

## MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

### THE FACULTY OF RADIOLOGISTS ILFORD TRAVELLING SCHOLARSHIP

Applications are invited for this Travelling Scholarship which has been founded by Ilford Limited to encourage overseas radiologists to study in the United Kingdom and will be awarded by the Faculty of Radiologists.

Candidates should be diagnostic radiologists of senior registrar or equivalent status ordinarily resident outside the United Kingdom. The successful candidate will be expected to work in Great Britain for an academic year beginning in October 1967; he will not be permitted to devote this period to studying for any examination. The value of the Scholarship is approximately £ 800.

When applying, candidates should state their proposed line of study, and any preference for a particular hospital. A short summary of the candidate's career, past and present, with dates, should be provided. Two references or the names of two referees in the candidate's own country and one in the United Kingdom should be supplied.

Applications must be received *not later than 31st May 1967* and should be sent to:

The Secretary,  
Faculty of Radiologists,  
at the Royal College of Surgeons,  
Lincoln's Inn Fields,  
London, W.C. 2.

## INGEZONDEN

(*Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; deze behoudt zich het recht voor, de stukken te bekorten*)

### HET VÓORKOMEN VAN ECZEEM-HYBRIDEN EN HUN BETEKENIS

De onlangs gepubliceerde klinische les van Dr. K. E. MALTEN (1967) doet bij mij enkele vragen rijzen:

1. Bij patiënte *B* wordt de mogelijkheid overwogen van een „contacteczeem” (waarom de aanhalingstekens?) op patiëntes eigen huidschilfers. Dit begrijp ik niet. Huidschilfer-allergeen is een atopisch allergeen. Wanneer dit in de huid met de bijpassende reagents in contact komt, ontstaan er klinisch en histologisch verschijnselen van een atopische allergie, een vorm van immediate-type allergie, i.c. een kwaddel, resp. vasodilatatie, oedeem en infiltratie van eosinofiele leukocyten. Men ziet dan geen verschijnselen van een delayed-type allergie, zoals bij het contacteczeem, i.c. eczeem, resp. perivascuair lymfocyttaire infiltraten, en in de epidermis spongiose.

Of vermoedt Dr. MALTEN in huidschilfers de aanwezigheid van een ander allergeen, dat een delayed-type allergie kan doen ontstaan?

Het zou m.i. van belang zijn om te weten, of patiënte *B* al dan niet een bloedeosinofilie heeft. De aanwezigheid hiervan zou een argument kunnen zijn voor het bestaan van een manifeste atopie.

2. Het valt m.i. te betreuren, dat Dr. MALTEN gewag maakt van positieve lapjesproeven en intracutane tests, zonder dat hij de sterkte van de oplossing, waarmee de lapjesproef, c.q. de test werd verricht, vermeldt. M.i. is het van groot belang, bij het allergologisch onderzoek de kwantitatieve factor goed in het oog te houden.

Als voorbeeld — dat overigens als zodanig geen verband

houdt met de twee door Dr. MALTEN beschreven patiënten — het volgende: Bij een patiënt met een eczeem van de handen worden lapjesproeven verricht en men vindt een positieve reactie voor 5 pct NiSO<sub>4</sub> in aq. (++) volgens Bloch). Het blijkt nu verder, dat er in de omgeving van patiënt slechts sporen nikkel aanwezig zijn, in een concentratie, die 100 à 1000 maal kleiner is dan in de testvloeistof. In dit geval kan het eczeem toch moeilijk worden verklaard door de gevonden delayed-type allergie voor nikkel.

3. Dr. MALTEN legt m.i. terecht de nadruk op het feit, dat bij een aantal — en wellicht zelfs vele — eczeempatiënten het verloop van het eczeem wordt bepaald door verscheidene factoren. Hij noemt er twee: de delayed-type allergie voor eenvoudige chemische stoffen, die tot het ontstaan van een contacteczeem kan leiden, en de atopische allergie, waarbij het constitutioneel eczeem kan voorkomen. De relatie tussen de in het organisme voorkomende reagents en het bestaan van een constitutioneel eczeem is overigens naar mijn mening nog verre van duidelijk.

