

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 ontknopning van het bilirubinevraagstuk hebben wij ons erop toegelegd, de absolute hoeveelheden „directe” en „indirecte” bilirubine zoveel mogelijk te benaderen met de diazoteringstechniek 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 „diazoteringssnelheid” 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

een aanzienlijke daling van het lichaamsgewicht (gemiddeld ruim 1 kg per week), zonder dat er nadelige gevolgen werden waargenomen. Bij de overige 10 pct werd de behandeling gestaakt, deels omdat de beoogde gewichtsdaling uitbleef, deels omdat er zich ongewenste reacties voordeden, waarvan de voornaamste waren: exantheem en stoornissen van het smaakzintuig.

Weldra ging het publiek in toenemende mate tot het gebruik van dinitrofenol over, zonder geneeskundige controle. Binnen korte tijd werden in talrijke gevallen intoxicatieverschijnselen waargenomen. Deze verschijnselen betroffen de spijsverteringsorganen, voorts huid, hart en vaatstelsel, lever, nieren, beenmerg, e.a. In totaal zijn er 9 gevallen met dodelijke afloop beschreven.

Een zeer verraderlijk vergiftigingsverschijnsel is cataract, omdat het nog kan ontstaan maanden, nadat het dinitrofenolgebruik is gestaakt, en omdat het zich ook bij zeer matige dosering kan ontwikkelen. Waarnemingen hierover zijn gepubliceerd o.a. uit de Verenigde Staten, Frankrijk, Zwitserland, Italië, Nederland (VAN DER HOEVE en POLAK DANIELS 1936). Dank zij het grote aantal waarnemingen en waarschuwingen geraakte dinitrofenol toen in onbruik. Bovendien bestond er tijdens en kort na de laatste oorlog in een groot deel van de wereld geen behoefte aan enig vermageringsmiddel.

Thans vermelden VOISIN en DAMVILLE (1958) echter, dat in Frankrijk in de periode 1955-1958 weer 9 gevallen zijn geregistreerd van cataract na dinitrofenolgebruik. Een auteur (door hen niet met name genoemd) had het gebruik van dinitrofenol bij de behandeling van adipositas weer aanbevolen en daarbij beweerd, dat nadelige gevolgen in Europa bijna steeds konden worden vermeden. Deze stelling is reeds in de vooroorlogse jaren gelogenstraft en thans is dit dus opnieuw gebeurd.

In Nederland vermeldt het *Geneeskundig Jaarboekje* 1958 in de rubriek „Dosering van Geneesmiddelen”, dat dinitrofenol gevaarlijk is en dat er enkele gevallen met dodelijke afloop zijn beschreven. De vermelding van deze stof als vermageringsmiddel bleef echter ook hier te lande gehandhaafd. In het *Jaarboekje* vindt men dinitrofenol eveneens in de rubriek „Vergiftigingen”. Dit lijkt ons de enig juiste plaats.

Literatuur: HOEVE, J. VAN DER en A. POLAK DANIELS (1936) *Ned. T. Geneesk.* **80**, 126. — TAINTER, M. L., A. B. STOCKTON en W. C. CUTTING (1933) *J. Amer. med. Ass.* **101**, 1472. — VOISIN, J. en G. DAMVILLE (1958) *Presse méd.* **66**, 962.

Amsterdam, oktober 1958

H. J. KLEIN OBBINK

BERICHTEN

BUITENLAND

WERELDBERICHTEN. — BESTRIJDING VAN HART- EN VAATZIEKTEN. Bij de opening van de vergadering van het deskundigencomité ter voorlichting van de wereldgezondheidsorganisatie over cardiovasculaire ziekten en hypertensie, wees de voorzitter Prof. J. GROEN (Jeruzalem) op „important studies in the conquest of heart diseases accomplished in the past three years: the discovery of the role of fatty substances, especially saturated fats, in the development of cholesterol in the blood; the launching of field studies to supplement the mortality and hospital admission statistics previously available; and the growing and world-wide interest in this subject”. Uit een en ander besloot hij, dat hartziekten thans kunnen worden bestudeerd „and conquered in the same way as any other disease” (*WHO Press*, 14 oktober).

