

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 klierzwellling 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.

Tenslotte staat en valt de beschouwing van collega VAN DER LEE met de veronderstelling, dat superinfecties een ziektebeeld veroorzaken, dat op primaire tuberculose gelijk. Bij reinfecties, dat wil zeggen bij infecties na verdwijnen van de immuniteit, is een dergelijke veronderstelling aanvaardbaar. Bij de voor het grootste gedeelte jonge mensen, bij wie een tuberculinereactie maximaal 51 maanden voor het begin van de ziekte nog positief was, kan bezwaarlijk van reinfecties worden gesproken.

Het vraagstuk betreffende het aantal voorkomende superinfecties met tuberkelbacteriën is van zo groot praktisch belang, dat ik gemeend heb deze opmerkingen te moeten maken.

Literatuur: LEE, H. S. VAN DER (1957) *Ned. T. Geneesk.* 101, 1757.

Utrecht, 26 september 1957

H. DEENSTRA

Het artikel van collega VAN DER LEE is naar mijn mening van het grootste belang wegens de gevolgen die het kan hebben voor de toepassing van art. 87b van de Ongevallenwet ten aanzien van tuberculose als beroepsziekte.

Tot nu toe heeft de Sociale Verzekeringsbank, daarbij in het gelijk gesteld door de Centrale Raad van Beroep, een exogene superinfectie als oorzaak van een manifest opnieuw ontstaan van een tuberculeuze aandoening niet willen aannemen. Bij een verpleegster bv., die vóór haar indiensttreding een tuberculeuze aandoening had doorgemaakt, en tijdens het dienstverband opnieuw ziek werd, is deze laatste ziekte voorzover mij bekend is, nimmer als beroepsziekte beschouwd. Het starre standpunt, dat een exogene superinfectie bij tuberculose onmogelijk is, had bovendien tot gevolg, dat tot voor kort bij een recidief van de beroepsziekte-tuberculose bij de vaststelling van de schadeloosstelling werd uitgegaan van het salaris ten tijde van het vaststellen van het bestaan van de beroepsziekte, dus bij de eerste aandoening, en niet van het salaris, dat werd genoten toen het recidief werd geconstateerd. Het is daardoor meermalen voorgekomen, dat een wijkverpleegster, die opnieuw ziek werd, een schadeloosstelling ontving van 70 pct van het salaris dat zij kreeg toen zij als leerlingverpleegster voor het eerst ziek werd. Als gevolg van dit ontkennen van de mogelijkheid van exogene superinfectie was men toen wel genooddaakt, ten einde deze grove onbillijkheid te voorkomen, aan art. 7, 1e lid Ongevallenwet en lid 1a toe te voegen (wetswijziging van 22 maart 1957) waarin is bepaald, dat bij een recidief van de beroepsziekte bij het bepalen van de schadeloosstelling wordt uitgegaan van het salaris, genoten tijdens het vaststellen van het recidief. Deze wetswijziging zou, als de Sociale Verzekeringsbank de opvatting van haar hoofdgeneeskundige, dat exogene superinfectie mogelijk is, tot de hare maakt, eigenlijk niet meer nodig zijn althans niet ten aanzien van tuberculose.

Wat toch is het geval? Volgens art. 87a, 2e lid van de Ongevallenwet, wordt „de ziekte” (d.w.z. de beroepsziekte) „tenzij het tegendeel blijkt (cursivering van mij) geacht verband te houden met de dienstbetrekking in een bedrijf... enz.” Dit houdt in, dat als een werknemer werkzaam in een bedrijf genoemd in art. 87b, 1e lid, sub r, tuberculose krijgt, deze automatisch wordt beschouwd als een beroepsziekte. De bewijslast van het tegendeel berust bij de Sociale Verzekeringsbank in tegenstelling met tuberculose als ongeval waarbij de getroffen dient te bewijzen dat hij in en door zijn dienstbetrekking is geïnfecteerd. Tot heden zijn volgens de Sociale Verzekeringsbank — daarbij in hoogste instantie in het gelijk gesteld door de Centrale Raad van Beroep — de blijken van het tegendeel gegeven als de getroffen, voordat hij in een verzekeringsplichtig bedrijf in dienst trad, reeds een manifeste tuberculeuze aan-

