

steroid kreeg het kind lichte tekenen van het farmacologische cushingsyndroom, met vollemaansgezicht en lichte oedemen. Hiervoor werd zoutloos dieet gegeven, van 25 februari af.

Begin maart werd het kind plotseling veel stiller, het kon niet meer zitten, de tonus van de lichaamsmusculatuur verminderde aanzienlijk, het verloor het spraakvermogen, en het contact met de buitenwereld ging definitief verloren. Op 13 maart steeg de temperatuur tot 39° C, zonder dat daarvoor een oorzaak te vinden was; de steroidtoediening werd getrapt verminderd, met 10 mg per dosis. Op 16 maart overleed het kind; het was toen hyperpyretisch en diep bewusteloos.

Op 28 februari was de kleurproef volgens Sabin en de complementbindingsreactie op toxoplasma negatief gebleken (Rijks Instituut voor de Volksgezondheid). Na de dood werden faeces en steriel uitgenomen weefsel van hersenen, milt en lever, benevens bloed voor virologisch onderzoek ingezonden (Dr. DEKKING, Amsterdam).

De complement-bindingsreactie op adenovirustype 2 was 1/16 1+; op parotitis 1/16 3+; op mazelen 1/512 3+, hetgeen de diagnose doorgemaakte mazelen tot zekerheid verhief. Inderdaad was medio 1957 mazelen in het gezin waargenomen; het kind had in lichte mate ziekteverschijnselen getoond, zonder enige cerebrale verwikkeling.

De viruskweken in drie verschillende weefselkweeksystemen, en bij muizen, verliepen volkomen negatief voor: adenovirus, herpes, vaccinia, vareola, poliomyelitis I, II en III, Coxsackie-B, ECHO, parotitis en mazelen.

Volledig microscopisch onderzoek (Dr. VAN DER LINDEN) is nog in bewerking.

In september 1958 beschreven KALÁB e.a. uit Brno „Ein Fall subacuter sklerosierender Leukoencephalitis van Bogaert mit virologischer Untersuchung”. Virus-isolatiepogingen via kweek bij embryo's hadden geen resultaat, evenmin als serologische onderzoeken met antigeen uit het hersenweefsel. Door complement-bindingsreactie werd infectie met Coxsackie-, parotitis- en herpesvirus uitgesloten. Het patiëntje van KALÁB was een meisje van tien jaar; een tweelingbroer was gezond. Ook bij ons was het tweelingzusje (tweeëuige tweeling) gezond. Ons is nog een geval bekend, waarbij de ziekte het tweelingzusje spaarde. Enig verband met het tweelingschap lijkt ons echter uitgesloten, gezien de frequentie van de ziekte bij niet-tweelingen.

Literatuur: HAMOEN, A. M. e.a. (1958) *Ned. T. Geneesk.* 102, 1846.

Amsterdam, 4 oktober 1958

W. J. M. HOOTSMANS
E. C. M. OUDEJANS
V. SEYNHAEVE
O. M. DE VAAL

Wij danken collega HOOTSMANS c.s. voor de mededeling van het door hen waargenomen geval van subacute scleroserende leuco-encephalitis. Helaas zijn de pogingen om een blijvende verbetering te bewerkstelligen door middel van medicamenteuze behandeling tot nu toe, voor zover ons bekend is, mislukt. Wel kunnen er zich spontaan langdurige perioden van stilstand in het ziekteproces, of zelfs van verbetering voordoen. In de groep van de door ons beschreven patiënten zijn er tenminste vier, die enkele jaren na het begin van de ziekte nog in leven zijn; bij één van hen is de laatste maanden de algemene toestand verbeterd, en zijn de neurologische verschijnselen afgenomen.

Alle pogingen om de oorzaak van de ziekte door bacteriologisch-virologisch onderzoek op het spoor te komen, zijn tot voor kort mislukt. Ook bij vijf van onze patiënten werd virus-

onderzoek verricht door collega DEKKING. Van één hunner werd geënt met biopsie-materiaal, verkregen bij de directe ventriculografie. In geen van deze gevallen is het gelukt, een virus aan te tonen.

