

Prijsvraag uitgeschreven door Teylers Tweede Genootschap te Haarlem

Directeuren van Teylers Stichting en de Leden van Teylers Tweede Genootschap hebben besloten voor het jaar 1979 de volgende prijsvraag uit te schrijven:

Gevraagd wordt een verhandeling over de wijze waarop tijdens de morfogenese een erfelijk bepaalde specifieke vorm van een deel van een organisme (bijv. geveerde insectenspriet, Griekse neus, en overeenkomstig structurele onderdelen van planten of micro-organismen) tot stand komt.

Het antwoord kan zowel uit een langere studie in de vorm van een voor publicatie gereed artikel bestaan, als uit een korte, al of niet publiceerbare inleiding van bijvoor-

beeld 5 pagina's, vergezeld van publikaties, merendeels verschenen gedurende de laatste drie jaar vóór 1 januari 1982 en waarvan de indiener één der hoofdauteurs is.

Om voor beoordeling in aanmerking te komen, moeten de antwoorden worden ingezonden vóór 1 januari 1982, en wel aan: Directeuren van Teylers Stichting, Damstraat 21, 2011 HA Haarlem. Nog niet gepubliceerde teksten moeten getypt zijn en in het Nederlands, Frans, Duits of Engels zijn gesteld.

Ingevolge de bepalingen van Teylers testament mogen de in de vorige alinea bedoelde teksten *niet* de naam van de auteur vermelden. Zij moeten slechts met een spreuk zijn ondertekend. Dit geldt uiteraard *niet* voor bijgevoegde en reeds verschenen publikaties, die *wel* op naam staan. Bij de inzending dient een verzegeld couvert te zijn ingesloten, met dezelfde spreuk als opschrift en bevattend naam en adres van de schrijver.

INGEZONDEN

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

Kolonisatie-resistentie van het maag-darmkanaal; nieuwe wegen voor de infectiepreventie in ziekenhuizen

De door mij zeer gewaardeerde klinische les van prof. VAN DER WAAY (1979) zou ik van enige opmerkingen willen voorzien. Ik zou willen beginnen met een uitspraak van KLIGMAN (1976): „Bacteria are consequently branded as criminal offenders, and bacteria killing has been a passion of physicians ever since the term „pathogen” was invented. We are just beginning to learn that there are other approaches to the prevention and control of bacterial diseases, that there are „good” as well as „bad” bacteria and that wanton policies of destruction only create new problems. Acquired resistance to antibiotics is but one example”.

De symbiose van microflora met de gastheer komt ook op de huid voor; wij spreken dan meer van een interactie tussen residente organismen (KLIGMAN 1965) in een speciale regio van de huid, bijv. de oksel. In de dermatologie zijn hierover de laatste jaren vele onderzoeken gedaan, ook met de „pathogene” kokken. „The most important discovery is that the cutaneous microflora is in it self a vital force in limiting the growth of foreign organisms”.

De normale huid is een ongeschikte voedingsbodem voor *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *E. coli*, *Pseudomonas* e.d. (MAIBACH e.a. 1972). Indien ze aanwezig zijn, zijn deze kokken als „contaminanten” te beschouwen. Voor *Staphylococcus aureus* op de huid geldt dat in vochtige milieus (occlusie) de groei niet toeneemt, eerder is er een vermindering in aantallen per cm². Wel ontstaat een sterke groei wanneer de *Staphylococcus aureus* wordt geïnoculeerd op een plaats die eerst met alcohol vrij, of nagenoeg vrij, van residente microflora is gemaakt. Verstoring dus van het ecologisch evenwicht van deze huidregio. Gram-negatieve kokken zijn op de normale huid normaal niet talrijker dan

op de kleding waar deze kokken ook vandaan komen, bijv. van het beddegoed of opgewaaid door de stofzuiger op een ziekenzaal. De dominante Gram-positieve kokken houden de Gram-negatieve kokken in toom.

Dit evenwicht verandert totaal door lokale toepassing van antibacteriële stoffen. De resistentie die hierbij tevens kan optreden, ontstaat snel, maar verdwijnt wanneer met de antibiotica wordt gestopt. Dit geldt voor kokken in open gemeenschappen, maar in gesloten gemeenschappen zoals ziekenhuizen kan dit leiden tot resistentie bij pathogene kokken.