AFRIKA. — KWAADAARDIG TYPE VAN STAPHYLOCOCCUS AUREUS. Britse onderzoekers bepaalden het faagtype van 248 cultures van *Staphylococcus aureus*, gekweekt uit ziekteprocessen van lijdens in Uganda, en vonden in 40 pct der gevallen type-80. Dit type is voor de eerste maal in 1954 in Australië herkend en in volgende jaren ook in Europa, in het bijzonder in Nederland (BIJLMER en RUYS). Van de Afrikaanse type-80-stammen toonde de grote meerderheid zich resistent tegen penicilline. De vondst in Uganda is biologisch belangwekkend. Inderdaad draagt ze bij tot de voorstelling, dat uit de over de gehele wereld verspreide ordinare *Staphylococcus aureus* onder specifieke invloed van het milieu zelf de typisch vereenzijdigde varianten van ongewone virulentie aan den dag kunnen treden (*Brit. med. J.*, 11 oktober, bl. 893).

DENEMARKEN. — STUDIE VAN DE LUCHTVAARTGENEESKUNDE. Onlangs hield de Aeromedical Panel van de N.A.T.O. in de Domus medica te Kopenhagen haar 13e bijeenkomst. Aan de orde was een symposium over het onderwerp „Escape and Survival”, omvattende 15 lezingen over „de talrijke problemen die verband houden met het in een noodtoestand verlaten van het vliegtuig en het trachten onder alle omstandigheden de eigen linies weer te bereiken” (*Persbericht*).

ENGELAND. — ENURESISCIJFERS. De *Medical Officer* van 17 oktober (bl. 252) brengt statistische gegevens omtrent het voorkomen van enuresis bij jonge kinderen en schoolkinderen in een district van 50.000 inwoners. Van kinderen ouder dan 2½ jaar waren 65 pct volkomen zindelijk. Het percentage aan enuresis lijdende kinderen daalde bij de schoolkinderen van 7 pct tot minder dan 1 pct op 14-jarige leeftijd. Bij de meisjes ouder dan 5 jaar verliep de daling sneller. Bij vergelijking van cijfers overtuigde men zich vooraf van ieders definitie.

— LAGE POLIOMYELITISCIJFERS. Bij het begin van de nieuwe campagne ter vaccinatie tegen poliomyelitis wijst de minister erop, dat deze zomer ook in Engeland het aantal poliomyelitis-gevallen buitengewoon laag is geweest. Het publiek moet uit deze cijfers echter niet afleiden, dat het mogelijk zal blijken, de ziekte op een dergelijk laag peil te handhaven. Wij weten, dat de frequentie van poliomyelitis „has fluctuated dramatically from year to year”. Van een algemene vaccinatie van de kinderen jonger dan 15 jaar is nog geen sprake. Tot nog toe hebben slechts 56 pct der ouders toestemming tot vaccinatie gegeven: 6.800.000 kinderen zijn behandeld en van hen ontvingen 410.000 slechts één injectie (*Med. Offr.* 17 oktober, bl. 255).

PORTUGAL. — UITROEIING VAN MALARIA. Vóór de oorlog telde men per jaar 15.000 lijdens aan malaria, van wie er 500 stierven. Verleden jaar werden slechts 49 patiënten, zonder sterfgevallen, bekend. In de eerste helft van dit jaar ontdekte men slechts één ziektegeval. Dit gunstige resultaat deed besluiten de rijstcultuur op ondergelopen gronden — tevoren kweekplaatsen van muggen — te hervatten. De inkomsten van de rijstexport dekten ruimschoots de kosten van de malariebestrijding (*WHO Press*, 15 okt.).

VERENIGDE STATEN. — HET WEZEN VAN SCHIZOFRENIE. Blijkens een referaat in de *Deutsche medizinische Wochenschrift* (bl. 1880) heeft S. BOGUCH, verbonden aan de Harvard Medical School, vastgesteld, dat het lumbale vocht van lijdens aan schizofrenie minder neuramine-zuur bevat dan vergelijkbaar vocht van normale mensen; opnieuw dus een argument voor de opvatting, dat de verschijnselen van schizofrenie berusten op een organische verandering van het centrale zenuwstelsel.