

P.H. VAN THIEL-LEZING 1984

# Retrospectief denken als medisch parasitoloog: experiment en auto-experiment\*

door

Dr. P.H. van Thiel

*emeritus hoogleraar in de parasitologie  
aan de Rijksuniversiteit te Leiden*



# Retrospectief denken als medisch parasitoloog: experiment en auto-experiment\*

\* Voordracht gehouden op 12 juni 1984 ter gelegenheid van het 70-jarig bestaan van de Vereniging  
Instituut voor Tropische Geneeskunde Rotterdam - Leiden.

door

Dr. P.H. van Thiel

emeritus hoogleraar in de parasitologie  
aan de Rijksuniversiteit te Leiden



FORIS PUBLICATIONS  
Dordrecht

Zeer gewaardeerde dames en heren,

Toen mij gevraagd werd op deze, gedenkwaardige, dag van onze vereniging een lezing te houden, was mij terstond duidelijk, dat dit alleen mogelijk zou zijn door te putten uit mijn wetenschappelijk werk en uit dat van mijn medewerkers. Zo zal ik trachten enkele facetten naar voren te brengen van de waarde van het experiment en het autorexperiment op drie gebieden: te weten malaria, leptospirosis en cercariae dermatitis.

A. Malaria

In de voordracht ter gelegenheid van de Laveran-herdenking in 1980 sprak ik over malaria in Nederland; deze wordt er overgebracht door het biotype atroparvus van Anopheles maculipennis (A.m.). In een gebied waar een ander biotype van dezelfde mug, A.m. messae gevonden wordt, komt geen malaria voor. Beide typen zijn bijzonder gesteld op varkensbloed (1).

In Italië bestaat een overeenkomstige situatie: gebieden met hevige malaria in het zuiden waar de ziekte overgebracht wordt door Anopheles maculipennis biotype labranchiae; en gebieden zonder malaria, vooral in het noorden, waar voornamelijk A.m. messae, naast A.m. atroparvus gevonden worden. Deze laatsten tonen weinig affinititeit voor de mens.

Dit heeft de bekende mariooloog GRASSI ervaren in Massarosa, waar hij in 1921 met onbedekte armen en benen, de ramen wijd open, overnachtte. Hij werd slechts door weinig anophelinen gestoken, niettegenstaande de enorme aantallen aanwezig in toestemming van de autor.

de stallen. Dank zij Dr. HACKETT van de Rockefeller Foundation was het mij elf jaar later mogelijk de malaria in Nederland met die in Italië te vergelijken. Ik kon het historische experiment van GRASSI in dezelfde kamer onder identieke omstandigheden herhalen. Geen Anopheles kwam mij steken (2). Dit experiment had in Zuid Italië niet genomen kunnen worden. Daar zou A.m. labranchiae zoveel van mensenbloed houden, dat SWELLENGREBEL (1934) eens schreef: "Al het gestalte vee ter wereld zal Zuid Italië niet tegen malaria kunnen beschermen, daar A.m. labranchiae zich door geen stallen laat verschalken, maar regelrecht op de mens afvliegt" (3).

Hebben genoemde biotyphen inderdaad een verschillende voorkeur voor soorten bloed? ROUBAUD ontkent dit. Volgens hem kan een vrouwelijke malariamug alleen de huid van een dier doorboren als het aantal tanden op de maxillen groot genoeg is (4). Deze theorie is door mij bestreden (5). Bestaat er dus wel degelijk antropophilie of wel voorkeur voor mensenvloed? Nee, zeggen MARTINI en TEUBNER (1933), anthropophilie doet zich daar voor waar de mug in de woning het gunstigste microklimaat aantreft met betrekking tot temperatuur en vochtigheid (6).

In deze sfeer van malarioriologische problematiek bezocht mij in 1934 de student Jan REUTER. Hij had proeven genomen over de wijze waarop een bij een bloem herkent. Hij wilde nu op mijn laboratorium, met het oog op een promotie, werken over de vraag hoe een malariamug de mens herkent. Als dit bekend zou zijn, zou er misschien een wijze van malariebestrijding uit kunnen volgen. Zo werd door hem in mijn laboratorium het experiment ingevoerd tot het oplossen van een principiële vraag in de

#### malariaiologie.

Begonnen werd met een imitatie-arm: een horizontale glazen buis, waardoor water van 37°C stroomde; op de buis werden telkens twee stroken filterpapier gedrenkt in substanties, waarvan de mogelijk verschillende attractiviteit op muggen onderzocht moest worden. De buis bevond zich in een kooi vol met vastende A.m. atroparvus, die eerder met bloed volgezogen gevangen waren in een varkensstal nabij Haarlem. Gedefibrineerd bloed trok aan met een voorkeur, in den regel, voor dat van het varken boven dat van de mens, maar temperatuur bleek een basis-stimulans te zijn. Geen attractie door vetzuren uit zweet. Ook varkensfaeces trok aan, in tegenstelling tot skatol, indool en ammoniak, die de typische geur ervan veroorzaken.