Niet lang geleden deelden PELC, PÉRIER en QUERSIN-THIRY (1958) mede, dat zij door enting van hersenweefsel, verkregen bij biopsie van een van hun patiënten met subacute scleroserende leuco-encephalitis, erin zijn geslaagd, bij cynomolgus-ape encephalitis te verwekken. Deze encephalitis kon nog een keer worden overgeënt op een andere aap; daarna lukte dit niet meer. Histologisch werden er in de hersenen van deze dieren afwijkingen gevonden, die geleken op die welke men bij de ziekte van Van Bogaert vindt.

Wij zullen het op prijs stellen, indien ook anderen ons mededeling zouden willen doen van de door hen waargenomen gevallen van deze ziekte.

Literatuur: PELC, S., J. D. PÉRIER en L. QUERSIN-THIRY (1958) *Rev. Neurol.* 98, 3.

Wassenaar, 17 oktober 1958

A. M. HAMOEN
H. HERNGREEN
O. MAGNUS
W. STORM VAN LEEUWEN
M. DE VLIJGER

DE KLINISCHE BETEKENIS VAN DE DIAZOTERINGSSNELHEID VAN BILIRUBINE IN BLOED

Het antwoord van collega SCHALM en SCHULTE (1958) is voor mij aanleiding om nogmaals op enkele omstrede punten terug te komen. De schrijvers oordelen blijkbaar, dat het meningsverschil slechts punten van ondergeschikt belang geldt. Het lijkt mij echter, dat er ook belangrijke punten in het geding zijn, al heb ik zeker niet in twijfel willen trekken, dat een aanmerkelijke versnelling van de diazoreactie bij galsteenlijders aangeeft, dat er als gevolg van een koliek bilirubineglucuronide in de bloedbaan is gekomen. Dit verschijnsel was overigens reeds bekend sinds het onderzoek van DEENSTRA (1948), handelend over de bepaling van het een-minuut-percentage.

De auteurs hebben in hun repliek duidelijk doen uitkomen, dat zij geen gebruik meer maken van de door hen in 1953 toegepaste verdeling in „directe” en „indirecte” bilirubine, voorzover het klinische waarnemingen betreft. Zij stellen zich tevreden met een empirisch getal, dat niet de pretentie heeft het gehalte aan „directe” bilirubine weer te geven, maar hiervan slechts een „schatting” of „indruk” geeft. Het is voor mij misleidend geweest, dat deze schatting tot in 2 decimalen nauwkeurig werd aangegeven. Het empirische getal, dat de mate van diazotering na 10 minuten uitdrukt, wordt ook wel aangeduid als „diazoteringssnelheid”, het ontstaan van een hoger tien-minutenpercentage heet „versnelling”. Nu het vaststaat, dat er twee van elkaar onafhankelijke vormen van bilirubine in de bloedbaan kunnen voorkomen, lijkt het gebruik van deze termen niet juist meer. Een term als „versnelling” is een minder gelukkige uitdrukking voor het feit, dat de hoeveelheid direct reagerende bilirubine is toegenomen. De auteurs achten mijn kritiek op hun waarnemingen bij galsteenlijders (nl. dat bij een gelijkblijvend totaal bilirubinegehalte de diazoteringssnelheid kan toenemen) blijkbaar onbillijk, daar deze rekenkundig zou zijn toegespitst. Ik blijf echter van mening, dat het verschijnsel, dat de indirect reagerende bilirubinefractie bijna even sterk daalt als het tien-minutenpercentage stijgt, een grondige analyse verdient. Men mag niet, zoals de schrijvers in hun repliek deden, stellen, dat de stijging van het één goed-reproduceerbaar en nauwkeurig meetbaar is, en de daling van het ander iets is, dat binnen de fouten-

marge van de bepalingstechniek valt. De versnelling moet hier op een of andere wijze geflatteerd zijn, hoe goed deze mate van versnelling empirisch ook bruikbaar lijkt te zijn.

