

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; ter bespoediging van plaatsing behoudt de Redactie zich het recht voor, de stukken te bekorten)

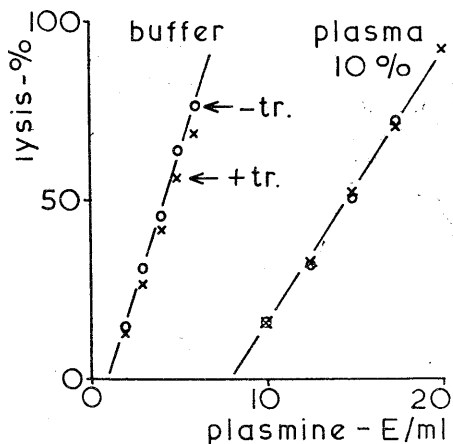
DE INVLOED VAN ENKELE PLANTAARDIGE PRODUCTEN OP HET FIBRINOLYTISCH PROCES

Het onderzoek van collega DE VRIES e.a. (1961, 1962) naar de invloed van plantaardige producten op de fibrinolyse heeft onze belangstelling getrokken omdat hierdoor een nieuwe mogelijkheid zou kunnen worden geopend om verhoogde fibrinolyse te bestrijden. De schrijvers vonden bij een aantal patiënten met een trombopathie een discrepantie tussen de uitkomsten van de methode van DAUSSET (1956) en de bovine fibrineplaat-methode van Astrup. Op grond van deze waarnemingen concludeerden zij dat men door vergelijking van de uitslagen van beide methoden zou beschikken over een maat voor het antiplasminegehalte van bloed. Hierbij werd uitgegaan van het onderzoek van JOHNSON en SCHNEIDER (1953), die waarnamen dat 70 pct van de antiplasmine in de trombocyten was gelokaliseerd.

Deze conclusies stemmen evenwel niet overeen met de resultaten van ons eigen onderzoek. Hierbij werd gebruik gemaakt van tevoren gevormde stolsels die met ^{131}J waren gemerkt, waarmee het antiplasminegehalte van de trombocyten direct kon worden gemeten. Wij zouden hier de resultaten van ons onderzoek in het kort willen mededelen.

Onderzoek

Oplossingen van plasmine van verschillende concentraties werden toegevoegd in een gelijk volume aan buffers, resp. aan een gewassen trombocyten-suspensie ($300.000/\text{mm}^3$), aan dezelfde suspensie, maar 6 maal bevroren en ontdooid, aan 5 maal verdund trombocytenrijk plasma (citraatplasma, 10 min. bij 1500 rpm. gecentrifugeerd) en aan 5 maal verdund trombocytenarm plasma (zelfde plasma 30 min. bij 3500 rpm gecentrifugeerd). Direct hierna werden de oplossingen bij 37°C geïncubeerd met ^{131}J -stolsels. Na twee uur werd de lysis gemeten. De uitkomsten zijn weergegeven in de figuur waarbij op de Y-as het percentage lysis van de ^{131}J -stolsels en op de X-as de eindconcentraties van de plasmine zijn aangegeven. De punten voor de niet bevroren trombocyten-suspensie zijn niet aangegeven omdat deze precies met die van de bufferlijn samenvielen.



Resultaten

Uit de resultaten (zie figuur) blijkt dat het verband tussen de lysis en de plasmineconcentratie voor de respectieve oplossingen wordt weergegeven door rechte lijnen; in 10 maal verdund plasma is echter veel meer plasmine nodig dan in buffer ten einde dezelfde mate van lysis te veroorzaken. Het plasma heeft dus een duidelijke anti-plasminewerking. De

beide lijnen voor trombocytenarm en voor trombocytenrijk plasma lopen volkomen gelijk; hieruit blijkt dat de trombocyten geen merkbare invloed op de anti-plasminewerking van het plasma hebben uitgeoefend.

Deze conclusie wordt gesteund door de resultaten van het onderzoek met de trombocyten-suspensie: deze oplossing, die ongeveer 5 maal zoveel trombocyten bevatte als het onderzochte plasma, toonde alleen dan een — zeer geringe — anti-plasminewerking, wanneer de trombocyten door herhaald bevroren en ontdooien kapot waren gemaakt. Het onderzoek met de trombocyten-suspensie werd 1 maal, het onderzoek met het plasma 7 maal herhaald, waarbij in twee gevallen het plasma bovendien herhaaldelijk werd bevroren en ontdooid. Bij deze onderzoeken werden steeds volkomen vergelijkbare uitkomsten verkregen.

