

heeft men altijd weer gezocht een organisch substraat te vinden om ernstige psychotische ziektebeelden, zoals de schizofrenie te verklaren. De gedragswetenschappen, de betekenis van de relatie tot het milieu, de sociale inbedding van de mens appeleren echter direct tot samenwerking met andere deskundigen dan artsen in een relatie, waarin de huisarts zeker niet de primus inter pares dient te zijn.

Geen der werkers uit het eerste echelon heeft echter een zo gemakkelijke toegankelijkheid tot het individu en het gezin als de huisarts en juist daarom zal hij in de extramurale zorg een centrale, coördinerende plaats moeten behouden.

Op aanvraag is bij de auteur een literatuurlijst verkrijgbaar. Adres: J. F. Kennedylaan 251, Rijswijk (Z-H).

Summary. Localization of the general practitioner in the public health system. The objectives of work in general practice are influenced by general social phenomena, different conceptions of health and illness, emancipation of the patient/client, and a better understanding of the morbidity pattern.

Mention is made of a new attitude and of the significance of the interaction between patient and family doctor, with reference to their influence on each other's role expectation.

Suggestions are made with regard to immediately achievable forms of organization, and arguments are presented in favour of continued diversity in the typology of the Dutch general practitioner.

Het belang van de serologie bij de diagnose „Congenitale Toxoplasmose“

DOOR DR. H. DE ROEVER-BONNET*

Het meest spectaculaire symptoom van een congenitale toxoplasmose is hydrocephalus. Er zijn echter vele andere symptomen waargenomen bij kinderen met min of meer ernstige vormen van congenitale toxoplasmose. In de volgende lijst zijn hiervan de voornaamste opgenomen (Paul).

<i>Centraal zenuwstelsel:</i>	<i>Oog:</i>
Intercerebrale verkalkingen	Chorioretinitis
Convulsie's	Microftalmie
Verlammingen	Uveïtis
Spasticiteit	Enoftalmus
Encefalomalacie	Ptoxis
Microcefalie	Nystagmus
Athetose	Iridocyclitis
Bewegingsarmoede	Opticus atrofie
	Cataract

<i>Andere organen:</i>	<i>Algemeen:</i>
Hepatomegalie, hepatitis	Petechiën (thrombopenie)
Splenomegalie, splenitis	Anemie
Myocarditis	Icterus
	Somnolentie
	Hyperpyrexie
	Exantheem

Ook abortus, partus immaturus, partus praematurus en dysmaturitas kunnen worden veroorzaakt door een congenitale toxoplasma-infectie.

Het meest voorkomende en vaak enige symptoom zou chorioretinitis zijn. Om dit in alle gevallen te vinden zou men eigenlijk de kinderen in narcose moeten oogspiegelen, daar de haarden vaak aan de periferie van het oog zijn gesitueerd. In de praktijk is dit natuurlijk niet aan te bevelen. Er zijn

Samenvatting. Ongeveer 6 pro mille van alle pasgeboren kinderen zal een congenitale toxoplasma-infectie hebben. Ernstige afwijkingen bij deze kinderen behoren echter tot de grote zeldzaamheden. De meest voorkomende afwijking is een chorioretinitis. Deze wordt in een groot deel van de gevallen niet waargenomen, omdat de haarden zeer vaak aan de periferie van het oog zijn gelegen. Een groot deel van de kinderen met een congenitale infectie vertoont in het geheel geen afwijkingen. In vele gevallen zal de infectie dan ook alleen serologisch kunnen worden vastgesteld.

echter ook kinderen met congenitale toxoplasma-infecties, bij wie in het geheel geen symptomen bestaan en die dus klinisch niet als zodanig worden gediagnostiseerd.

Het aantal kinderen met zeer ernstige afwijkingen varieert van 1 op 7 000 tot 20 000 van alle geboorten. Het totale aantal kinderen met congenitale infecties is ongeveer 6 pro mille. Het kind loopt alleen gevaar indien de moeder een infectie krijgt gedurende de zwangerschap. Er zijn geen gevallen vermeld van kinderen met congenitale infecties geboren uit moeders van wie bekend was dat zij reeds voor de zwangerschap waren geïnfecteerd.

Niets is vermeld over wat gebeurt wanneer een vrouw met een oude chronische infectie in de zwangerschap opnieuw wordt geïnfecteerd. Dat dit geschiedt is zeer wel mogelijk, daar de meeste infecties voorkomen bij jonge volwassenen; de groep dus, waarin ook de meeste zwangere vrouwen worden gevonden.