doening had doorgemaakt. Het gevolg nu van de opvatting van collega VAN DER LEE, dat exogene superinfectie bij tuberculose mogelijk is, moet noodzakelijkerwijze zijn, dat iedere tuberculeuze aandoening, voorkomende bij een werknemer, werkzaam in een door de wet genoemde inrichting en bij de indiensttreding volgens de voorschriften onderzocht, als beroepsziekte wordt beschouwd, ook als de betrokkene vóór de indiensttreding in een dergelijk bedrijf reeds tuberculose had gehad. Het 2e lid van art. 87a zegt immers duidelijk, dat de ziekte wordt geacht, verband te houden met de dienstbetrekking in een bedrijf als bedoeld in het eerste lid, indien zij zich gedurende de dienstbetrekking... openbaart. Het voorbehoud „tenzij het tegendeel blijkt” kan bij tuberculose niet meer van toepassing zijn volgens de opvatting van collega VAN DER LEE, aangezien geen enkele deskundige vrijwel ooit zal kunnen bewijzen, dat exogene superinfectie niet de oorzaak kan zijn geweest van het opnieuw ontstaan van de ziekte. Ook al zou het in een bepaald geval wel waarschijnlijk zijn, dat het recidief endogeen is ontstaan, dan behoort een dergelijk recidief als een nieuwe beroepsziekte te worden beschouwd, daar een *waarschijnlijkheid* nu eenmaal niet hetzelfde is als een *blijken* van het tegendeel, zoals art. 87a, 2e lid, eist.

Het in art. 87b, 1e lid, sub r, voorgeschreven onderzoek bij de indiensttreding kan dus niet meer dienen om bij eventuele tuberculose de mogelijkheid van recidief uit te sluiten, doch slechts ter vaststelling, dat niet bij de indiensttreding reeds een manifeste actieve tuberculose bestaat.

Welke andere gevolgen zou een dergelijke wijziging in de toepassing van de Ongevallenwet op tuberculose als beroepsziekte nog kunnen hebben? De leer van de endogene oorzaak als enige mogelijke oorzaak van het opnieuw ontstaan van tuberculose heeft als noodzakelijke consequentie, dat het recidief, als dit ontstaan bij iemand die tevoren aan de beroepsziekte tuberculose heeft geleden, ook al is hij od zij thans in het geheel niet meer in een verzekeringsplichtig bedrijf werkzaam, toch als rechtstreeks gevolg van de destijds opgelopen beroepsziekte wordt beschouwd en de betrokkene, hoewel hij niet meer verzekerd is, toch voor uitkering door en behandeling vanwege de Sociale Verzekeringsbank in aanmerking komt. Ook bij de hierboven genoemde wijziging in de toepassing van art. 87a en b zou echter naar mijn mening in deze gevallen de Sociale Verzekeringsbank tot hernieuwde uitkering verplicht zijn, aangezien het al voldoende is als de getroffen slechts de mogelijkheid van een endogene oorzaak van het recidief kan aantonen, om het recidief als een gevolg van de destijds doorstane beroepsziekte te beschouwen. Ook in dit geval berust de bewijslast van het tegendeel weer bij de Sociale Verzekeringsbank, d.w.z. nu in omgekeerde zin, dat de Sociale Verzekeringsbank nu dient aan te tonen dat het recidief sleijhts door exogene superinfectie kan zijn ontstaan, hetgeen in zijn absoluutheid eveneens onmogelijk is.

Het is mij niet bekend of het artikel van collega VAN DER LEE inderdaad betekent, dat de Sociale Verzekeringsbank ten aanzien van het vraagstuk endogene-exogene reinfectie „om” is. Uit de behandeling van het eerstvolgende recidiefgeval dat bij de Sociale Verzekeringsbank als beroepsziekte wordt aangegeven, zal dit moeten blijken. Mocht het niet het geval zijn, dan ware het de moeite waard te tarchten opnieuw een uitspraak van de Centrale Raad van Beroep te verkrijgen waarbij o.a. rekening zou moeten worden gehouden met de feiten die collega VAN DER LEE in zijn artikel heeft genoemd.

Literatuur: LEE, H. S. VAN DER (1957) *Med. T. Geneesk.* 101, 1757.

Groningen, 21 september 1957

R. DRION