

woord, als bepalend te beschouwen voor het gedrag van de bloedcellen, dat in het bloedbeeld tot uitdrukking komt. Appendicitis heeft evenals iedere ontsteking een agressieve fase (primair affect en uitbreiding daarvan), waarbij een behoefte aan segmentkernigen bestaat, die zich in het bloedbeeld manifesteert als een polynucleose, al of niet met leukocytose. Vindt men dus bij een patiënt met een ziektebeeld, dat op klinische gronden zeer verdacht is voor appendicitis, polynucleose met of zonder verschuiving naar links en leukocytose, dan is deze ontsteking in de agressie-fase.

Indien in een tweede bloedpreparaat, enige uren na het eerste gemaakt, de polynucleose toegenomen is, dan is de progressie-fase ontstaan. Alleen in deze twee fasen bestaat behoefte aan segmentkernigen en alleen in deze twee fasen kan men een vermeerdering van de leukocyten verwachten.

Zodra in een tweede of derde bloedpreparaat de polynucleose afneemt en het aantal lymfocyten stijgt, is het proces in de derde fase of regressie-stadium gekomen, dat, indien er zich geen rechute voordoet, overgaat in het reparatiestadium, waarin de polynucleose heeft plaatsgemaakt voor een lymfocytose. Indien er een efficiënte ontstekingshof gevormd is, daalt het aantal leukocyten.

Tenslotte neemt littekenweefsel de plaats in van het granulatiweefsel van de reparatiefase, en het bloedbeeld is weer normaal.

Uit het bovenstaande volgt, dat het geen zin heeft, het aantal leukocyten als een diagnostisch kenmerk te beschouwen omdat dit alleen in de agressie- en progressie-fasen verhoogd is, en dan nog uitsluitend indien er een omvangrijke ontstekingshaard is. In een klein ontstekingsgebied kan men geen grote behoefte aan segmentkernigen verwachten, dus ook geen aanzienlijke leukocytose. Anders wordt het als er bij een progressieve appendicitis, als complicatie een perforatie is ontstaan. Is het gevolg een abces, dat goed is afgegrensd tegen de omgeving, dan ontstaat een grote behoefte aan segmentkernigen, waaraan door het beenmerg kan worden voldaan. In het bloedbeeld vindt men een flinke leukocytose, een flinke polynucleose met verschuiving naar links en lichaampjes van Döhle. Is er echter geen goede afkapseling, schrijdt dus de ontsteking voort en vindt men een voortschrijdende of diffuse peritonitis, dan bestaat er een geheel ander beeld. Dan is er een uitgestrekte ontstekingshaard ontstaan, die alle in het bloed circulerende leukocyten naar zich toe trekt, en waarbij het beenmerg, zolang het niet uitgeput is, op volle kracht werkt, maar toch niet in staat is, het peil van het bloed aan leukocyten hoog genoeg te houden. Bij een diffuse purulente peritonitis behoort dan ook geen hoog, maar een laag aantal leukocyten dat zelfs bij de tyfeuze peritonitis subnormale waarden bereikt (ELSBACH 1949a, 1949b, 1949c).

WOLFF en HINDMAN (1952) constateerden dat in een reeks gevallen van appendicitis, waarbij op zijn minst drie onderzoekers het ziektegeval beoordeelden, in een controlegroep van patiënten tussen 30 en 40 jaar in 5,5 pct een ernstige diagnostische fout werd gemaakt. In de groep boven de 60 jaar echter in 25 pct. Er werden alleen leukocyten geteld en de schrijvers stelden vast, dat het nut hiervan gering was.