Daar de zwangeren zelf bijna nooit iets bemerken van hun infectie, komt de geboorte van een kind met ernstige afwijkingen als een uiterst onaange-

* Instituut voor Tropische Hygiëne, afdeling van het Koninklijk Instituut voor de Tropen, Amsterdam.

name verrassing. Van kinderen zonder waarneembare afwijkingen weet men niet, dat zij een congenitale infectie hebben. Bij het stellen van de diagnose speelt dan de serologie de belangrijkste rol. Meestal wordt gebruik gemaakt van de kleurreactie van Sabin-Feldman (S.F.) en van de complementbindingsreactie (c.b.); tegenwoordig ook wel van de immunofluorescentiereactie.

Een systematisch onderzoek naar het vóórkomen van toxoplasma-infecties bij zwangere vrouwen en hun kinderen is enige tijd geleden door een team van werkers onder leiding van Kloosterman uitgevoerd in de Verloskundige kliniek van het Wilhelmina Gasthuis*. Het onderzoek werd gefinancierd door Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek (T.N.O.). Enkele gegevens uit het rapport van dit onderzoek mogen hier volgen.

Bij ongeveer 1 800 gravidæ werd gedurende de zwangerschap meer dan eenmaal de S.F. bepaald en zo nodig, wanneer dit mogelijk was, ook de c.b. (deze laatste in het Rijksinstituut van de Volksgezondheid (R.I.V.) te Utrecht). Uit deze groep vrouwen werden 229 gekozen van wie na de geboorte het kind zou worden gecontroleerd (tabel 1). Om verschillende redenen gelukte het niet altijd alle 241 kinderen uit deze tabel te vervolgen.

De overwegingen hierbij waren: a Een titerstijging van de S.F. van < 1 op 16 naar ≥ 1 op 512; b Een eerste titer van ≥ 1 op 512; c Een geringe titerstijging; d Een doorgemaakte of vermoede toxoplasmose voor de graviditeit.

ad a Een titerstijging van de S.F. van < 1 op 16 naar ≥ 1 op 512 is zeer vaak het gevolg van een acute infectie, waarbij het kind gevaar loopt in utero te worden besmet. Een titer van ≥ 1 op 8 in de c.b. geeft steun aan de diagnose.

ad b Een titer van ≥ 1 op 512 in de S.F. kan eveneens het gevolg zijn van een acute infectie. Ook hier kan de uitslag van de c.b. een steun zijn voor de diagnose.

* Leden van dit team waren onder andere Prof. Dr. J. I. de Bruyne en medewerkers, Dr. J. A. Eckert-Stroink, Dr. D. H. Loewer-Sieger en medewerkers, Dr. H. de Roever-Bonnet en medewerkers.

ad c Er zijn onderzoekers die menen dat een infectie doorgemaakt voor de zwangerschap, ook een gevaar voor het kind kan zijn. Een dergelijke infectie uit zich serologisch door een lage titer in de S.F. en een negatieve c.b. Gedurende de zwangerschap komt een geringe titerstijging in de S.F. vaak voor (*De Roever-Bonnet, 1961*). Bovengenoemde onderzoekers menen dat dit een gevolg zou kunnen zijn van de reactivering van de oude infectie.

Van deze 229 vrouwen werden de kinderen na de geboorte geregeld serologisch en klinisch gecontroleerd. Bij elke controle werd ook een oogspiegelonderzoek gedaan. Aan het eind van het onderzoek waren 217 kinderen serologisch negatief geworden. Klinisch werden bij hen nooit afwijkingen gevonden, zodat mag worden aangenomen, dat deze kinderen geen congenitale infectie hadden.

De hoogte van de titer van de S.F. in het navelstrengbloed bleek geen invloed te hebben op het moment waarop het kind negatief werd. Bij de kinderen bijvoorbeeld, die al binnen zes maanden na de geboorte negatief waren, varieerde de titer van de S.F. in het navelstrengbloed van 1 op 128 tot 1 op 4 096. De meeste kinderen waren negatief op de leeftijd van één jaar.

Het kind. Er bleven tenslotte twaalf kinderen over die niet negatief werden en van wie dus mag worden aangenomen dat zij een congenitale infectie hadden.

