

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

SECRETARIAAT COMMISSIE VOOR BEENTUMOREN

Het secretariaat van de Commissie voor Beentumoren, dat, tijdens mijn verblijf buitenslands, door Prof. VAN RIJSSEL is waargenomen (zie Redactionele Kanttekening (1956) *Ned. T. Geneesk.* 100, 2668) is thans definitief te Amsterdam gevestigd. Wij verzoeken de collegae die lijders aan skelet-aandoeningen onder behandeling hebben en over hen een oordeel van de Commissie voor Beentumoren wensen, zich met mij in verbinding te stellen.

Amsterdam-Z., 24 oktober 1957
Pathologisch Instituut der
Vrije Universiteit
Prins Hendriklaan 29

R. DONNER

INGEZONDEN

(*Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; ter bevordering van spoedige plaatsing van de stukken behoudt de Redactie zich het recht voor, deze zo nodig te bekorten.*)

INFLUENZA IN NEDERLAND

De influenza-morbiditeit is in de afgelopen dagen steeds meer afgenomen, al kan de epidemie nog geenszins als overwonnen worden beschouwd.

Reeds in de week van 6 tot 13 oktober valt in alle districten van het land (van 2 districten zijn de cijfers heden nog niet ter beschikking) een daling van het ziekteverzuim in bedrijven waar te nemen, vergeleken met de voorgaande week (statistiek van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde). In westelijk Zuidholland (den Haag, Leiden) is de daling nog slechts gering, maar in Zuid-Limburg en oostelijk Noordbrabant naderen de ziekte-cijfers zeer dicht die, welke kort voor de door influenza verklaarde verheffing werden gemeld.

Blijkens de zeer talrijke opgaven die ik van artsen, bedrijven en ziekenhuizen ontvang, nam ook na 13 oktober de influenza in hevigheid af, zij het met plaatselijke verschillen. Nauwkeurige bewerking dezer gegevens moet tot een later tijdstip worden verschoven; ze bewijzen echter thans reeds uitstekende diensten voor het verkrijgen van een globaal beeld van de toestand.

Uit de aan mij gemelde sterfgevallen valt eveneens een daling van de mortaliteit af te lezen, zodat het betrekkelijk goedaardig karakter van de epidemie zich handhaaft. In het geheel zijn mij thans ruim 500 sterfgevallen bekend, waarbij naar huidige gegevens de influenza van betekenis is geweest. Hiervan zijn er ruim 200, waarvan het overlijden in september plaatsvond.

Voorlopige cijfers uit de door het Centraal Bureau voor de Statistiek bewerkte doodsoorzakenstatistiek doen vermoeden, dat uit deze bron een aantal sterfgevallen in september bekend zal worden, dat de 300 overschrijdt. Voor een deel zal dit verschil moeten worden verklaard door de omstandigheid dat mijn verzoek aan alle artsen tot aangifte van influenza-sterfte pas eind september werd verzonden.

Verder kan men zich afvragen, in welke mate de diagnose influenza ten onrechte wordt gesteld. Bij virologisch onderzoek van weefsels, afkomstig van overleden patiënten ouder dan 70 jaar, kon de diagnose tot dusverre nog niet worden gesteld. Deze leeftijdsgroep is echter in het door Prof. MULDER en medewerkers voor virologisch onderzoek ontvangen materiaal, veel minder vertegenwoordigd (5 pct), dan in de

opgave van het Centraal Bureau voor de Statistiek (33 pct) of van de Geneeskundige Hoofdinspectie (20 pct). Anderzijds is het influenza-virus ook wel na de dood aangetoond in gevallen waarbij min of meer toevallig virologisch onderzoek plaatsvond. Er mag dus, naast een vermoed teveel aan influenza-diagnosen, ook een tekort worden aangenomen.

Bij 73 sterfgevallen is tot dusverre de diagnose door virus-isolatie bevestigd. Het bacteriologisch onderzoek van de ademhalingsorganen leverde het volgende resultaat op (met weglaten van de vermoedelijk niet ter zake doende isolaties van coli, proteus en *Pseudomonas pyocyaneus*):

- 49 *Staphylococcus aureus haemolyticus* (congulase-positief, waarvan
- 1 maal met *H. influenzae*
 - 1 maal met pneumokokken
 - 1 hemolytische streptokokken
 - 2 pneumokokken
 - 1 *H. influenzae* en pneumokokken
 - 17 geen bacterie-flora

De afnemende der ziektegevallen rechtvaardigt nog niet de verwachting dat de Aziatische stam van het influenza-virus spoedig uit ons land zal verdwijnen. Naar voorlopige schatting heeft ruim de helft der bevolking de infectie nog niet op klinisch herkende wijze doorgemaakt. Het aantal gevoelige personen lijkt dus ruimschoots voldoende voor het verder onderhouden van de virus-circulatie. In gemeenschappen met grote besmettingskansen (scholen, bedrijven, legerplaatsen, kampementen) heeft de ziekte echter al in zulke mate gewoed, dat het virus waarschijnlijk is aangewezen op voor overdracht minder geschikte milieus.