Het voor de diagnose en prognose zeer belangrijke verband tussen de ontstekingshof en de ontstekingshaard komt in het histologische beeld van de appendix niet tot uitdrukking, maar weerspiegelt zich wel in het bloedbeeld, dat volgens een bepaalde techniek gekleurd en met grote nauwkeurigheid door de chirurg zelf geïnterpreteerd, een klinisch bruikbare indruk geeft van de functie der bloedcellenvormende organen, in het bijzonder van hun reactie op de wisselwerking tussen ontstekingswal en ontstekingshaard. Deze

11 NOVEMBER 1961 NED. T. GENEESK. 105. II. 45
wisselwerking is hematologisch nader te bepalen door twee verschijnselen:

- a. de behoefte aan segmentkernigen van de ontstekingshof;
- b. de intoxicatie-toestand, uitgaande van de ontstekingshaard (af te meten naar de eosinofiele cellen en toxische korrels).

Een analyse van deze beide verschijnselen maakt het mogelijk, chirurgische, niet-specifieke ontstekingsprocessen hematologisch te verdelen in vijf stadia: agressie, progressie, regressie, reparatie en cicatrissatie. Hierdoor is een meer exacte diagnose en indicatiestelling mogelijk, waarbij men zich niet mag beperken tot de telling van het aantal leukocyten.

Literatuur: ELSBACH, L. (1949a) *Geneesk. Bl.* No. 5; (1949b) Het bloedbeeld bij niet-specifieke chirurgische ontstekingen. *Ned. T. Geneesk.* 93, 634; (1949c) Enkele opmerkingen over de kwantitatieve en kwalitatieve afwijkingen in de leukocyten bij chirurgische, niet-specifieke infecties. *Ned. T. Geneesk.* 93, 1123. — HUBBELL, D. S. e.a. (1961) *J. Amer. med. Ass.* 175, 138. — Referaat (1961) *Ned. T. Geneesk.* 105, 1796. — RÜMKE, CHR. L. (1954) De fouten bij de telling van bloedcellen in een telkamer. *Ned. T. Geneesk.* 98, 3480; (1961) De nauwkeurigheid van leukocytentellingen. *Ned. T. Geneesk.* 105, 2016. — WOLFF, W. I. en R. HINDMAN (1952) Acute appendicitis in the aged. *Surg. Gynec. Obstet.* 94, 239.

Delft, 23 oktober 1961

L. ELSBACH

De beschouwingen van collega ELSBACH vormen een aanvulling op hetgeen HUBBELL en medewerkers in het door mij gerefereerde artikel aantoonde, nl. dat vooral bij oudere lijdens aan acute appendicitis het aantal leukocyten in het bloed dikwijls niet is verhoogd. Noch in hun artikel, noch in het referaat staat evenwel te lezen, dat de auteurs leukocytose „als één van de meest betrouwbare kenmerken voor het stellen van de diagnose” aanmerken, zoals collega ELSBACH doet voorkomen. Dit neemt niet weg dat velen een duidelijke leukocytose, indien aanwezig, als een belangrijke steun voor de klinische diagnose acute appendicitis beschouwen.

Amsterdam, 31 oktober 1961 J. A. H. VAN BEUSEKOM

DE BETEKENIS VAN HET LE-FENOMEEN

Na enige aarzeling heb ik toch besloten, over enkele punten uit de artikelenserie betreffende de LE-diagnostiek (HIJMAN en GOSLINGS 1961; KLEIN en HIJMAN 1961; ENGELFRIET en VAN LOGHEM 1961) enkele opmerkingen te maken. Mijn aarzeling was gegrond enerzijds op de naam die de onderzoekers uit de Leidse Rheumatologische Kliniek en het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandsche Roode Kruis op grond van hun reeks fraaie publikaties over het LE-onderzoek reeds bezitten, anderzijds op het feit dat ik zelf nog pas sedert korte tijd mij actie bezighoud met onderzoekingen op dit moeilijke gebied (1958, 1960).

I. De kenmerken voor de LE-cel.

HARGRAVES (1948) heeft de kenmerken voor de LE-cel vastgelegd, en sedertdien zijn deze als dogma gehandhaafd, m.i. zonder voldoende motivering, voorzeker nu men algemeen aanneemt dat alleen de eerste fase van het LE-cel-vormingsproces — de fixatie van de LE-factor aan de beschadigde leukocytenkern, gepaard gaande met transformatie van deze kern — specifiek is (zie fig. 1, bl. 1777 van dit *Tijdschrift*). De daaropvolgende fagocytosefase is aspecifiek en kan zonder de eerste fase niet plaatsvinden: geen „loose bodies”, geen LE-cellen.