Om te weten te komen of deze attractie voor bloed van varken en mens nu ook geldt voor varken en mens als zodanig, werd in een weiland bij Leiden een keuze-apparaat (no. 1) geplaatst: twee houten hokken van 1x2 m, 1 m hoog, beide door kachelpijpen met afsluitende proppen verbonden met een tussen-gelegen kistje, waarin de vastende muggen. REUTER of ik overnachtten in het ene hok, een varken in het andere. Bij zonsondergang werden de proppen weggetrokken, zodat de muggen tot de volgende morgen hun keuze konden bepalen. Het varken trok meer A.m. atroparvus aan dan de mens; het varken werd wél gezien, de mens niet, maar in de beperkte ruimte van het hok-experiment bleek A.m. atroparvus allereerst een hok binnen te gaan omdat het er warmer en vochtiger is dan buiten. Door het aanbrengen van natte doeken in het door mij bewoonde hok kon ik zelfs meer muggen aantrekken dan een groot varken (7)!

Toen REUTTER zijn oriënterend onderzoek met succes had volbracht en was vertrokken, werd de begeerde in mij gewekt met de hokken naar Italië te gaan om er met de malariagevaarlijke A.m. labranchiae te kunnen werken. Zo trok ik in 1936 naar Corsica, waar ik hulp kreeg van collega SAUTET. Hier gingen de muggen toch niet naar mij toe en de A.m. labranchiae zogen in veel geringer percentage bloed bij het varken (24-30%) dan de A.m. atroparvus in Leiden (60-94%). Het beperkte milieu van het hokkenapparaat deugde blijkbaar niet voor de bestudering van A.m. labranchiae in het Middellandsche Zeegebied (8).

Dus werd in 1937 in Leiden, in hetzelfde al eerder gebruikte weiland, een ander keuzeapparaat (No. 2), geplaatst: in een grote draadgazen kooi van 7x5 m, 2.4 m hoog, werden weer uit Haarlem afkomstige, vastende A.m. atroparvus losgelaten. zij konden nu geheel vrij de vroeger gebruikte hokken binnengaan, die geen kachelpijpen meer hadden, maar waarin zich in één wand een opening van 4 dm<sup>2</sup> bevond, van binnen afgesloten door een ijzerdraadgazen val met zodanig geconstrueerde toegangsspleet, dat de gevangen muggen niet meer terug konden. De hokken waren evenwijdig aan elkaar geplaatst met de val aan lijdende. In een van de hokken bevond zich weer één van twee proefpersonen, in het andere een varken. Beiden konden dus nu niet gestoken worden.

In 7 proeven met driehonderd muggen werden in de val bij het varken 94% gevangen en in de val bij de mens slechts 6%. Bovendien werden ook nog 3 proeven uitgevoerd zonder gebruik te maken van vallen. Bij één van deze proeven werden A.m. atroparvus muskieten gebruikt, gekweekt uit in blootwater verzamelde poppen. Van 390 A.m. atroparvus kwamen slechts 9% bij de mens en 91% bij het

varken. Door vochtige lappen werd de op mij uitgeoefende attractie nu niet verhoogd. Temperatuur en vochtigheid, faeces en urine bleken bij de attractie door het varken geen rol te spelen. De grote voorkeur van A.m. atroparvus voor het lokale varken, diens zoöphilie, was hiermede dus duidelijk aangetoond (9).

Natuurlijk ging ik het volgende jaar met dit nieuwe keuzeapparaat weer naar Corsica. Helaas bleken er te weinig anophelinen aanwezig te zijn voor de proeven. Mijn hulp, een tropencursist, kon niet verder mee. Ik ging alleen verder. Professor MISSIROLLI uit Rome wees mij een plaats in Zuid Italië, in Zapponeta, nabij de Adriatische Zee ter hoogte van Napels. Op het apparaat, dat uit Corsica verzonden was, werd gedurende een week tevergeefs gewacht in het nabij Zapponeta gelegen Foggia. Daarom ging ik terug naar de douane in Livorno, vanwaar het apparaat voor mij uitgedreven werd naar mijn standplaats. Ik kreeg hulp van collega BEVERE. Er deed zich een nieuw probleem voor: van 800 vastende A.m. labranchiae, dus van het beruchte Zuid Italiaanse biotype, waren in 5 proeven maar 29 bereid de smalle gleuf in de val van mijn hok binnen te gaan, tegen 17 in dat van het varken. Dus werden de vallen verwijderd. Tegen malaria werd prophylactisch kinine gebruikt (het was in 1938!). Nu kwamen in 3 proeven van 550 muggen in de grote kooi 145 door de grote opening de hokken binnengaan, van de stekende nu 78% bij mij en slechts 22% bij het varken. De anthropophilie van A.m. labranchiae ten opzichte van het lokale varken was hiermede bewezen. In één proef met de beruchte A.m. elutus uit nabijgelegen gebied werd ik zonder val zo hevig door meer dan 100 exemplaren gestoken (het varken slechts door 27), dat omstreeks middernacht de vallen moesten

worden angebracht (10,11).

In 1939 werd hetzelfde keuzeapparaat No. 2 weer in de wei bij Leiden gebruikt, nu, samen met Kees WEURMAN, ter bepaling van de attractie voor A.m. atroparvus uitgeoefend door koolzuur. Dit heeft alleen reeds een attractie voor deze mug, maar, gecombineerd met verhoede warmte- en vochtigheidsgraad en met gedefibrineerd varkensbloed, kon deze attractie (46 muggen) die van het varken (121) toch niet evenaren (12).