Na de ontknoping van het bilirubinevraagstuk hebben wij ons erop toegelegd, de absolute hoeveelheden „directe” en „indirecte” bilirubine zoveel mogelijk te benaderen met de diazoteringsstechniek volgens MALLOY en EVELYN (1937). Wij streefden er dus naar, de (aan de techniek inherente) „overlapping” van direct reagerende en indirect reagerende bilirubine zoveel mogelijk te verkleinen, zonder aan de hoeveelheid „directe” bilirubine te kort te doen. De kans, dat de „prompt directe” bilirubine volgens DUCCI en WATSON (1945) en het een-minuutpercentage volgens DEENSTRA (1948) aan de laatste eis niet voldoen, leek ons vrij groot. Het in 1956 door WATSON aangevoerde argument, dat tussen 30 en 90 seconden de reactiesnelheid het duidelijkst verandert (hier valt de „bochel” (schouder) in de diazoteringscurve), was, gezien de resultaten van VINKS onderzoek, ongeldig. VINK (1954) heeft immers duidelijk aangetoond, dat ook homogene bilirubine door het uiteenvallen in asymmetrische helften twee koppelingssnelheden heeft.

Wij hebben het optimale tijdstip van aflezing op verschillende manieren trachten te benaderen. Wij menen hierin tenslotte door het onderzoek van oplossingen van zuivere, direct reagerende bilirubine (verse levergal) te zijn geslaagd. De diazoteringscurven toonden steeds een horizontale loop na omstreeks de derde minuut. Door aflezing in alcoholisch milieu werd bevestigd, dat de koppelingsreactie na de derde minuut compleet was. De omzettingpercentages waren bij precies drie minuten in 5 galmonsters resp. 100, 95,1, 98,8, 100 en 96,6 pct, gemiddeld 98 pct.

Dat men de resultaten van een dergelijk onderzoek niet zomaar mag overbrengen op het onderzoek van serum, hebben wij ons gerealiseerd. Er waren echter voldoende aanwijzingen, dat dit straffeloos kon geschieden.

In de eerste plaats is in het verleden door hierop gericht onderzoek aangetoond, dat andere in gal voorkomende stoffen, met name galzuren, geen duidelijke invloed op de diazo-reactie hebben. Er was immers destijds een streven de bifasische reactie van Hymans van den Bergh te verklaren met een meer of minder duidelijke regurgitatie van andere galbestanddelen. In de tweede plaats is het op grond van het onderzoek van KLATSKIN en BUNGARDS (1956) onwaarschijnlijk dat de aanwezigheid van serumeiwit betekenis heeft. In de derde plaats moet men bedenken, dat volgens de techniek van MALLOY-EVELYN de natuurlijke bilirubine-oplossing $25 \times$ verdund wordt. Van een gal- resp. serum-milieu kan dus nauwelijks meer gesproken worden. Op grond hiervan en op grond van diazoteringscurven van sera van icterische patiënten lazen wij voor het onderzoek van serum het resultaat reeds na 3 minuten af; overigens in de veronderstelling, dat dit alleen voor de techniek van MALLOY-EVELYN de optimale termijn zou zijn. Bij de bestudering van de mengcurven volgens SCHALM en SCHULTE (1953), die met een geheel andere techniek zijn verkregen, bleek echter, dat ook hier de drie-minutengrens een opmerkelijke verdeling gaf. Het patroon verschilde immers in de diverse mengverhoudingen alleen duidelijk vóór deze grens. Na 3 minuten moest dus ook bij toepassing van deze techniek vrijwel alle bilirubineglucuronide zijn omgezet. Ik zou daarom graag van de schrijvers hebben vernomen, of zij mijn zienswijze aangaande hun curven kunnen delen.