Bij de beoordeling van de betekenis van de LE-cel in het laboratorium „vergeet” men de eerste fase en verbindt zijn oordeel slechts aan het fagocytoseprodukt, dat dan nog een volkomen homogeen en structuurloos insluitsel moet bezitten. Ook in de immunologie „vergeet” men de morfologie van de eerste fase en meent, dat LE-factorfixatie slechts langs indirecte weg kan worden vastgesteld.

Niettemin stelt men in de pathologische anatomie de diagnose lupus erythematodes disseminatus uitsluitend op de produkten van de eerste fase, de „hematoxylin staining bodies”, hoewel de LE-cel in vivo een volkomen ondergeschikte betekenis heeft.

Uitgaande van de hypothese van FORMIJNE over het bifasische karakter van de LE-celvorming en van de experimenten van VAN DER SCHOOT, blijkt het mogelijk op zeer eenvoudige wijze de eerste fase van de LE-celvorming — de transformatie van de beschadigde leukocytenkern tot „loose body” (L.E.-body, hematoxylin staining body, losse bol) met behulp van LE-factor bevattende sera — geïsoleerd te bestuderen. Daarbij wordt het duidelijk, dat de homogenisatie van de „loose body” slechts afhangt van de hoeveelheid per kern beschikbare LE-factor. Men kan LE-serum door verdunning met normaal serum „rough type loose bodies” laten vormen in plaats van „smooth type loose bodies”. Het tegenovergestelde is eveneens mogelijk: men kan de homogenisatie van de „loose body” tot een maximum opvoeren door herhaalde incubatie met LE-serum. Derhalve bestaat er m.i., hoe fraai de afbeeldingen van de getoonde LE-cellen en daarop gelijkende cellen ook zijn, geen kwalitatief verschil tussen *a*, *b*, *c* en *d*, maar slechts een kwantitatief onderscheid.

GOSLINGS en HIJMANS vermelden niet bij welke ziekten zij deze LE-achtige cellen vonden, hoewel zij wel aanbevelen, het onderzoek bij dergelijke vondsten te herhalen. Wellicht omdat bij een volgend onderzoek wel „klassieke” LE-cellen gevonden worden in dergelijke sera?

II. Ontbrekend LE-celfenomeen.

Het voorkomen van LE-cellen in 100 pct van de gevallen van lupus erythematodes disseminatus, zoals GOSLINGS en HIJMANS vermelden, vindt men niet vaak in de literatuur beschreven. Men maakt herhaaldelijk melding van lagere percentages of van LED-gevallen met negatief LE-celfenomeen, terwijl toch bij obductie „hematoxylin staining bodies” in de weefselafwijkingen worden gevonden.

Ik moet dus aannemen dat de schrijvers dergelijke gevallen niet zijn tegengekomen. Maar bij hun reeks LED-patiënten zijn zij ongetwijfeld gestuit op negatieve uitslagen bij patiënten in remissie. Zowel bij actieve-LED-zonder-LE-cellen als bij de LED-in-remissie-zonder-LE-cellen blijkt nu ondanks het ontbreken van de fagocytosefase de eerste fase van de loose body-vorming nog steeds — hoewel in lage titer — aanwezig te kunnen zijn. Deze gevallen zijn dus geenszins „negatief”. Men komt derhalve bij het vasthouden aan de specifieke fagocytosefase tot onjuiste gevolgtrekkingen.

III. De pathogene betekenis van de LE-factor.

Zolang men zich richt op de aantoonbaarheid van de LE-cel, zal men bij het vaststellen van de pathogene betekenis van de LE-factor tot verwarrende conclusies komen. Beperkt men zich tot de vormingsfase van de hematoxylin staining bodies, dan wordt een aantal tegenargumenten van waarde ontdaan, zoals het ontbrekende LE-celfenomeen bij actieve lupus erythematodes disseminatus, al of niet met hypogammaglobulinemie of proteinurie.