In de voorafgaande jaren werd met het keuzeapparaat No. 2 wél onder zoveel mogelijk natuurlijke omstandigheden gewerkt, maar daarbij hadden wij de omstandigheden, die het experiment konden beïnvloeden niet in de hand. Daarom keerde ik in 1940 toch weer terug naar het laboratorium om een olfactometer te gebruiken, waarmee Amerikaanse en Engelse onderzoekers een gunstig resultaat hadden verkregen bij overeenkomstig onderzoek van vliegen. Dit gelukte (13).

Toen kwamen de oorlogsjaren. Daarna bewees mijn medewerker Jaap LAARMAN in zijn zeer nauwgezette dissertatie van 1955 hoe groot de waarde van zo'n olfactometer is, eerst met A.m. atroparvus uit de onuitputtelijke varkensstal bij Haarlem, later met gekweekte muggen van hetzelfde biotype. Temperatuur is toch geen basisfactor bij de attractie, zoals REUTER beschreef, maar het zijn juist de bloedgeuren die veroorzaken dat een gering temperatuurverschil een richting gevende invloed op muggen uitoeft. De essentiële rol van koolzuur bij de oriëntatie van muggen is die van een activerende stimulans (14).

Later, in 1957, gebruikte Rob BROUWER, met succes, een dergelijke olfactometer in zijn dissertatie-onderzoek naar een mogelijk

verschil in aan trekkingsskracht voor anophelinen tussen verschillende proefpersonen, manschappen van de Koninklijke Marine, die in de tropen hadden vertoefd en ervaring hadden ontrent hun attractiviteit voor muggen. Dit verschil bleek onderdaad aanwezig te zijn. Lucht stroomde over hun arm die zich in een cylinder bevond. Een kooitje met vastende muggen werd voor de uitstroomopening van twee van die cylinders geplaatst, zodat de attractiviteit der proefpersonen kon worden beoordeeld. Zij hoefden zich dus niet te laten steken. Als muskiet werd nu niet een kweek van zoöphiele A.m. atroparvus gebruikt, maar een van de anthropophiele A. stephensi, malariavector uit India. Deze mocht niet met bloed van dieren worden gevoed; dit deed BROUWER gedurende drie jaren op zijn eigen arm. Soms gebeurde dit door studenten of medewerkers van het laboratorium.

Telkens 500 gekweekte muggen kwamen steken. Tegen de jeuk werd phenergan-crème gegeven. Toen bleek dat een vrijwilliger anaphylactische verschijnselen vertoonde, werd aan de vrijwilligers in het vervolg preventief een dragee Phenergan toegediend (15).

Tenslotte werkten, weer op het laboratorium, Jan GEROLD en Jaap LAARMAN met succes met een selectieapparaat om inzicht te krijgen in het ontsnappen van anophelinen uit met DDT bespoten quizen, maar dat was gedeeltelijk na het begin van mijn emeritaat (16). Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek, ook op het terrein van het gedrag van Anopheles, blijft noodzakelijk. Er kon wel eens een grote visie schuilen in de in 1981 door onze oud-tropencursist E.P. VAN DER ESCH bij zijn Utrechtse promotie verdedigde stelling: "Malaria-eradicatie op grote schaal is als niet geslaagd te beschouwen wegens gebruik van niet-biologische bestrijdingsmiddelen"

(17). De heden bestaande resistentie van de mariaparasiet tegen

malaria middelen en van Anopheles tegen insecticiden geeft aan deze stelling bijzonder reliëf.

Inmiddels - het was in 1949 - werd mij opgedragen in Indonesië gedurende een jaar te trachten de hyperendemische malaria, veroorzaakt door A. sundaicus, in de geïsoleerd gelegen kampung Marunda te bestrijden door middel van DDT-bespuiting op de binnenwand van alle woningen en stallen. Het was namelijk niet zeker of die Anopheles daardoor gedood of verdreven zou worden. Acht bewoonde huizen dienden als proefhuizen, waaronder één waar de mantri's van onze Dienst bij toerbeurt woonden en die van vallen, kleppen enz. werd voorzien. De onbehandelde kampongs Leng Keng Ong en Tjilintjing deden dienst als controle-gebied. Na zes maanden werd de bespuiting herhaald. Onder leiding van het Hoofd van de Dienst der Malariabestrijding, collega STOKER, werd ik terzijde gestaan door RADEN MAS WINOTO.

Hoe onbevredigend het werken onder dergelijke natuurlijke omstandigheden is, blijkt alleen al uit de mogelijkheid dat vele muggen, al of niet na contact met de bespoten bilik wanden, door kieren kunnen ontsnappen, zodat hun overlevingsduur niet kan worden bepaald. Diepe teleurstelling was dat A. sundaicus, vóór het bespuiten ruimschoots aanwezig, na de bespuiting in Marunda afwezig bleef, ten zeker mede ten gevolge van de abnormaal droge Westmoesson 1949/50, waardoor het zoutgehalte der broedplaatsen van A. sundaicus in de naburige visvijvers te hoog was geworden. Voor onze waarnemingen hebben wij gebruik kunnen maken van de meer zoöphiele A. subpictus, die aanwezig bleef. A. sundaicus bleef wél in de controle dorpen.