Tenslotte nog het volgende: SCHALM en SCHULTE geven als hun mening, dat het er weinig toe doet, hoe men de diazoteringscurve gebruikt, mits men het gebruik voor zich-

zelf standaardiseert. Wij voelen echter het gemis aan uniformiteit in den lande als een groot bezwaar. De uitkomst van de bilirubinebepaling in een publikatie of bij een overgeplaatste patiënt heeft nu immers alleen reële waarde, wanneer uitdrukkelijk de gebruikte methode wordt vermeld. Aangezien dit meestal niet gebeurt, is er in de meeste gevallen sprake van een lacune, die in sommige gevallen ongunstig kan zijn voor de beoordeling van het ziektebeloop. Hoewel het mij nauwelijks mogelijk lijkt, tot een grotere uniformiteit te kunnen bijdragen, acht ik het toch nuttig de volgende punten naar voren te brengen:

1. Daar het vaststaat, dat er twee in structuur onderscheiden vormen van bilirubine zijn, is het onjuist, in andere termen te spreken dan die van direct reagerende of geconjugeerde bilirubine (of bilirubineglucuronide) en indirect reagerende bilirubine (of bilirubine). Termen zoals „diazoteringsnelheid” en „versnelling” vertroebelen het inzicht in de ware verhoudingen.

2. Er kleeft onder alle omstandigheden een fout aan de bepaling met de diazoteringsreactie, omdat men met de directe kleurreactie een kleine hoeveelheid indirect reagerende bilirubine mee bepaalt.

3. Er zijn duidelijke aanwijzingen, dat men door bij 3 minuten af te lezen deze fout tot een minimum beperkt. De 3-minutentermijn lijkt voor uiteenlopende technieken geldig te zijn.

Literatuur: DEENSTRA, H. (1948) *Ned. T. Geneesk.* **92**, 2076. — DUCCI, H. en C. J. WATSON (1945) *J. Lab. clin. Med.* **30**, 293. — L. BUNGARDS (1956) *J. Clin. Invest.* **35**, 537. — MALLOY, H. T. en K. A. EVELYN (1937) *J. biol. Chem.* **119**, 481. — SCHALM, L. en M. J. SCHULTE (1953) *Ned. T. Geneesk.* **97**, 1013; **102**, 1929. — SCHALM, L. (1958) *Ned. T. Geneesk.* **102**, 1537. — VINK, C. L. J. (1954) Proefschrift. — WATSON, C. J. (1956) *Ann. Intern. Med.* **45**, 351.

Amsterdam, 17 oktober 1958 W. M. BIRKENHÄGER

Op verschillende punten, welke BIRKENHÄGER in zijn wederwoord aanhaalt, kunnen wij moeilijk ingaan, omdat de door hem genoemde feiten en waarnemingen te summier worden weergegeven. Met belangstelling zien wij een uitvoeriger publikatie met gedetailleerde beschrijving van gebruikte methodieken tegemoet.

Binnen afzienbare tijd zullen de resultaten van een in ons ziekenhuis verricht onderzoek over het bilirubinevraagstuk worden gepubliceerd. Wellicht kan dan een meer vruchtbare gedachtenwisseling plaatsvinden, welke mogelijkerwijze kan bijdragen tot het verkrijgen van grotere uniformiteit op het gebied der bilirubinebepaling. Dit zouden ook wij ten eerste toejuichen.

Amsterdam, 29 oktober 1958

L. SCHALM
M. J. SCHULTE

DINITROFENOL EN CATARACT

In 1933 en volgende jaren is 2,4-dinitrofenol op grote schaal toegepast als vermageringsmiddel. Uit farmacologische proeven was gebleken, dat het een sterk verhoogde stofwisseling teweegbrengt, waarbij het zuurstofverbruik kan stijgen tot het tienvoudige van de norm. Dank zij deze eigenschap kan door toediening van dinitrofenol bij mens en dier daling van het lichaamsgewicht worden verkregen zonder rantsoenering van de hoeveelheid opgenomen voedsel. TAINTER, STOCKTON en CUTTING (1933) gebruikten dinitrofenol bij de behandeling van 113 patiënten met adipositas. Met een dosis van 0,3 g per dag gedurende vier maanden volgde bij 90 pct van de behandelde patiënten