Op grond van deze resultaten kwamen wij tot de conclusie, dat het antiplasminegehalte van de trombocyten te verwaarlozen is, vergeleken met dat van plasma. Deze conclusie is niet in overeenstemming met het reeds genoemde onderzoek van JOHNSON en SCHNEIDER. Deze schrijvers onderzochten echter rundertrombocyten. Bovendien pasten zij een methode toe, waarbij de trombocyten met de plasmine in een stolsel werden ingesloten. Het is niet onmogelijk dat de trombocyten hierbij de structuur van de fibrine hebben gewijzigd en de fibrine minder gevoelig hebben gemaakt voor plasmine, waardoor ten onrechte de indruk werd verkregen dat de plasmine was geïnactiveerd. Hetzelfde bezwaar geldt voor het onderzoek van STEFANINI en MURPHY (1956). Onze eigen resultaten zijn wel in overeenstemming met het onderzoek van ALKJAERSIG (1961), die nauwelijks een verschil vond tussen de antiplasminewerking van trombocytenrijk en -arm plasma.

Gezien het verschil tussen de resultaten van ALKJAERSIG en onze eigen resultaten enerzijds en de waarnemingen van DE VRIES e.a. anderzijds, rijst de vraag of laatstgenoemde onderzoekers met behulp van de methode van Dausset inderdaad antiplasmine bepalen. Deze vraag dringt zich te meer op, daar noch DAUSSET noch DE VRIES zelf een goede verklaring geeft voor het werkingsmechanisme van deze test. Gezien onze eigen waarnemingen menen wij te moeten betwijfelen of men met behulp van deze methode inderdaad antiplasmine meet.

Op grond hiervan menen wij dan ook dat de interpretatie door DE VRIES e.a. van de resultaten van hun onderzoek naar het tekort aan antiplasmine bij trombopathieën en de beïnvloeding van de fibrinolyse met behulp van verschillende genees- en voedingsmiddelen, met grote reserve dient te worden beschouwd.

Literatuur: ALKJAERSIG, N. (1961) Henry Ford Hospital Symposium: *Blood platelets*, bl. 329. Little, Brown and Co. — DAUSSET, J., Y. BERGEROT-BLONDEL en M. COLIN (1956) Acceleration of fibrinolysis of blood-clots by dilution with saline and human serum. *Lancet* II, 123. — JOHNSON, S. A. en C. L. SCHNEIDER (1953) The existence of antifibrinolytic activity in platelets. *Science* **117**, 229. — STEFANINI, M. en I. S. MURPHY (1956) Studies on platelets XIV. Human platelets as source of antifibrinolysin. *J. clin. Invest.* **35**, 355. — VRIES, S. I. DE, M. A. J. BRAAT-VAN STRAATEN, E. MÜLLER en M. WETERMARK (1961) Fibrinolyse door ontbreken van antifibrinolysine: een vorm van trombopathie. *Ned. T. Geneesk.* **105**, 1623. — VRIES, S. I. DE, M. A. J. BRAAT-VAN STRAATEN en E. OEY-MÜLLER (1962) De invloed van enkele plantaardige producten op het fibrinolytische proces. *Ned. T. Geneesk.* **106**, 1840.

Amsterdam, 5 november 1962

C. DUDOK de WIT,
G. J. H. DEN OTTO-
LANDER

Van de opmerkingen van de collegae DUDOK DE WIT en DEN OTTOLANDER hebben wij met belangstelling kennis genomen. Wij geloven, dat de schrijvers ons onvoldoende hebben begrepen; het is dus mogelijk, dat wij in onze artikelen niet duidelijk genoeg zijn geweest.

Wij vonden bij een beperkt aantal patiënten met myeloproliferatieve ziekten (myelosclerose, ziekte van Vaquez), maar ook bij secundaire erythrocytose, een discrepantie in de bevindingen tussen de sterk positieve proef volgens Dausset en de plaatmethode van Astrup-Müllertz. (Later bleek ook de euglobulinelisisproef bij deze patiënten volkomen normaal te zijn). Wij verklaarden deze discrepantie uit een gehele of gedeeltelijke deficiëntie van een antiplasmine, en kwamen tot de conclusie, dat deze antiplasmine waarschijnlijk een plaatjesfactor moest zijn, omdat toevoeging van normale, gewassen trombocyten de proef volgens Dausset corrigeerde. Deze proeven waren steeds reproduceerbaar en bij een aantal patiënten werd hetzelfde verschijnsel gezien zolang de primaire ziekte nog onbehandeld was. De vraag was dus of dit beeld een vorm van trombopathie kon zijn.

De inzenders hebben nu een met ^{131}I gemerkt stolsel gecuberd met verschillende normale substraten, o.a. plaatjesrijk en plaatjesarm plasma. Zij gingen daarbij uit van volkomen normaal materiaal. Zij verwaarlozen het gehalte aan (plaatjes)antiplasmine in het stolsel. Zij verdunnen het plasma 5 maal, en verdunnen daardoor de plasmine zowel als de antiplasmine. Zij verdunnen in het plaatjesrijke materiaal zowel plaatjesantiplasmine als plasma-antiplasminen. In het plaatjesarme materiaal is de plaatjesantiplasmine eveneens te verwaarlozen, doch de plasma-antiplasminen zijn in beide substraten gelijk. Zij concluderen nu, dat er tussen plaatjesarm en plaatjesrijk materiaal geen verschil bestaat. Wij interpreteren hun proef echter zó, dat in beide substraten, dank zij de zeer sterke verdunning, plaatjesantiplasmine geen enkele invloed meer heeft.