**Resultaat:** kinderen die in het observatiejaar werden geboren, bleven zonder malaria, het percentage van de ziekte bij 1-2-jarigen werd aan-

merkelijk gereduceerd en de infectie door Plasmodium falciparum, de verwekker der malaria tropica, bijna uitgeroeid. Dit resultaat moge bevredigend zijn, de onzekerheid blijft bestaan in hoeverre deze malaria-reductie is veroorzaakt door de tijdelijke afwezigheid van A. sundaicus ten gevolge van het hoge zoutgehalte van hun broedplaatsen, dan wel door hun gereduceerd aantal, gedood of verdreven, tengevolge van de bespuitingen (18).

Moesten wij terugrijpen naar waarnemingen in hokken? De gelegenheid deed zich spoedig voor. In 1953 werd mij verzocht in het toenmalige Nederlands Nieuw-Guinea gedurende een half jaar een onderzoekt te helpen opzetten betreffende de mogelijkheid de door de A. punctatus-groep van muggen veroorzaakte zware endemische malaria te bestrijden door een residueel insecticide. Aan die mogelijkheid was getwijfeld, omdat deze musketen geen echte huismuggen zouden zijn. Op een terrein bij Hollandia konden drie mantri's gedurende een nacht op zichzelf ongeveer 500 anophelinen vangen, waarvan tweederde tot de gevaarlijke groep behoorden. Na overleg met het Hoofd van de Dienst der Malariabestrijding, Dick METSELAAR, bouwde hij op dit terrein drie evenwijdig aan elkaar geplaatste miniatuur woningen op palen, evenals de inheemse woningen vervaardigd van atap: 3x2 m, 1.7 m hoog, tot dak 2.3 m. In de oostwand der huisjes werden buitenvliegende muggen te vangen ter bepaling van hun overlevingsduur. De muggen konden de huisjes alleen binnenkomen door een ruimte tussen wand en dak, die door kleppen gesloten kon worden. Gedurende twee maanden werden in één van die huisjes waarnemingen gedaan om trent het gedrag van A. punctatus, A. farauti en A. koliensis ook van A. karwari. Een mantri, die zich moest laten steken, overnachtte er van zonsontgang tot zonsopgang. Na het bloedzuigen

zetten de muggen zich op de wand, maar bij zonsopgang toonden zij de neiging het huisje te verlaten; 6% bleek toen nog geen bloed te hebben gezogen. Elke nacht kwamen ongeveer 100 muggen binn en, maar door droogte daalde dit aantal daarna zó sterk dat de proef enige tijd onderbroken moest worden.

Na dit vóóronderzoek werd de binnenwand van één huisje bespoten met DDT, het tweede, 10 m verwijderd van het eerste, met dieldrin; het derde, op 20 m afstand van de vorige, bleef onbespoten. In alle drie de huisjes overnachtte weer een mantri die zich moest laten steken. In het DDT-huisje ontsnapte nog 3-20% der binnengekomen anophelinen aan het letale effect van DDT. Zes maanden later stierf toch nog 60% van de in de vallen binnengevlogen muggen 24 uur na contact met de wand. Hoewel het aanvankelijke effect van dieldrin voortreffelijk leek, daalde dit zó snel dat besloten werd te beginnen met het bespuiten van de binnenwand der woningen in dorpen rondom het Sentani-meer met DDT (19). De Nimboran-Vallei deed dienst als controle-gebied. In beide gebieden werd door METSELAAR een voortreffelijk malarioriematisch onderzoek verricht vóór en 1 en 2 jaar na de bespuiting, terwijl pasgeboren kinderen geregeld werden gecontroleerd, zoals vastgelegd in zijn dissertatie. Er trad een aanmerkelijke verbetering op in de parasietendrager- en miltindices van de bevolking, maar de malariatransmissie kon er toch niet volledig worden onderbroken (20).

In Nieuw-Guinea werd dus met succes gebruik gemaakt van miniatuur woningen, waardoor waarlijk een kroon werd gezet op de hokkenexperimenten uit voorafgaande jaren. Hier werd dus geen auto-experiment uitgevoerd, zoals vroeger nodig was; maar Anopheles nam wél een proef met mij, want, in Nederland teruggekeerd, kreeg ik, na

het stoppen met de chloroquine-prophylaxe volgens "het boekje", een typische malaria tertiana.

Tenslotte heeft mijn promovendus Rudi SLOOFF in zijn mathematisch onderbouwd proefschrift uit 1964 in Westelijk Nieuw-Guinea het, eigenlijk bekronende, werk op het gebruik van proefhuisjes geleverd door uitbreiding te geven aan de door METSELAAR en mij verrichte waarnemingen. Hij deed dit in Arso, een onbespoten gebied, en in Entrop, dat reeds herhaaldelijk bespoten was. De DDT-residu's op de wand van de woningen bleek de aantrekkingskracht van de zich binnenshuis bevindende gastheren, vooral voor A. punctulatus, aanmerkelijk te verminderen. De frequentie waarmee een huis zal worden bezocht, is in hoge mate afhankelijk van de gewoonten van de menselijke bevolking. Op grond van berekeningen tot welke waarde de dagelijkse overlevingskans van de muskiet moet worden teruggebracht, wil een effectieve bestrijding van malaria mogelijk zijn, onder omstandigheden zoals die prevalenten in Arso en Entrop, bleek dat er geen sprake van is dat de malaria in Arso en Entrop kan worden bestreden met behulp van DDT-huisbespuiting alleen (21).