In dit opzicht is de vraag van belang, of en in welke mate gezond gebleven personen een subklinische infectie hebben doorgemaakt, die hun beschutting geeft tegen latere besmettingen. Een op beantwoording van deze vraag ingesteld serologisch onderzoek is in voorbereiding.

Literatuur: BANNING, C. (1957) *Ned. T. Geneesk.* 101, 1977 en 2027.

's-Gravenhage, 24 oktober 1957

C. BANNING,
Geneeskundig Hoofdinspecteur
van de Volksgezondheid

GESCHIEDENIS EN ONTKNOPING VAN HET BILIRUBINE-VRAAGSTUK

Naar aanleiding van het caput selectum van VERSCHURE (1957) veroorloof ik mij enige opmerkingen te maken.

Voorop stel ik, dat ik de publikaties van mej. BILLING niet heb gelezen. Mijn opmerkingen hebben dus slechts betrekking op hetgeen VERSCHURE schreef.

Dat het verschil tussen „directe” en „indirecte” bilirubine opgehelderd is door de ontdekking, dat een dezer stoffen aan glucuronzuur gekoppeld is, lijkt mij op grond van wat men bij het uitvoeren dezer reacties ziet, niet waarschijnlijk. Voóraf zou men moeten weten, wat onder „direct” en „indirect” wordt verstaan.

Beide reactiewijzen gaan in elkaar over. Het is eenvoudig „indirecte” bilirubine „direct” te doen reageren (zonder alcohol), zowel bij „indirect” serum als bij serum, waarin natriumbilirubinaat (dus de glucuronzuurvrije stof) is opgelost. Men verkrijgt dit o.a. door toevoeging van hoge concentraties acetaat, benzoaat, of een weinig alkali. Ook de eerste zouten der lyotrope reeks, CNS en J, geven grote versnellingen. Nog vele andere wijzen ter versnelling der reactie zijn bekend. Evenzo gaf ik een aantal methoden om reacties, welke „direct” zijn, te vertragen. De versnellende werking van een stof kan opnieuw door de vertragende van een andere stof worden opgeheven. Dergelijke verschijnselen zijn

niet zo eenvoudig te verklaren met een glucuronzuurbinding; ook niet, indien men mengsels veronderstelt.

De reactiewijze is afhankelijk van de zuurgraad, het aantal diazonium-moleculen (hier is de samenstelling van het reagens van belang), de temperatuur, het zoutgehalte, de lyotrope reeks, enz. Dit zijn vele redenen om een ingewikkelder proces aan te nemen dan een koppeling met glucuronzuur.

Hoe dubieus een „directe” reactie kan zijn, is o.a. te lezen in een onderzoek van VERSCHURE (1956): Elektroforesestroken van gal gaven in diazoreagens *gedompeld*, geen reactie, met een spray *bestoven* echter „directe” reactie! Dit kan men wellicht verklaren door de lage p_H bij onderdompeling. Bij besproeien wordt deze tegengegaan door de ingedroogde, alkalische buffer in de papierstroken.

Er zijn nog andere relatieve verschillen tussen „direct” en „indirect”: 1. „direct” bilirubine (dus de goed oplosbare) hecht zich aan eiwit en andere precipitaten, „indirecte” weinig; 2. „directe” gaat in urine over, „indirecte” niet of nauwelijks; 3. „directe” oxydeert snel (samen met een reducerende stof), „indirecte” langzamer; 4. bij het dubieuze verschil van de oplosbaarheid in chloroform lost de „indirecte” het beste op.

Mijn indruk is, dat er nog zeer veel moet worden ontdekt, voordat men deze verschijnselen door een glucuronzuurbinding kan verklaren. Mijn mening (BUNGENBERG DE JONG 1937) dat deze verschillen te danken zijn aan de lading en solvatatie der colloïden van het omringende milieu, moet ik voorlopig handhaven. „Direct” reageren is geen absoluut kenmerk (BUNGENBERG DE JONG 1942).

Hoe Mej. BILLING aan haar bilirubinepreparaten komt, is mij niet bekend. Wel las ik een beschrijving van het isolatieprocédé dat zij in samenwerking met COLE en LATHE (1954) heeft ontwikkeld. Reeds GRIFFITH (1932) had een „direct reacting pigment”.

Aan het eind van zijn artikel zegt VERSCHURE, dat de onderzoekers op bilirubinegebied het slachtoffer waren van bevooroordeeld denken. Dit illustreert hij met een citaat van HIJMANS VAN DEN BERGH: „Het is verwonderlijk, hoe vele mensen door een vooropgezette mening bevangen, slechts die waarnemingen onthouden, die in overeenstemming zijn met hun wensen, terwijl de andere worden vergeten. Men kan gerust zeggen, dat bij tal van personen in dergelijke omstandigheden, zonder dat het hun tot bewustzijn komt, het geheugen electief werkt”.