Van deze groep hadden vier kinderen littekens van een oude chorioretinitis in één oog. Dit was echter slechts bij één kind direct waarneembaar. Bij haar zat namelijk het litteken in de maculastreek, waardoor zij scheel was. Bij de andere kinderen werden deze littekens alleen maar gevonden door het systematisch uitgevoerde onderzoek. Zonder dit onderzoek zouden zij niet zijn waargenomen en zouden deze kinderen als normale gezonde kinderen zijn beschouwd.

Juist omdat de littekens vaak in de periferie van het oog zijn gelegen, eist het vinden ervan bij deze zeer jonge kinderen een grote vaardigheid van de oogarts. Zij werden dan ook slechts bij één kind bij

Tabel 1. Titerveranderingen bij vrouwen, van wie het kind werd gecontroleerd.

Reciproque van eerste titer	Reciproque van tweede titer										
	<16	64	128	256	512	1.024	2.048	4.096	8.192	16.384	Totaal
< 16		17	33	15	5	6	6	3	1		86
16			59	22	2					1	84
64				17	6	1					24
128		2	1		4	1					8
256					3	2					5
512	1?	1	1	3	5	7					18
1 024		1		1	3	2	1	3			11
2 048						1					1
4 096					1			2	1		4
Totaal	1	21	94	58	29	20	7	8	2	1	241

het eerste onderzoek geconstateerd; bij de anderen pas bij de tweede, derde en vierde controle.

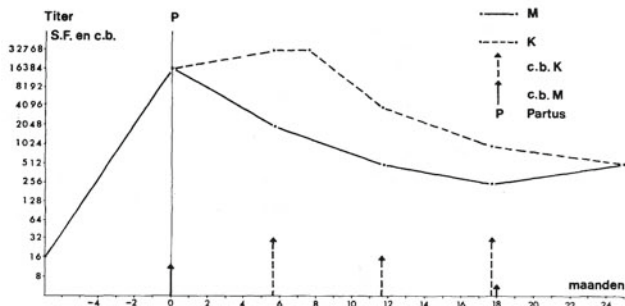
Een zeker bewijs voor een congenitale infectie heeft men natuurlijk ook, wanneer men erin slaagt de parasiet te kweken. Dit mislukt echter meestal. Bij deze twaalf kinderen gelukte dit eenmaal uit liquor en placentaweefsel van een kind zonder andere afwijkingen en eenmaal uit liquor van een van de kinderen met oogafwijkingen. Bij de overige zeven kinderen werd de congenitale infectie alleen gediagnostiseerd op het blijven bestaan van positieve reacties, zowel in de S.F. als in de c.b. Nooit zijn bij hen andere symptomen van een congenitale infectie waargenomen.

Het verloop van de titers van het kind na de geboorte is niet altijd een maatstaf voor het al of niet aanwezig zijn van afwijkingen. Zo bleven bijvoorbeeld bij drie van de vier kinderen met littekens in een oog de titers na de geboorte lange tijd zeer hoog (figuur 1). Bij het vierde kind echter waren na de geboorte de titers al spoedig tot lagere waarden gedaald (figuur 2).

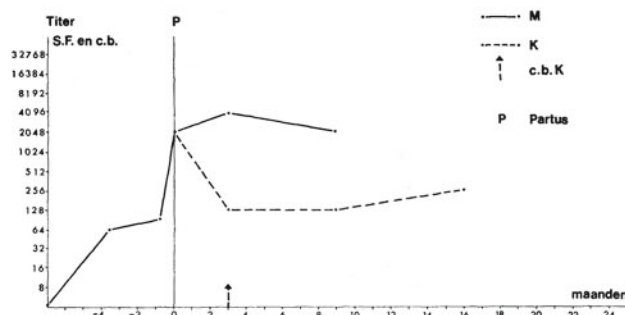
Ook op de leeftijd van twee tot drie jaar hadden elf van de twaalf kinderen geen direct waarneembare afwijkingen. Op deze leeftijd zou bij hen dus eveneens nooit aan congenitale toxoplasma-infecties zijn gedacht, indien deze niet door dit speciale onderzoek aan het licht waren gekomen.

Tien kinderen waren nog positief toen zij een jaar oud waren; zij werden echter negatief op de leeftijd van 18 tot 30 maanden. De vraag is hoe het komt, dat bij hen de antistoffen zo langzaam uit het bloed verdwenen. Met zekerheid is hierover

Figuur 1. Verloop kleurreactie van Sabin-Feldman en complementbindingsreactie bij moeder en kind met toxoplasmose.