Vanzelfsprekend is experimenteel malaria-onderzoek zonder proefhuisjes ook mogelijk. Een stralend bewijs is geleverd door Joep MEUWISSEN in zijn dissertatie-onderzoek van 1963 over "Malariabestrijding met gemedicineerd zout op Westelijk Nieuw-Guinea". Er werd in vier proefdistricten gewerkt, welke tezamen door circa 10.000 personen werden bewoond. Het onderzoek omvatte allereerst een proef met het toedienen van zout met pyrimethamine, een overgangsfase van verstrekking van chloroquine-pyrimethamine-zoutmengsel en daarna een van verstrekking van

gechloroquiniseerd zout. Geen enkele bestrijdingswijze van malaria leidde op Nieuw-Guinea zó snel tot een gunstig resultaat als het verstreken van het chloroquine-zoutmengsel, maar het leidde in onbespoten gebied toch niet tot interruptie van malariatransmissie bij de jongste leeftijdsgroep. Onder bepaalde voorwaarden moet deze evenwel mogelijk worden geacht door de combinatie van distributie van gechloroquiniseerd zout met huisbespuiting. (22).

Wijlen Prof. FLU, de vroegere directeur van ons Leidse Instituut, had in 1927, tijdens een studiereis in Suriname, boeren met blote voeten en benen in grasland laten staan om er patatta-mijten op te vangen (23). Ook ik zou er met die noodzaak van de benenproef geconfronteerd worden, vele jaren later, in 1960. Mij was toen opgedragen, na een jaar studie, rapport uit te brengen betreffende de malariaproblematiek in verband met het aanleggen van een stuwweer in het malarialijke Brokopondo-gebied in het binnenland. Het aantal A. darlingi, de belangrijkste malarivector in dit gebied, bekend als sterk anthropophil, bleek er evenwel zo gering te zijn dat wij genoodzaakt waren op verschillende plaatsen in het genoemde gebied onze onthlete benen aan A. darlingi aan te bieden in de verwachting aldus inzicht in frequentie en levensgewoonten van deze mug te leren kennen. Zo hebben de mij toegevoegde assistent, de boslanddokter Humphry ASIN, de parasitoloog bij het Bureau voor Openbare Gezondheidszorg in Suriname, Tom REYNGA, die vaak hielp, en ikzelf 45 avonden doorgebracht van zonsondergang vaak tot middernacht. In een tijdsbestek van 8 maanden kwamen slechts 3 exemplaren binnenshuis en 1 buitenshuis ons steken. En toch was de kennis van de leefwijze

van A. darlingi, die niet in haar gehele verspreidingsgebied in Zuid Amerika dezelfde is, fundamenteel voor mijn advies, dat moest worden gegeven (24). Gelukkig hebben wij deze teleurstelling moreel kunnen overwinnen door het bedelen om faeces van Bossnegers. Daardoor konden wij een bijdrage leveren aan de vereiste medische inventarisatie van het stuumeergebied, namelijk betreffende parasitaire darminfecties. ASIN is hierop later bij mij in Leiden gepromoveerd (25).

#### B. Leptospirosis

In het nu volgende gedeelte van mijn voordracht komt een geheel andere vorm van auto-experiment aan de orde. Het onderzoek betreft infecties veroorzaakt door leptospira, microscopisch kleine, alleen in het donkere veld zichtbare organismen, het meest verwant met Protozoa, minder met Bacteriaceae, maar tegenwoordig meestal geannexeerd door de Bacteriologen. Een publicatie van ZUELZER uit 1922 had mij erg geïntrigeerd. Haar zou het gelukt zijn culturen van apathogene leptospira, Leptospira biflexa, geïsoleerd uit water van verschillende herkomst, in caviae te doen veranderen in de pathogene L. icteroohaemorrhagiae, de verwekker van de ziekte van WEIL (26). Dit is mij nooit gelukt, maar aan haar, ook met een door mij geïsoleerde stam uit een slijmpropje van een weinig gebruikte waterkraan, wél, zonder twijfel doordat bij haar verwisseling van cultuurbuisjes had plaatsgevonden.

In mijn voormalige éénmansbedrijf was deze niet mogelijk (27). Het gelukte mijn promovendus Johan APPELMAN (1934) pathogene leptospira te isoleren uit Leids grachtwater naast een fabriek, waar steeds ratten voor mij werden gevangen die L. icteroohaemorrhagiae met de urine uitscheiden en - men moet maar boffen - waar

kort tevoren een vrouw zo "vriendelijk" was geweest daar in het water te vallen en de ziekte van WEIL te krijgen.

APPELMAN isoleerde de leptospira in zijn badproef door 3 caviae met geschorren en gescarificeerde buikhuid gedurende één uur in 10 liter, te onderzoeken, lauw water te baden. Daardoor was het hem mogelijk enkele vragen betreffende de epidemiologie der ziekte van WEIL te beantwoorden (28).