—Het is duidelijk dat VAN DER WAAY in zijn klinische les als uitgangspunt neemt een pathologische toestand waarbij antibiotica worden toegediend op al of niet rationele gronden. Hij kan dan spreken over potentieel pathogene huidflora afkomstig uit het maag-darmstelsel. Toch blijven het contaminanten, die kwaad uitrichten wanneer de huid ter plaatse in zijn microflora verstoord is, bijv. door te veel ontvetten bij het wassen of het gebruik van alcoholhoudende verpleegmiddelen zoals kamferspiritus. Natuurlijk telt ook de slechte algemene toestand met verminderde weerstand mee.

Mijn vraag is nu of, indien er een superinfectie optreedt, de klachten in de regel veroorzaakt worden door resistente microflora of door het verstoren van het bacteriële evenwicht in het darmstelsel. Het zo min mogelijk verstoren van het bacteriële evenwicht vraagt om een „minimal concentration rate” van een antibioticum om de oorzakelijke pathogene kok te elimineren binnen een zo kort mogelijk tijdsbestek, met het doel de darmflora zo min mogelijk te ontregelen. Wordt een antibioticum niet vaak in een te hoge concentratie en gedurende een te lange tijd gegeven? In de huid kan ik een abcesholte, ontstaan vanuit een necrotiserende folliculitis bij een furunkel, met een lokaal toegepast antibioticum in een zalfbasis door éénmalige applicatie vrijmaken van stafylokokken. De vergelijking gaat niet helemaal op, maar zeker voor een infectie primair ge-

lokaliseerd in de tractus digestivus is zij te maken. Bestaat er niet onder de artsen de opvatting dat wanneer men maar hoog en lang genoeg doseert het resultaat van de behandeling verzekerd is. Op welke gronden?

Ik mag nog noemen mijn ervaring met een patiënt 25 jaar geleden. Hij was uitvinder, verhuisde naar Den Haag. Hier maakte hij een longinfectie door en kreeg hij antibiotica. Gevolg buikkrampen met frequente diarree, waarvoor hij enige keren klinisch werd behandeld, zonder resultaat. Patiënt liet zich door artsen uitleggen dat de antibiotica zijn darmflora hadden verstoord. Hij trok zijn conclusie en vond zijn eigen therapie uit. Op voedingsbodems streek hij de ontlasting van zijn zoon uit met de gedachte, dat zijn zoon wel dezelfde darmflora zou hebben als hij. Na enige dagen kweek schraapte hij de bacteriefilm los van de voedingsbodem en vermengde dit met zijn eten. In veertien dagen was hij van zijn buikklasten verlost. Conclusie: Aldus had hij het door de antibiotica verstoorde bacteriële evenwicht in zijn tractus digestivus hersteld. Is het niet mogelijk dat de bacterioloog een soortgelijke, meer elegante, methode adviseert om de tractus digestivus bacterieel te rekoloniseren, wanneer door de bestrijding van pathogene kokken met antibiotica de darmfunctie ernstig verstoord is.

Literatuur: KLIGMAN, A. M. (1965) In: *Skin bacteria and their role in infection*. — KLIGMAN, A. M. (1976) *J. invest. Derm.* 67, 160. — MAIBACH, H. I. e.a. (1972) *J. invest. Derm.* 58, 205. — WAAY, D. VAN DER (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 273.

Nijmegen, maart 1979

R. G. L. VAN AERSSSEN

Het overigens zeer geapprecieerde commentaar van collega VAN AERSSSEN geeft mij de gelegenheid nog eens mei nadruk te wijzen op het feit dat in de tractus digestivus andere mechanismen dan zuiver interbacteriële de belangrijkste rol blijken te spelen in het mechanisme dat het voor nieuwkomers in het maag-darmkanaal moeilijk maakt zich er te vestigen; het mechanisme dat we kolonisatie-resistentie hebben genoemd. Collega VAN AERSSSEN merkt terecht op dat bij de huidflora verstoring van het ecologisch evenwicht grote gevolgen kan hebben. In dit geval is er hoogstwaarschijnlijk wél sprake van een voornamelijk direct effect van de resistente huidflora op besmettingen met potentieel pathogene soorten.