Figuur 2. Zie tekst figuur 1.



niets te zeggen; wel kunnen verschillende verklaringen ervoor worden bedacht.

1 Het kind is na de geboorte besmet. Dit zou bijvoorbeeld mogelijk zijn wanneer de infectiebron van de moeder nog in de omgeving aanwezig is.

2 De moeder zelf is de bron van de infectie van het kind na de geboorte. Indien zij kort voor de geboorte wordt besmet, is het bijvoorbeeld niet onmogelijk dat haar melk parasieten bevat. Bij dieren is aangetoond dat dit het geval kan zijn (*Rommel en Breuning*). Zelfs indien de parasieten in de maag van het kind zouden worden gedood, zouden zij toch een stimulans voor het produceren van antistoffen kunnen zijn. Ook dit is experimenteel bij dieren aangetoond (*Strannegård*). Men zal dan echter geen hoge titers kunnen verwachten die jarenlang blijven bestaan.

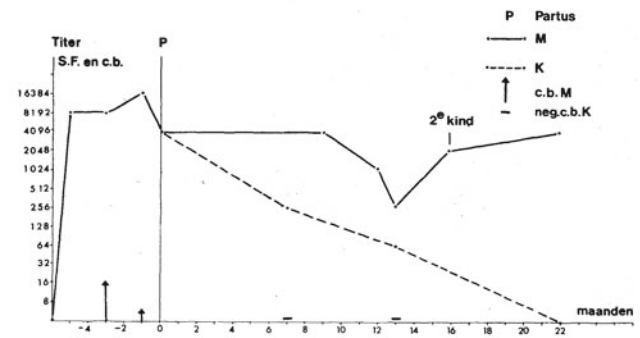
3 De moeder heeft voor de zwangerschap een infectie gehad; zij wordt in de zwangerschap nog eens besmet. Wederom is bij dieren aangetoond dat parasieten van deze tweede infectie de jongen voor de geboorte kunnen besmetten (*De Roever-Bonnet 1969*).

4 Het kind wordt met een infectie geboren, maar het is in staat de parasiet te elimineren.

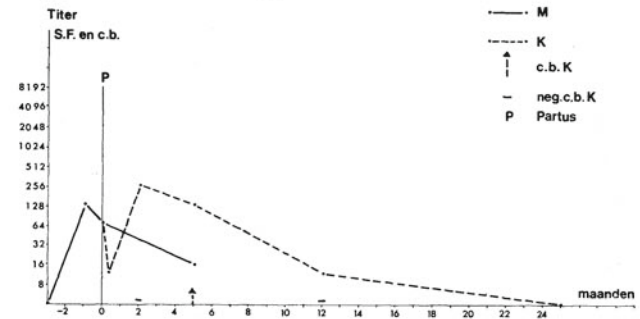
In al deze gevallen zal het kind van de moeder antistoffen meekrijgen, waardoor het misschien in staat is de infectie in bedwang te houden en op de duur te overwinnen.

5 Een mogelijkheid is ook, dat het kind in het

Figuur 3. Verloop kleurreactie van Sabin-Feldman en complementbindingsreactie bij kinderen, die pas na meer dan 12 maanden negatief werden en hun moeders. Voor verdere verklaring zie tekst.



Figuur 4. Zie tekst figuur 3.



eerste levensjaar een aantal infecties heeft gehad (verkoudheden en dergelijke), waardoor immuunstoffen in het bloed langer zijn blijven bestaan.

6 In sommige gevallen zou het verdwijnen van de moederlijke antistoffen uit het bloed van het kind langer dan een jaar kunnen duren.

Bij deze tien kinderen werden nooit dergelijke hoge titers gevonden als bij de meeste kinderen met infecties; ook de c.b. was bij hen altijd negatief (figuur 3 en 4). Op grond hiervan is het niet waarschijnlijk dat deze kinderen congenitaal zouden zijn besmet.

De moeder. Het grootste risico loopt het kind indien de moeder in de eerste drie maanden van de zwangerschap wordt geïnfecteerd. Er kan dan een abortus optreden of, wanneer dit niet gebeurt, kan een kind met ernstige afwijkingen worden geboren. Het volgende geval dat niet in het Amsterdamse onderzoek thuishoort, is hiervan een voorbeeld.

Een zwangere krijgt in de tweede maand van de graviditeit angina met koorts, gevolgd door een abortus imminens. Zij wordt behandeld en er komt geen abortus. In de 32e week wordt een kind met een hydrocephalus geboren. Het kind overlijdt kort na de geboorte. Uit het hersenvocht worden toxoplasma-parasieten gekweekt. Kort na de geboorte is de S.F. van het kind 1 op 4096. De moeder heeft ruim een jaar later een S.F. van 1 op 512.