Nu beschikte ik over een Weil-stam Coppée, door SCHUFFNER in Amsterdam uit een patiënt met de ziekte geïsoleerd. Deze stam was 8 jaar regelmatig op het laboratorium voortgekweekt zonder dierpassage. In de badproef bleek deze leptospira toch in de cavia te kunnen binnendringen, maar niet meer ziek te kunnen maken, hoewel de leptospirae gedurende vele dagen in het cavia-bloed circuleerden. Het serum, aanvankelijk negatief, toonde evenwel 20 dagen na de badproef toch een duidelijke specifieke titer van 1 : 1000, als bewijs van het bestaan van een inapparente infectie. Deze bleek voldoende om de cavia daarna tegen een infectie met een virulente stam van hetzelfde organisme te beschermen. Op grond van dit resultaat trachtte ik mijzelf in 1937 tegen die ziekte te immuniseren, omdat men in die dagen trachtte de levende ziekteverwekker te gebruiken voor immunisatie tegen pest en vlektypus. Zo liet ik 2 cc levende cultuur van de genoemde stam Coppée subcutaan bij mij inspuiten. Het resultaat was fantastisch: op de 6e dag had ik slechts een geringe verhoging van temperatuur; blijkens de inspuiting van bloed bij caviae, geen leptospiromie. Ook geen leptospirurie of albuminurie, maar een specifieke serumtitert werd verworven van 1 : 10.000. Ik had dus een atypische ziekte van WEIL doorgemaakt.

Spontaan meldden zich toen 4 andere proefpersonen voor immunisatie met kleinere hoeveelheden Coppée-cultuur (1 cc, ½ cc en 1 of 2 lussen). Bij 3 van hen ontstond weer een symptoom-los verlopende ziekte van WEIL, maar collega BEEUWKES, die slechts ¼ gedeelte van de mij toegediende dosis had ontvangen, toonde wel een gemitigeerd beeld van de ziekte, maar werd toch erg ziek dat hij te bed moest blijven en zich vele dagen daarna adynamisch voelde. Dit resultaat moet zonder twijfel worden toegeschreven aan zijn dispositie. Dit auto-experiment leerde dat bij caviae waargenomen verschijnselen niet op ongeveer dezelfde wijze ook voor de mens gelden. De mens is blijkbaar voor "apathogene" leptospirae gevoeliger dan de cavia (29).

Zo is het ook niet vanzelfsprekend dat streptomycine, dat mij in een vergelijkend onderzoek van 6 antibiotica bij de therapie van de ziekte van WEIL bij caviae verreweg de beste resultaten opleverde, dit ook bij de mens doet (30). In 1956 werd in de Lancet nog getwijfeld aan de waarde van antibiotica bij de behandeling van leptospiroses (31). Het is mij niet bekend of mijn ervaring in de kliniek aandacht heeft gekregen.

In 1954 werd mij de vraag voorgelegd welke de infectiemodus is bij de ziekte van WEIL bij zwemmen in open water. Mijn zeer kritische student ENGELBRECHT en ik waren ervan overtuigd dat toch slechts het auto-experiment hierop een antwoord zou kunnen geven. Nu bezat ik een stam Andaman van L. grippotyphosa, die in Nederland de steeds mild verlopende "modderkoorts" veroorzaakt en serologisch van L. icterohaemorrhagiae verschilt. KORTHOF had een patiënt met algemene paresis met levende cultuur van deze

leptospirae zonder schadelijke gevolgen behandeld. Deze stam, die reeds meer dan 20 jaren in het laboratorium zonder dierpassage was voortgekweekt, had de virulentie voor proefdieren geheel verloren. Met deze stam gelukte het ons beiden niet, noch een derde proefpersoon, gasteraal (in capsule), oraal of nasaal te infecteren, niettegenstaande een half uur mondspoelen, 10 minuten gorgelen met miljoenen leptospirae; wél lukte de infectie bij één onzer percutaan na applicatie der leptospirae op licht bloedende scarificaties, zonder ziektesymptomen, maar met een positieve homologe serumtitert van 1 : 300.

Hierna werd dezelfde proef herhaald met L. icterohaemorrhagiae, nu niet met de stam Coppée maar met de stam Wijnberg. Deze stam was eveneens jarenlang op mijn laboratorium voortgekweekt en volkomen avirulent voor caviae geworden. Gelukkig bleef nu tegenslag uit: de infectie gelukte niet, behalve nadat de leptospirae via scarificaties op de arm naar binnen konden dringen. Na afloop van dit experiment was de serumtitert 1:100.

Dat avirulente leptospirae moeilijk een mens kunnen infecteren, bleek uit een slotproef met 10 personen, bij wie op al of niet bloedende huidscarificaties 10 tot 100 leptospirae van de genoemde Andaman-stam werden geappliceerd. Bij 8 was het resultaat negatief, bij 2 lukte dit wél, maar met meer, 500 van deze leptospirae. Bij zwemmen in buitenwater kunnen infecties van de mens door avirulente leptospirae hem waarschijnlijk dus niet een geringe immuniteit opleveren, die hem tegen de ziekte van WEIL beschermen. Het relatief zeldzaam voorkomen van die ziekte kan hierdoor dus niet worden verklaard (32).

