van collega E. J. BUURKE (1972) geeft mij aanleiding tot de vermelding van het volgende:

Op een nacht om circa 2 uur werd ik geroepen voor een man die gevocht had en daarbij 2 messteken in de rug had opgelopen. Ik vond een man die erg benauwd was en die zowel rechts als links een wond vertoonde op de rug, ongeveer tussen de 4e en 5e rib. Er was beiderzijds een pneumothorax. Ik deed het eenvoudig denkbaarste bij deze atletische man: ik puncteerde rechts de pleuraholte met een niet te dunne naald en knoopte daarop een zeer dun con-doorn, waarvan ik het topje goed doorgankelijk maakte. Bij het inademen werd het dunne gummi op de naald gezogen en bij het uitademen verwijderde zich lucht uit deze rechter pleuraholte door de naald en het condoorn. De volgende ochtend kon ik de naald verwijderen en mijn aandacht geven aan het feit dat de man met een beiderzijdse pneumothorax niet gestorven was. Op de röntgenfoto bleek dat er links een strengetje bestond tussen de long en de pariëtale pleura waar-door het volkomen samenvallen van de long werd voorkómen. Er ontstond geen infectie ondanks de steken door de kleren heen en de man kon al spoedig het ziekenhuis verlaten met twee kleine goed granulerende wondjes op de rug. Hij zei nooit een longziekte te hebben gehad.

Literatuur: BUURKE, E. J. (1972) *Ned. T. Geneesk. 116, 895.*

Baarn, mei 1972

M. N. ROEGHOLT