De vraag van collega VAN AERSSSEN naar de oorzaak van klachten bij een superinfectie, of die voornamelijk worden veroorzaakt door de resistente microflora dan wel het gevolg zijn van een verstoord evenwicht in de darm, is niet in één zin te beantwoorden. Verstoring van de darmflora is — zoals ik in mijn klinische les heb betoogd — geheel afhankelijk van het gebruikte antibioticum of combinatie van antibiotica. Sommige antimicrobiële middelen veroorzaken zelfs na zeer hoge dosering geen problemen in dit opzicht, terwijl andere middelen daarom vrij algemeen bekend zijn, ook na lage dosering. Vrij nauw hiermee samen hangt de kans op een superinfectie (term overgenomen uit het Amerikaanse vakjargon) met resistente micro-organismen (bacteriën en gisten). Het is echter zeker niet zo dat iedere superinfectie ook de klinische symptomen van een infectie veroorzaakt; integendeel, bij patiënten met een normale afweer tegen infecties en waarbij geen obstructie van luchten urinewegen bestaat is het een uitzondering.

Wat betreft de rekolonisatie van het maag-darmkanaal na een ernstige (langdurige) verstoring van het normale

populatiepatroon kan ik opmerken dat er in dat opzicht al enige ervaring bestaat, zoals onder andere beschreven is in een artikel van mijn hand.

Literatuur: WAAY, D. VAN DER, J. U. VOSSEN, C. KORTHALS-ALTES e.a. (1977) *Amer. J. clin. Nutr.* 30, 1887.

Groningen, april 1979

D. VAN DER WAAY

Small Latinal less Greek

Dit Tijdschrift beijvert zich bij voortdurend, de professie op de hoogte te brengen van de nieuwste methoden van uitvoering van behandelingen. Een enkele maal echter doet zo'n mededeling merkwaardig ouderwets aan. Zo in nr. 13, bl. 537, rechter kolom, regel 10 v.o.: „... kuur ante natum”: voor de bil.

Nijmegen, april 1979

A. RIJPPERDA WIERDSMA

Endorfinen en hun betekenis voor de psychopathologie

Met zeer grote belangstelling volg ik, en stellig velen met mij, de vorderingen van DE WIED en medewerkers bij hun ingenieus onderzoek van de neuropeptiden en de laatste paar jaar van de endorfinen. In dit laatste artikel (VAN REE 1979) nu worden argumenten aangevoerd voor de betekenis van endorfinen voor psychopathologische verschijnselen en voor bepaalde psychotische stoornissen. Na vervolgens enkele recente bevindingen omtrent verschillende endorfinen en adaptief gedrag te hebben vermeld, komen de schrijvers tot een veel specifiekere hypothese, nl. „dat de schizofrene psychose het gevolg kan zijn van een tekort aan het neuropeptide DT γ E, welk tekort veroorzaakt wordt door een „inborn error” in de stofwisseling van β -endorfine”.

Ten einde deze hypothese te toetsen, werd een onderzoek ingesteld bij 6 en later nog eens bij 8 (chronisch) schizofrene patiënten, bij wie allen, korter of langer, de psychotische symptomen verdwenen of verminderden. De auteurs zijn aldus gesterkt in hun vermoeden dat zij een aetiologische factor van de schizofrene psychose op het spoor zijn.

Verder onderzoek acht ook ik van eminente betekenis, maar het zal dan tevens van het grootste belang zijn om de verfijnde farmacologisch-biochemische methoden en technieken te paren aan zo zorgvuldig mogelijke psychiatrisch-diagnostische profilering van de patiënten op wie de voortgezette klinische research wordt uitgevoerd. Met name ten aanzien van de ziektebeelden die onder de diagnose schizofrenie worden gerubriceerd lopen de opvattingen en (voorlopige) inzichten nog steeds in hoge mate uiteen. Slechts twee opvallende probleemgebieden wil ik in dit verband aanstippen.

1. De criteria voor de diagnose schizofrenie variëren heden ten dage nog steeds in zodanige mate van land tot land en in ieder land nog weer in de verschillende psychiatrische centra en „scholen” dat sommigen dit toch nog altijd beladen etiket zelfs het liefst geheel willen afschaffen en slechts van psychose zonder meer willen spreken. Intussen lijkt een thans reeds jaren lopend, methodologisch subliem uitgekiend internationaal onderzoek wel resultaten te gaan