#### C. Cercariae-dermatitis

Nog één auto-proof om aan te tonen dat de dermatitis, die een Haagse patiënt van collega BONSEL in 1957 op zijn benen had gekregen, cercariae-dermatitis was en geen dermatitis pratisis. Patiënt had met zijn benen tijdens een hittegolf in een sloot met slakken gebungeld. Hand en arm dompelde ik gedurende 20 minuten in een bak met slootwater, samen met die slakken die cercariae van Trichobilharzia ocellata bleken uit te scheiden, waarvan het volwassen stadium in vogels leeft. Speldeprikken werden gevoeld en op mijn arm waren terstond een 50-tal maculae zichtbaar, die licht papuleus, later papulo-vesiculeus werden, geringe jeuk veroorzaakend, eenbeeld gelijkend op dat van de patiënt. Twee dagen later herhaling met biopsie in de hoop de larve te kunnen aantonen. Dit mislukte tengevolge van de hevige allergische reactie die de cercarie blijkbaar radicaal had opgeruimd; geen reden evenwel om te twijfelen aan de diagnose cercariae-dermatitis (33).

Deze voordracht wil ik niet afsluiten zonder te hebben vermeld dat ook mijn medewerker LAARMAN in 1949 zijn toevlucht tot het auto-experiment heeft genomen. Hij wreef copra-stof met mijten in zijn huid en bracht levende mijten gedurende 10 uren in contact met zijn arm om meer inzicht te verkrijgen in de aetiologie van de, als copra-schurft bekende dermatitis, voorkomende bij dokwers in Rotterdam (34).

Blijft nu mijn naam gekoppeld aan een wetenschappelijk werker die pathologisch bezeten was van het auto-experiment? Neen, die naam leeft voort in de donkerste gedeelten van het regenwoud van

Centraal Afrika in holen in de bodem bij het stekelvarken en

wel als Anopheles van Thiel, die zeker de vector is van de stekelvarken-malariaparasiet Plasmodium atheruri. Dankzij de speurzin en grote entomologische bekwaamheid van Jaap LAARMAN is deze Anopheles-soort in 1956 door hem ontdekt (35), in 1958 beschreven (36), tijdens zijn detachering als "Associate Research Fellow" in het Irsac-Centrum van Lwiro.

Het u gebodene was een brok retrospectief denken als medisch parasitoloog. Zonder relativerend denken had ik deze voordracht niet kunnen houden. De medegedeelde feiten en overwegingen hebben evenwel alleen zin als wegwijzer voor het heden.  
Ik dank U voor Uw aandacht voor "de taaie oude van het Leidse Rapenburg" (37).

REFERENTIES

1. Thiel, P.H. van (1980) Malaria-onderzoek in Nederland tot 1950. Symp. Malaria Centennium, Leiden, 1980, 23-27.
2. Thiel, P.H. van (1933) Investigations on the range and differentiation of Anopheles maculipennis races and their bearing on the existence or the absence of malaria in Italy. Riv.di Malariaol. 12:281-318. Acta Leidensia 1934, 9:232-273.
3. Swellengrebel, N.H. (1934) De "Muggenrasen-conferentie" te Rome. Ned.Tijdschr.Geneeskd. 78:4863-4865.
4. Roubaud, E. (1928) Nouvelles recherches sur l'évolution zoophile des faunes d'Anophèles en Europe d'après des données de l'armement maxillaire. Ann.Inst.Pasteur 43:553-618.
5. Thiel, P.H. van (1935) Onderzoeken omtrent het gedrag van Anopheles ten opzichte van mensch en dier, mede in verband met de rassenstudie bij Anopheles maculipennis. Geneesk.Tijdschr.Ned. Ind. 75:2101-2118. Acta Leidensia 1935/36, 10/11:268-298.
6. Martini, E., Teubner, E. (1933) Ueber das Verhalten von Steckmücken besonders von Anopheles maculipennis bei verschiedenen Temperaturen und Luftfeuchtigkeiten. Arch.Schiffs Tropenhyg. Beih.1, 37:6-80.
7. Reuter, J. (1936) Oriënterend onderzoek naar de oorzaak van het gedrag van Anopheles maculipennis Meigen bij de voedselkeuze. Dissertatie Leiden.
8. Thiel, P.H. van, Sautet, J. (1937) Etude concernant l'existence des biotypes anthropophiles de l'Anopheles maculipennis. Bull. Soc.Path.Exot. 30:186-193. Acta Leidensia 1952, 22:108-136.
9. Thiel, P.H. van (1937) Quelles sont les excitations incitant l'Anopheles maculipennis atroparvus à visiter et à piquer l'homme ou le bétail? Bull.Soc.Path.Exot. 30:193-203. Acta Leidensia 1937/38, 12/13:287-298.
10. Thiel, P.H. van, Bevere, L. (1939) Preuve expérimentale de l'anthropophilie d'Anopheles maculipennis labranchiae et elutus. Bull.Soc.Path.Exot. 32:103-109. Acta Leidensia 1940/41, 15/16: 275-282.
11. Thiel, P.H. van (1939) On zoophilism and anthropophilism of Anopheles biotypes and species. Herinneringsbundel Acta Leidensia 14:240-276.