Men kan aanvoeren dat in de weefselkweek, bij neonati,

bij intacte leukocyten in vivo, en bij caviae met circulerende antistoffen tegen kernsubstanties, het celtrauma ontbreekt dat men voor de eerste fase van het LE-celfenomeen nodig heeft. Daarna kan men pas een schadelijke invloed van de LE-factor waarnemen.

In dit verband zijn dan ook de waarnemingen van SCHEFFER (1960) van groot belang. Ze vormen, in tegenstelling tot de opvatting van GOSLINGS en HIJMANS m.i. een argument voor de pathogenetische betekenis van de LE-factor. SCHEFFER zag in de weefselcultures, geïncubeerd met LE-serum, kernveranderingen, identiek aan hematoxylin staining bodies (hij noemt ze „purperen lichaampjes”). De vorming hiervan werd duidelijk geremd door embryo-extract en bevorderd door incubatie bij 45° C.

De extra factor die nodig is om de LE-factor bij de kern te brengen en daardoor pathologische verschijnselen te veroorzaken, heeft wellicht ook een betekenis gehad in het ontstaan van uitgebreide bloed-afwijkingen bij de door SEIP (1960) beschreven neonatus van een aan lupus erythematodes disseminatus lijdende moeder.

Ik ben dan ook van mening, dat er voor de klinische manifestatie van lupus erythematodes disseminatus en de vele verwante ziekten (de collageenziekten en auto-immuunziekten) twee pathogene factoren aanwezig moeten zijn, nl. het pre-existent aanwezige (erfelijk bepaalde?) abnormale immuunsysteem, en de exogene factor in de vorm van infectieuze of toxische orgaanbeschadiging. Daarbij zullen de mogelijkheden tot LE-factorproductie (van geval tot geval in andere verhoudingen) de uitbreiding van het ziektebeeld in de richting van de lupus erythematodes disseminatus kunnen bepalen. Ik meen dat zo niet alleen de actieve fasen van lupus erythematodes disseminatus, maar ook van een aantal auto-immuunziekten met aantoonbare LE-factor verklaard zouden kunnen worden.

Literatuur: ENGELFRIET, C. P. en J. J. VAN LOGHEM JR. (1961) Immunologische technieken ter herkenning van de LE-factor en leukocyten-antistoffen. *Ned. T. Geneesk.* **105**, 1779. — FORMIJNE, P. en F. VAN SOEREN (1958) Negative L.E. cellphenomenon in true systemic lupus erythematosus. *Lancet* II, 1206. — HIJMANS, W. en J. GOSLINGS (1961) De klinische betekenis van het LE-celfenomeen. *Ned. T. Geneesk.* **105**, 1773. — KLEIN, F. en W. HIJMANS (1961) Immunologische aspecten van het LE-celfenomeen. *Ned. T. Geneesk.* **105**, 1776. — SCHEFFER, E. (1960) *Een onderzoek naar de invloed van L.E. serum op levende bindweefselcellen*. Proefschrift Leiden. — SCHOOT, J. B. VAN DER (1959) *Het L.E. fenomeen*. Proefschrift Amsterdam. — SEIP, M. (1960) Systemic lupus erythematosus in pregnancy with haemolytic anaemia, leucopenia and thrombocytopenia in the mother and her newborn infant. *Arch. Dis. Childh.* **35**, 364. — SOEREN, F. VAN (1960) *Eenvoudige bepaling van de LE factor*. Proefschrift Amsterdam.

Rotterdam, 18 september 1961

F. VAN SOEREN

Ten aanzien van de zinsnede „Ook in de immunologie ‘vergeet’ men de morfologie van de eerste fase, en meent dat LE-factor-fixatie alleen langs indirecte weg is vast te stellen” willen wij het volgende opmerken:

Met immunologische methoden wordt een onderzoek ingesteld naar de fixatie van de LE-factor en eventueel aanwezige antistoffen tegen andere kernbestanddelen aan de kern. Dit onderzoek heeft dus betrekking op de eerste fase van het LE-cel-vormingsproces en is daarom afhankelijk van het al of niet tot ontwikkeling komen van de tweede fase in het reactieproces, fagocytose.