De veronderstellingen van de inzenders, dat de trombocyten in de proef van Dausset de structuur van fibrine zouden hebben gewijzigd en dat daardoor fibrine minder gevoelig zou zijn geworden voor plasma, moeten wij van de hand wijzen. Nadat het stolsel reeds geruime tijd gevormd was, bleek dat het voorzichtig op het stolsel in het buisje brengen van een normale trombocytensuspensie alsnog lysis kon voorkomen. Hier werden de trombocyten dus niet, zoals de inzenders zeggen, in het stolsel ingesloten. Als een overmaat van patiëntenplaatjes aan het mengsel volgens Dausset werd toegevoegd, zagen wij een partiële correctie van de fibrinolyse. Als dezelfde plaatjes drie- of meermalen werden gewassen werd de correctie steeds geringer.

De inzenders stellen, dat wij met de methode volgens Dausset een maat menen te bezitten voor de bepaling van antiplasmine. Wij hebben nooit willen beweren, dat de proef van Dausset een maat is voor de hoeveelheid antiplasmine. Wij hebben slechts gezegd — en DAUSSET, in een persoonlijke mededeling, ging daarmee accoord — dat het ontbreken van antiplasmine in deze proef het evenwicht tussen plasmine en antiplasminen verstoort. De proef van Dausset registreert dit evenwicht, maar er wordt geen rekening gehouden met toestanden, die waarschijnlijk zeldzaam zijn, waarbij de plasmine-activiteit normaal is, maar een antiplasmine ontbreekt. Wij geloven, dat noch DAUSSET zélf, noch wij met de interpretatie van deze proef veel moeite hebben gehad.

Kwantitatieve bepalingen van antiplasmine zijn nog niet zover ontwikkeld dat men kan differentiëren tussen deficiënties van de verschillende (ten minste 4) antiplasminen. Wij geloven desondanks, dat het gelijktijdig uitvoeren van de methode volgens Dausset, de fibrineplaat en de euglobu-

linestolselisisproef ons de gelegenheid biedt ten minste een deficiëntie van plaatjesantiplasmine aan te tonen.

Tenslotte menen wij, dat de inzenders onvoldoende argumenten hebben bijengebracht om onze proeven met voedingsmiddelen met reserve te beschouwen, zolang zij slechts zeggen te hebben aangetoond, dat de door hen gebruikte gewassen trombocyten geen antiplasmine bezitten.

Amsterdam, 23 november 1962

S. I. DE VRIES,
M. A. J. BRAAT-
VAN STRAATEN,
E. M. OEY-
MÜLLER

FENISTIL

Gedurende enige maanden stuurt de N.V. ZYMA Nederland te Amsterdam aan apotheekhoudende huisartsen ongeveer tweemaal per maand een aanbeveling om haar preparaat „Fenistil” o.a. aan icterus-patiënten oraal te verstrekken. Daar deze fabriek hierbij met nadruk vermeldt: „een *nieuw* preparaat” en daarbij omtrent de feitelijke chemische samenstelling geen enkele mededeling doet, lijkt het mij nauwelijks nodig, het gebruik van dit preparaat af te raden. Casuïstiek wordt ook niet vermeld. Bij een aanbeveling van schoensmeer zou dit niet hinderen.

Kerkdriel, 19 november 1962

F. M. VAN PELT

FENMETRAZINE (PRELUDIN) EN BESCHADIGING VAN DE FOETUS

Mijne Heren,

Wij gevoelen ons verplicht U op de snelste wijze op de hoogte te brengen van een ingezonden stuk betreffende Preludin in de *British medical Journal* van 17 november jl., bl. 1327, luidende:

PHENMETRAZINE AND FOETAL ABNORMALITIES

SIR, — The recent recognition that deformities of the foetus may be attributable to thalidomide therapy in early pregnancy has stimulated interest in the possibility that other drugs may have similar adverse effects and in this connexion the following case is of possible significance.

In 1958 a 35-year-old woman was delivered spontaneously of a full term, 8 lb. 6 oz. (3.8 kg.) male infant which showed evidence of blue asphyxia at birth and died an hour afterwards. The following year she had a normal child. In 1960 an apparently normal pregnancy ended in the spontaneous delivery of a full term female infant of 8 lb. 4 oz. (3.7 kg.) which was cyanosed and died within a few minutes of birth. By a previous marriage she had had three normal children and two miscarriages.

Almost identical abnormalities were found in the two infants which died. While no external malformation or defect was present, there was in each a huge defect of the left diaphragmatic leaf with herniation of the stomach, ileum, proximal colon, pancreas, and spleen into the thorax, and displacement of the normal intrathoracic viscera to the right. The left lung was rudimentary in each instance.

In the fourth to twelfth weeks of the two pregnancies which ended in a malformed infant, and not in any of the other pregnancies, the mother took „preludin” (phenmetrazine hydrochloride) one tablet (25 mg.) thrice daily. The drug had been obtained without prescription and was taken, on the advice of a friend, on account of weight gain, the