12. Thiel, P.H. van, Weurman, C. (1947) L'attraction exercée sur Anopheles maculipennis atroparvus par l'acide carbonique dans l'appareil de choix II. Acta Trop. 4:1-9. Acta Leidensia 1947, 18:219-228.
13. Thiel, P.H. van (1947) Attraction exercée sur Anopheles maculipennis atroparvus par l'acide carbonique dans un olfactomètre. Acta Trop. 4:10-20. Acta Leidensia 1947, 18:229-239.
14. Laarman, J.J. (1955) The host-seeking behaviour of the malaria mosquito Anopheles maculipennis atroparvus. Dissertation, Leiden.
15. Brouwer, R. (1958) Geurverschillen bij de mens als oorzaak van individuele verschillen in attractie voor malariamuskieten. Dissertation, Leiden.
16. Gerold, J.L., Laarman, J.J. (1964) Selection of some strains of Anopheles atroparvus with different behavioural responses to contact with DDT. Nature 204:500-501. Acta Leidensia 1968, 36:93-96.
17. Esch, E.P. van der (1981) Cutaneous melanoma. Dissertation, Utrecht.
18. Thiel, P.H. van, Winoto, R.P.M. (1951) Control of hyperendemic malaria in Java, caused by Anopheles sundaiicus, by DDT-house spraying. Doc.Neerl.Ind.Morb.Trop. 3:295-319. Acta Leidensia 1952, 22:108-136.
19. Thiel, P.H. van, Metselaar, D. (1955) A pilot project of residual spraying as a means of controlling malaria transmitted by anophelines of the punctulatus group in Netherlands New Guinea. Doc.Med.Geogr.Trop. 7:164-181. Acta Leidensia 1957, 26:158-179.
20. Metselaar, D. (1957) A pilot project of residual insecticide spraying in Netherlands New Guinea, contribution to the knowledge of holo-endemic malaria. Dissertation, Leiden.
21. Slooff, R. (1964) Observations on the effect of residual DDT-house spraying on behaviour and mortality in species of the Anopheles punctulatus group. Final report on a research project in West New Guinea. Dissertation, Leiden.
22. Meuwissen, J.H.E.Th. (1963) Malaria bestrijding met gemedicineerd zout op Westelijk Nieuw Guinea. Dissertation, Leiden.
23. Flu, P.C. (1928) Verslag van een studiereis naar Suriname September-december 1927 en beschouwingen dienaangaande. Acta Leidensia 3:1-192.

24. Thiel, P.H. van (1962) Malaria problems arising from the construction of a reservoir in the interior of Surinam. Trop. Geogr.Med. 14:259-278. Acta Leidensia 1964/65, 33/34:177-202.
25. Asin, H.R.G. (1962) De invloed van het contact tussen stads- en boslandbevolking op de epidemiologie van parasitaire darm-infecties, een prognose bij de bouw van een stuwdam in de Surinamerivier. Dissertation, Leiden.
26. Zuelzer, M. (1923) Freilebende Wasserspirochäten als Krankheitserreger. Zentralbl.Bakt.Parask.Inf.Krh. 89:171-177.
27. Thiel, P.H. van (1933) Die Umwandlung von Leptospira pseudoiictogenes, Stamm Leiden. Zentralbl.Bakt.Parask.Infekt.Krh. 127:290-298. Acta Leidensia 1933, 8:267-282.
28. Appelman, J.M. (1934) Het isoleren van Leptospira icterohaemorrhagiae uit water, bijdrage tot de kennis van de epidemiologie van de ziekte van Weil. Dissertation, Leiden.
29. Thiel, P.H. van (1938) Immunisatie tegen de ziekte van Weil met levende avirulente Leptospirae. Geneesk.Tschr.Ned.Ind. 78:1859-1874. Acta Leidensia 1940/41, 15/16:309-327.
30. Thiel, P.H. van (1957) The treatment of leptospiroses, especially leptospirosis icterohaemorrhagiae, with some antibiotics. Doc.Med.Geogr.Trop. 9:309-324. Acta Leidensia 1958, 28:112-129.
31. Fairburn, A.C., Semple, S.J.G. (1956) Chloramphenicol and penicillin in the treatment of leptospirosis. Lancet, 270:13-16.
32. Thiel, P.H. van, Engelbrecht, E. (1957) The mode of infection of man with pathogenic leptospirae. Doc.Med.Geogr.Trop. 9:52-57. Acta Leidensia 1958, 28:130-135.
33. Bonsel, J., Stam, A., Stam-Mielziner, S.J., Thiel, P.H. van (1958) Schistosoma dermatitis in the Hague. Trop.Geogr.Med. 10:239-244. Acta Leidensia 1959, 29:115-122.
34. Laarman, J.J. (1952) Copra itch in the Netherlands. Doc.Med.Geogr.Trop. 4:268-272. Acta Leidensia 1953, 23:100-106.
35. Laarman, J.J. (1958) Anopheles neomyzomia van Thieli nsp. Fol.Scient.Afric.Centr. 4:17-18. Acta Leidensia 1959, 29:198-199.
36. Laarman, J.J. (1959) A new species of Anopheles from a rain-forest in Eastern Belgian Congo. Trop.Geogr.Med. 11:147-156. Acta Leidensia 1959, 29:200-211.
37. Thiel, P.H. van (1965) In en tussen twee werelden. Afscheidsrede. Acta Leidensia Vol. Separatum.