Amsterdam, 16 oktober 1961 J. J. VAN LOGHEM JR.

Naar aanleiding van de opmerkingen van VAN SOEREN zouden wij het volgende naar voren willen brengen:

1. De criteria van de LE-cel. Men doet zowel HARGRAVES als de LE-cel tekort, indien men met VAN SOEREN stelt, dat de criteria van HARGRAVES als dogma, dus zonder voldoende motivering, zijn gehandhaafd. De ervaring bij vele duizenden patiënten, opgedaan in de laatste tien jaren, toont overduidelijk aan, hoe juist HARGRAVES' criteria zijn geweest en welke waardevolle aanwinst de LE-cel voor de diagnostiek is geworden. Dat dit resultaat kon worden bereikt zonder dat de achtergronden in het begin duidelijk waren, kan slechts de waardering voor de vondst van HARGRAVES doen stijgen.

Het is ons niet duidelijk waarop VAN SOEREN zijn mening baseert, dat men in het laboratorium de eerste fase „vergeet”. Wij menen juist hieraan de nodige aandacht te hebben besteed in een vroegere publikatie over de experimentele zijde (HIJMANS en SCHUIT 1958); verder zijn alle immunologische technieken voor het aantonen van de LE-cel-factor op het bestaan van deze eerste fase gebaseerd. Een punt van vermoedelijk in dit kader ondergeschikt belang, is de vraag in hoeverre de leukocytenkern beschadigd dient te zijn om de invloed van de LE-cel-factor te ondergaan.

Het probleem of er een kwantitatief dan wel een kwalitatief verschil zou zijn tussen echte LE-cellen en LE-achtige cellen, werd in onze bijdrage over de klinische betekenis van dit verschijnsel niet besproken. Wel zijn wij tot de conclusie gekomen, dat de clinicus zich niet tevreden dient te stellen met de uitslag positief of negatief, doch dat hij recht heeft op een meer volledige beschrijving van de bevindingen van het microscopisch onderzoek. Herhaling is bij dubieuze gevallen gewenst, omdat bij een volgend onderzoek wellicht LE-cellen gevonden kunnen worden.

2. Inderdaad worden niet bij alle gevallen van lupus erythematodes LE-cellen gevonden; het ware juist geweest, in de tabel op bl. 1776 te vermelden: bijna 100 pct. In de tekst vermeldde wij dan ook dat LE-cellen in vrijwel alle gevallen gevonden werden. Dit houdt niet noodzakelijkerwijze in dat ieder LE-cel-onderzoek bij een lupus-patiënt positief uitvalt. In het algemeen zouden wij aarzelen, de diagnose gegeneraliseerde lupus erythematodes te stellen, indien er nooit LE-cellen waren gevonden. Wij zouden er dan de voorkeur aan geven een dergelijke patiënt niet diagnostisch te klassificeren. Bij een der zeldzame gevallen, waarin wij toch hebben gemeend de diagnose gegeneraliseerde lupus erythematodes te mogen stellen, zonder dat er ooit LE-cellen waren gevonden, waren ook geen van de andere proeven, gericht op de aanwezigheid van anti-kern-factoren, positief, ook niet na toevoegen van complement (patiënt 2, FORMIJNE en VAN SOEREN 1958).

VAN SOEREN stelt dat bij lupus erythematodes zonder LE-cellen de eerste fase van het LE-fenomeen nog positief kan zijn. Een onderlinge vergelijking van verschillende proeven is meestal geen eenvoudige zaak. Het lijkt echter wel gerechtvaardigd, op grond van de tot nog toe geringe ervaring op dit gebied te stellen dat de grotere diagnostische waarde van de door VAN SOEREN in zijn proefschrift vermelde proeven nog zal moeten blijken, temeer daar hij in zijn proefschrift ook drie gevallen (nr. 4, 5 en 8) vermeldt, waarin ook de eerste fase negatief gevonden is.