Naast de twee genoemde factoren lijken lichamelijke of psychische stressfactoren, waarop ik verder niet wil ingaan, of een infectieuze, bacteriële factor invloed te hebben bij bepaalde eczeempatiënten. Dit laatste lijkt het kader van de klinische les van Dr. MALTEN te buiten te gaan, maar ik breng het naar voren naar aanleiding van zijn opmerking, dat wij over het tot stand komen van een constitutioneel eczeem nog steeds slecht georiënteerd zijn.

In dit verband zou ik Dr. MALTEN willen vragen, of het hem niet is opgevallen, dat een constitutioneel eczeem kan recidiveren of exacerberen na een bacteriële infectie, bv. soms na een furunkel, vaker na een purulente rhinitis? Ik aarzel, „delayed-type allergie voor bacteriële producten” neer te schrijven, omdat er op dit punt zo weinig experimenteel gecontroleerde en statistisch bewerkte gegevens bekend zijn. Ik denk in dit verband aan het proefschrift van HEIJMANS, ofschoon dit niet handelt over het constitutioneel eczeem. HEIJMANS kon niet bevestigen, dat het kokkogene eczeem wordt veroorzaakt door een delayed-type allergie voor een of ander bacterieel produkt.

Anderzijds moeten wij toch aandacht blijven schenken aan de klinische feiten, ook al zijn deze — wellicht slechts schijnbaar — in tegenspraak met de gegevens die het experiment ons verschaft.

*Literatuur:* HEIJMANS, H. H. (1962) *Het „coccogene” eczeem*. Proefschrift Utrecht. — MALTEN, K. E. (1967) *Ned. T. Geneesk.* **111**, 673.

's-Gravenhage, 20 april 1967 P. A. J. J. M. DE COCK

Ad 1: Het woord contacteczeem staat tussen aanhalingsstekens omdat het bij deze patiënte *B* niet gaat om een klassiek contacteczeem (d.w.z. om een min of meer eenvoudig hapten dat zich met een groot-moleculaire substantie uit de huid zou verenigen tot volledig allergeen, in contact komend met de transferfactor uit lymfocyten) maar om een uit de klinische waarneming voortgekomen suggestieve werkhypothese. Hoe „grain en terrain” er in dit geval biochemisch zou moeten uitzien, weet niemand. Een parallel vormt het voorkomen van jaren bestaande acne necroticans op de ledematen, gepaard met een atopische allergie uitsluitend voor huidschilferallergeen. Laat men deze patiënten zich twee maal daags wassen, dan genezen zij in vele gevallen (zie verder MALI 1966).

Alleen indien een atopisch allergeen wordt *ingespoten* bij iemand met voldoende en passende reagents, ontstaat een triple response. Dit sluit niet uit dat er zich andere reacties

zouden kunnen voordoen als het allergeen op andere wijze, al of niet „gecombineerd” met uitwendige of door een speciale patiënt geleverde inwendige „factoren”, wordt geïntroduceerd.