Ik hoop zeer dat dit electieve denken in het huidige stadium van het bilirubine-onderzoek, waarin chromatografie en elektroforese zo een grote betekenis hebben, niet meer zal plaatsvinden!

Literatuur: BUNGENBERG DE JONG, W. J. H. (1937) Proefschrift Amsterdam; (1942) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **190**, 229. - COLE, P. G., G. H. LATHE en B. H. BILLING (1954) *Biochem. J.* **57**, 514. - GRIFFITH (1932) *Biochem. J.* **26**, 1155. - VERSCHURE, J. C. M. (1956) *Clin. chim. Acta* **1**, 39; *Ned. T. Geneesk.* **101**, 1651.

Dordrecht, 7 oktober 1957

W. J. H. BUNGENBERG DE JONG

De koppeling aan glucuronzuur is niet de enige manier om (indirecte) bilirubine oplosbaar te maken in water, maar wel is dit de enige weg die in het lichaam blijkt te worden gevolgd. De oplossing van het bilirubinevraagstuk is mede zo lang vertraagd door de vele reactieversnellingsproeven die met allerlei agentia *in vitro* mogelijk zijn, maar die met het *fysiologische* mechanisme niets te maken hebben. Ik kan collega BUNGENBERG DE JONG aanbevelen, de argumentaties

en onderzoekingen, die geleid hebben tot de opheldering van het bilirubinevraagstuk, zelf te bestuderen uit de oorspronkelijke literatuur van de laatste paar jaren. Hij zal dan stellig overtuigd worden. In het caput selectum heb ik mij in de weergave van de argumenten, en het belichten van allerlei bijkomstige kwesties, uiteraard zeer moeten beperken.

Utrecht, 20 oktober 1957

J. C. M. VERSCHURE

EXOGENE SUPERINFECTIES BIJ TUBERCULOSE

Collega VAN DER LEE concludeert in de samenvatting van zijn artikel „Exogene superinfecties bij tuberculose” dat uit een aantal bij de Sociale Verzekeringsbank aangegeven gevallen van tuberculose blijkt, dat exogene superinfecties niet zo zeldzaam zijn. Hij merkt elders in zijn artikel zeer voorzichtig op, dat er allerlei wetenschappelijke bezwaren tegen zijn conclusie zijn in te brengen, maar acht het toch zeer waarschijnlijk, dat in een groot aantal van de door hem genoemde gevallen een superinfectie plaatsvond. Mijns inziens zijn de wetenschappelijke bezwaren echter zo groot, dat de waarnemingen nietszeggend zijn. Achtereenvolgens zal ik de drie tabellen bespreken:

Tabel I.

Collega VAN DER LEE neemt aan, dat de patiënten met erythema nodosum, die hij in tabel I noemt, een superinfectie kregen. Erythema nodosum kan echter door zeer verschillende oorzaken ontstaan. Volgens het onderzoek van LÖFGREN zijn o.a. streptokokken-infecties vaak van invloed. Bij tuberculose is erythema nodosum vaak een gevolg van een hematogene uitzaaiing, die niets met een nieuwe infectie hoeft te maken te hebben. Collega VAN DER LEE schrijft niet, waarom hij bij zijn patiënten aanneemt, dat juist een tuberculeuze superinfectie de oorzaak van het erythema nodosum was. Sterker positief worden van de tuberculinereactie is weinig zeggend, omdat deze reactie van vele factoren afhankelijk is.

Tabel II.

De hilusklieren zwellen in het algemeen vooral bij primaire tuberculose en veel minder vaak bij ftisis. Dit betekent echter niet, dat iedere klierzwellings na het genezen van primaire tuberculose, het gevolg is van een nieuwe infectie. De tuberculose in klieren, die door de primaire infectie werden aangetast, kan vele jaren later actief worden. Vergroting van hilusklieren kan ook door andere ziekten dan tuberculose worden veroorzaakt, bv. door systeemziekten en viruspneumonieën. Vooral viruspneumonieën kunnen verving stichten. Voorts zien wij niet zelden langdurige kliervergrotingen, waarvan geen oorzaak is aan te wijzen. Onderscheid tussen de ziekte van Besnier-Boeck en tuberculose is vaak zeer moeilijk of onmogelijk, vooral wanneer de tuberculinereacties positief zijn.

Tabel III.

Inderdaad neemt BRONKHORST aan, dat postprimaire pleuritis veelal binnen een jaar na de besmetting ontstaat. Daarnaast kunnen echter op ieder ogenblik pleuritides ontstaan door hernieuwde hematogene uitzaaiingen. Het voorkomen van dergelijke hematogene uitzaaiingen is een van de grootste bezwaren tegen de indeling van Ranke. Ze zijn zeker niet zeldzaam. Er is m.i. daarom geen reden om aan te nemen, dat de pleuritis van de patiënten van tabel III door superinfectie is ontstaan.

De door collega VAN DER LEE samengestelde tabellen geven m.i. dus in het geheel geen uitsluitel over de frequentie van het voorkomen van tuberculeuze superinfecties.