3. Ten aanzien van de pathogene betekenis van de LE-cel-factor lijkt een definitieve uitspraak nog niet gewettigd, doch vele argumenten pleiten er tegen. In tegenstelling tot hetgeen collega VAN SOEREN hierover opmerkt, pleit juist het ontstaan van collageenziekten bij hypogammaglobulinemie tegen de pathogeniteit van serumfactoren. De ziekteverschijnselen zijn immers aanwezig, de LE-cel-factor is niet aangetoond, terwijl

het ons niet bekend is of de kernagglutinatieremmingsproef of kernhomogenisatie hierbij ooit positief zijn geworden. Ook SCHEFFER (1960) kan in zijn weefselweekproef geen invloed van de LE-factor vaststellen op de groei, het gedrag en het algemene aspect van embryonale kippenhart-fibroblasten of menselijke miltcellen.

Literatuur: FORMIJNE, P. en F. VAN SOEREN (1958) Negative LE-cellphenomenon in true systemic lupus erythematosus. *Lancet* II. 1206. — HIJMANS, W. en H. R. E. SCHUIT (1958) Studies on the LE-cell phenomenon. *Vox Sang.* 3, 184. — SCHEFFER, E. (1960) Een onderzoek naar de invloed van LE-serum op levende bindweefselcellen. Proefschrift Leiden. — SOEREN, F. VAN (1960) Eenvoudige bepaling van de LE-factor. Proefschrift Amsterdam.

Leiden, 23 oktober 1961

J. GOSLINGS
W. HIJMANS
F. KLEIN

BERICHTEN BUITENLAND

Engeland

Vaccinatie tegen poliomyelitis met levende entstof te Hull. — Dit voorjaar adviseerde het Joint Committee on Poliomyelitis het ministerie van gezondheid, levende poliomyelitisvaccine in voorraad te houden en te bewaren tot de toepassing hier of daar wegens een dreigende epidemie als noodmaatregel zou kunnen dienen. Te Hull, een stad met 300.000 inwoners, waar in de laatste week van september en de eerste weken van oktober verscheidene paralytische gevallen werden vastgesteld, heeft men ijlings een campagne georganiseerd. Er waren 50 inentingstations geopend, bemand door de 350 leden van de gemeentelijke gezondheidsdienst, met medewerking van 2000 vrijwilligsters van de Women Voluntary Services. Men diende het middel op een klontje suiker toe. Voor zuigelingen gebruikte men stroop. De voorraad orale vaccine van de Wellcome Foundation was juist in het buitenland verbruikt, zodat de vaccine van elders moest worden verkregen. De stof werd toen geleverd door Pfizer Ltd.; deze firma is de enige producent die in de Verenigde Staten vergunning tot de productie kreeg (*Med. Offr.*, 20 okt., bl. 140).

Psycholoog, moeder en zuigeling. — Twee psychologen van de universiteit van Nottingham hebben een stel vragen aan 700 moeders van zuigelingen voorgelegd: „If he will not go to sleep, do you cuddle him, feed him, get him up again, let him cry it out, or smack him? Do you try to stop him getting dirty or playing with his genitals? Do you punish him at this age — and if so, how and what for?” Wat de moeders op deze en vele dergelijke vragen hebben geantwoord, zal in een boek worden samengevat. In hun voorlopig rapport schrijven de psychologen: „the truth is, of course, that in the present state of knowledge there is not a sufficient body of well-substantiated evidence on which to base sound practical advice to parents” (*Lancet*, 7 oktober, bl. 813).

Human Tissue Act, 1961. — De Corneal Grafting Act 1952 maakte het mogelijk, de ogen van een dode voor een therapeutisch doeleinde te gebruiken. Deze wet is onlangs vervallen, omdat een nieuwe wet, de Human Tissue Act 1961, van wijdere strekking is en in het algemeen schenking van weefsel voor onderwijs, wetenschap of therapie mogelijk maakt. De schenking kan geschieden indien de betrokkene