Ad 2: Mijn klinische les werd geschreven met het doel, erop te wijzen dat één van de oorzaken van vertraging in de genezing van eczeempatiënten gelegen kan zijn in de aanwezigheid van een niet terstond herkende hybride. Over concentraties waarmee lapjesproeven en intracutane tests door ons worden uitgevoerd, zou men een tweede verhandeling kunnen schrijven, maar dit is voor een klinische les geen geschikt onderwerp, omdat daarbij ingegaan zou moeten worden op de moeilijkheden die een betrekkelijk kleine groep van onderzoekers (tot wier dagelijks werk het uitvoeren van deze onderzoeken behoort) ondanks hun ervaring toch nog hebben. Onder deze moeilijkheden telt men niet alleen de concentratie, maar ook de stabiliteit, het vehiculum, de aard van het afdek materiaal (bij lapjesproeven), de plaats van de test, het seizoen, en de fase waarin de afwijking van de te onderzoeken patiënt verkeert, enz. Wat nu het door ons gebruikte materiaal betreft, kan de inzender gerust zijn: Voor de intracutane test werden de HAL-inhalatie-allergenen gebruikt, die onder supervisie van VOORHORST biologisch geijkt zijn, en waarvan wij de 1, 0,1 en 0,01 pct oplossingen gebruiken van de huisstof- en huidschilfersallergenen, terwijl de allergeenoplossingen van pollen, dierlijke epidermale producten en schimmels door ons worden gebruikt zoals ze door de HAL worden aangeboden. Wij menen dat deze extracten aan de verwachting voldoen, dat ze weinig of geen fout-positieve of -negatieve resultaten opleveren. Voor de lapjesproeven maakten wij gebruik van de substanties van de HAL-standaard en -geneesmiddelenreeksen voor lapjesproeven, aangevuld met een aantal substanties die reeds jarenlang door onze allergische afdeling worden gebruikt, maar die om uiteenlopende redenen (nog) niet werden opgenomen in de HAL-reeksen voor lapjesproeven.

Betreffende de door inzender aangehaalde patiënt met nikkelallergie het volgende: Men behoort de „sensitizing capacity” goed te onderscheiden van de „eliciting capacity”. Betreffende de „sensitizing capacity” is het niet alleen van belang, georiënteerd te zijn over de concentratie van het allergeen per eenheid van contactoppervlak maar ook over het sensibiliserend vermogen van het allergeen, zijn oplosbaarheid, zijn verdelingscoëfficiënt over vet, water, enz., zijn mede daarmee samenhangend door de huid penetrerend vermogen, het vehiculum, de duur, de frequentie, de aard (mogelijk complicerende fysische en chemische invloeden) en de uitgebreidheid van het contact, de aard van de huid waarmee het contact plaatsheeft, en verder over klimatologische, endocriene (?) en mogelijk individuele genetische factoren die de sensibiliseerbaarheid voor een bepaald allergeen zouden kunnen beheersen. De vraag of contact met 0,05 of 0,005 pct  $\text{NiSO}_4$  (of een andere nikkelionenoplossing) zonder meer zou kunnen sensibiliseren, is dus veel te simplistisch.

De praktijk wijst echter uit, dat deze concentraties ruimschoots voldoende zijn om contacteczemen voor nikkel tot stand te laten komen. In Nederland zijn er immers tienduizenden nikkel-overgevoelige vrouwen, die zeker niet aan hogere, eer aan lagere concentraties waren blootgesteld (wasmiddelen, jarretelles enz.).

Dat frequentie, duur, plaats en aard van het contact hierbij tevens een betekenis hebben, wordt duidelijk, als men weet dat in onze groep van nikkel-overgevoelige vrouwen een relatief grote groep van cassières voorkomt, die dus meer dan de gemiddelde huisvrouw aan nikkel in muntgeld zijn blootgesteld.