Hoe later in de graviditeit de infectie optreedt, hoe minder ernstig meestal de gevolgen voor het kind zijn. Maar ook andere factoren zullen hierbij waarschijnlijk een rol spelen, zoals virulentie van de parasiet en hoeveelheid infecterende parasieten.

Van de twaalf moeders uit Amsterdam die een geïnfecteerd kind kregen, is bekend dat acht van hen hun infectie kregen in het tweede of derde trimester van de graviditeit. Van de andere vier is dit tijdstip niet precies bekend, het ligt aan het eind van het eerste trimester of later.

Van de moeders van wie het zeker is dat zij in de zwangerschap een infectie krijgen (indien de titer van de S.F. omslaat van negatief naar hoog positief), krijgt ongeveer een derde een geïnfecteerd kind. Het gebeurt dus niet altijd dat een infectie van de moeder in de zwangerschap voor het

kind gevaarlijk is. De redenen hiervoor is niet bekend. Wel is gebleken dat dit niet alleen in Amsterdam het geval was, maar dat hetzelfde is gevonden in Frankrijk (*Desmonts en medewerkers*) en in Duitsland (*Kräubig*).

Heel vaak is het kind met een congenitale toxoplasma-infectie het eerste kind van de moeder. Dit was ook het geval bij elf van de twaalf geïnfecteerde kinderen uit het Amsterdamse onderzoek. Het twaalfde was het tweede kind van de moeder.

Het titerverloop van de moeder is geen maatstaf voor het al of niet ontstaan van een congenitale infectie bij haar kind. Zo had bijvoorbeeld de moeder van figuur 2 slechts een langzame titerstijging in de graviditeit en was haar kind wel geïnfecteerd terwijl de moeder van figuur 3 een zeer snelle titerstijging had, terwijl haar kind niet was geïnfecteerd.

Abortus en doodgeboren kinderen. Er zijn onderzoekers die menen dat een infectie van de moeder vóór de zwangerschap een oorzaak kan zijn van habituele abortus. Van 3 040 vrouwen, bij wie in Amsterdam eenmaal een S.F. werd gedaan, werd genoteerd of zij één of meer abortussen hadden gehad of doodgeboren kinderen.

Uit tabel 2 blijkt, dat noch in de groep vrouwen met één abortus, noch in die met meer dan een abortus, noch in die met doodgeboren kinderen significant meer positieve reacties aanwezig waren dan in de groep vrouwen die nooit een abortus hadden doorgemaakt of een doodgeboren kind hadden gekregen. Er werd dus geen bewijs gevonden voor de bovengenoemde opvatting. *Thalhammer* uit Wenen kwam tot dezelfde conclusie.

Therapie en profylaxe. Bijna nooit zal men kunnen vaststellen dat een vrouw in de zwangerschap een infectie krijgt; een behandeling zal dus achterwege blijven. Weet men wel dat een vrouw tijdens de graviditeit een infectie heeft doorgemaakt, dan is de kans dat zij een kind met ernstige afwijkingen krijgt, gering. De geneesheer zal echter toch meestal wel willen behandelen. Hierbij heeft hij de keus uit twee therapieën.

Tabel 2. Sabin-Feldman bij abortus en doodgeboren kinderen

Reciproque van titer	Abortus			Totaal	Doodgeboren kinderen		
	Geen	Eén	Meer dan één		Geen	Wel	Totaal
< 16	1 058	148	41	1 247	1 210	37	1 247
16	801	112	35	948	900	48	948
64	424	64	18	506	490	16	506
128	172	14	11	197	190	7	197
256	79	8	6	93	92	1	93
≥ 512	39	7	3	49	48	1	49
Totaal	2 573	353	114	3 040	2 930	110	3 040

$\chi^2 = 1.35; p = 0.24$ $\chi^2 = 2.5; P = 0.11$

De meest gebruikte therapie bestaat uit een combinatie van een sulfapreparaat en pyrimethamine (Daraprim): het sulfapreparaat in normale dosering, Daraprim in een dosering van 20 tot 25 mg per dag. Deze therapie is voor het ongeborn kind lang niet ongevaarlijk; bij rattenproeven is gebleken dat Daraprim beschadiging van de vrucht kan geven (*Hicke*). Trouwens voor de moeder is deze verbinding ook niet zonder gevaar, daar het bij haar een agranulocytose kan veroorzaken. Over de invloed van het veel minder toxische rovamycine (Spiramycine) is nog weinig bekend. Deze medicatie wordt in Frankrijk erg aanbevolen.

Wordt het kind met zeer ernstige afwijkingen geboren (hydrocephalus bijvoorbeeld), dan zal in het algemeen behandeling niet veel meer helpen, aangezien littekenvorming in de hersenen reeds is opgetreden. Ook de behandeling van chorioïditislittekens zal weinig zin hebben, daar de littekens niet er door zullen veranderen. Heeft het kind geen of geen direct waarneembare afwijkingen, dan zal het niet voor behandeling komen, aangezien dan niet aan een infectie wordt gedacht. De beste kans heeft de behandeling bij kinderen met algemene afwijkingen zoals icterus, hepatosplenomegalie en trombopenie, waarbij men kan aannemen dat de parasieten nog in het lichaam circuleren en dus bereikbaar zijn voor de geneesmiddelen.

Een profylaxe kan alleen worden geprobeerd, wanneer men door systematisch en geregeld onderzoek van alle zwangeren de aanstaande moeders die in de graviditeit worden besmet, zou opsporen. Dit zou een zeer tijdrovend en kostbaar onderzoek zijn. Het is namelijk niet voldoende om alle vrouwen die de eerste keer een negatieve titer hebben, geregeld te controleren. Men zal ook de vrouwen die de eerste keer een lage titer hebben, nog minstens eenmaal moeten controleren om uit te maken of deze lage titer het resultaat is van een oude chronische infectie of van een beginnende acute infectie. Van de vrouwen die de eerste maal een hoge titer hebben, is niet uit te maken of deze het resultaat is van een infectie, opgelopen enige tijd voor de zwangerschap of in de graviditeit. Zelfs een stijging van de eerste hoge titer is geen bewijs

voor een recente infectie, daar in de zwangerschap de voor de zwangerschap bestaande positieve titers vaak weer oplopen, zoals in het volgende voorbeeld.

Een vrouw beviel van een gemacereerd kind, dat waarschijnlijk was overleden aan een congenitale toxoplasma-infectie. De S.F. van de moeder was 1 op 2 048. Drie maanden later werd de vrouw opnieuw zwanger en in twee maanden tijd liep de titer van de S.F. op tot 1 op 262 144. Zij kreeg een gezond kind.

Mocht men al in staat zijn alle vrouwen die een infectie in de zwangerschap krijgen, op te sporen en zou men hen allen gaan behandelen dan is het nog de vraag of men met zijn behandeling tijdig genoeg komt om het kind voor het ontstaan van beschadigingen te behoeden. Indien bij de moeder namelijk een hoge titer wordt aangetoond, heeft de parasiet al enige tijd in haar bloed gecirculeerd en is het kind waarschijnlijk ook al geïnfecteerd.

Bovendien kan het middel dat als profylacticum wordt gebruikt, misschien nog meer schade doen dan de parasiet.

Summary. The importance of serology in diagnosing „congenital toxoplasmosis“. A congenital *Toxoplasma* infection is likely to be found in some six per mille of all neonates. Serious abnormalities, however, are exceedingly rare in these infants. Chorioretinitis is the most common abnormality. In a large proportion of cases this is overlooked because the foci are often localized at the periphery of the eye. A large number of infants with a congenital infection show no abnormality whatever. In many cases, therefore, the diagnosis can be made only on the basis of serological findings.

- Desmonts, C. J. Couvreur en M. S. Ben-Racid (1965) Arch. Franç. pédiat. 22, 1183.
Hickl, E. J., U. Mohr en G. Martens (1964) Arch.f.Gynäk. 199, 634.
Kräubig, H., in: Toxoplasmose Praktische Fragen und Ergebnisse. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966.
Paul, J.: Frühgeburt und Toxoplasmose. Urban und Schwarzenberg, München und Berlin, 1962.
Roever-Bonnet, H. de (1961) Ned.T.Geneesk. 105, 1865.
Roever-Bonnet, H. de (1969) Trop.geogr.med. 21, 443.
Rommel, M. en J. Breuning (1967). Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 80, 365.
Strannegård O. Academisch proefschrift, Göteborg, 1967.
Thalhammer, O. in: Toxoplasmose praktische Fragen und Ergebnisse. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1966.