In dit verband is het van groot belang dat SPRUIT e.a. (1965) hebben aangetoond dat nikkelionen vast in de cutis worden gebonden en daar a.h.w. worden opgepot tot de maat vol is, en er ter plaatse klinische verschijnselen ontstaan. Wordt een dergelijke eczeemhaard met infrarood bestraald, dan verdwijnt hij ter plaatse van de bestraling, maar meer proximaal ontstaat een nieuwe haard van eczeem. Men kan zich daarbij voorstellen, dat de door infrarood gestimuleerde vochtstroom nikkel opneemt en afvoert maar dat dit op een meer proximale plaats onder omstandigheden van een normale doorstroming weer wordt afgezet in de cutis, waardoor op deze nieuwe plaats nu „de maat vol wordt”, en zich eczeemverschijnselen openbaren. Hieruit zou kunnen volgen dat de concentratie waarin nikkelionen op de huid komen, helemaal niet van zo grote betekenis is als bij andere sensibilisaties wel wordt aangenomen, maar dat het veel meer gaat om een opotting in de cutis. Of deze opotting nu plaatsheeft door enkele grote hoeveelheden of vele kleine, doet voor de kliniek weinig ter zake. Betreffende de „eliciting capacity” van nikkelsulfaat, m.a.w. het vermogen van nikkelsulfaat om bij een contactallergische patiënt een positieve eczeemreactie op te wekken waardoor de oorzaak (of één van de oorzaken) van het bestaan van zijn eczeem wordt achterhaald, weet men uit ervaring van zeer vele en zeer kritische onderzoekers dat men voor een lapjesproef, volgens standaardmethode uitgevoerd, een 5,0 pct oplossing van nikkelsulfaat  $7\text{H}_2\text{O}$  nodig heeft. Gebruikt men een hogere dosering, dan loopt men kans bij sommige normalen (met een lage natuurlijke afweer) een toxische reactie op te wekken, in welk geval men bij een aantal contactallergische patiënten dus moeilijk te interpreteren (toxisch en allergisch) gecombineerde reacties zou opwekken; gebruikt men een lagere dosering, dan ziet men zwak gesensibiliseerden (of mensen wier huid ter plaatse van het experimentele contact slecht doorlaatbaar is, enz. enz.) over het hoofd.

Overigens is de lapjesproef een biochemisch en biofysisch zeer gebrekkige methode van onderzoek, die nauwelijks de werkelijke exponering kan reproduceren, omdat kwesties van verdamping, ad- en de-sorptie van de oplossing aan het lapje hierbij van grote betekenis zijn. (Daarom is het dringend noodzakelijk, de duur, en het materiaal: pleister, cellofaan, lapje, te standaardiseren.)

In de praktijk is men echter genooddaakt, het onderzoek bij patiënten op deze wijze te blijven verrichten. Men verkrijgt op deze wijze immers gevegens die voor de genezing van een contacteczeem van doorslaggevende betekenis zijn in vele gevallen. Overweegt men de mogelijkheid dat huisvrouwen recidieven krijgen voor sporen nikkelionen in zweet (door contact met metaal) of in wasmiddelen, dan moet men de „cupjesproef” als een veel betere imitatie van de werkelijke exponering beschouwen. Hierbij wordt 1 ml oplossing gedurende 6 uur met de huid van de onderarm in contact gebracht (voor routine-onderzoek is dit niet haalbaar). Patiënten die bij lapjesproeven met 5 pct  $\text{NiSO}_4$  positief reageerden, bleken dan positieve reacties te tonen op concentraties in de orde van grootte van slechts 0,03 pct  $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Deze reacties werden versterkt door toevoeging van anionics, verzwakt door toevoeging van polyfosfaat en geannuleerd door toevoeging van een chelaterende substantie aan de nikkeloplossing in de cupjes (MALTEN, SPRUIT, SCHUTTER en VAN SENDEN; nog niet gepubliceerde gegevens). Deze concentratie  $\text{NiSO}_4$  komt dus volkomen overeen met vraagstellers exponering aan „sporen”  $\text{NiSO}_4$  in het dagelijkse leven. Uit deze experimenten blijkt dat deze sporen  $\text{NiSO}_4$  tot in de cutis doordringen, en gezien de opottingfunctie van de cutis, in staat geacht moeten worden tot sensibilisatie. Tevens werden in deze cupjesproeven mogelijk

een aantal de sensibilisatie bevorderende of tegengaande factoren achterhaald. Gezien deze klinische en experimentele waarnemingen menen wij van vraagsteller te moeten verschuilen van mening. Zelfs „sporen” nikkel zoals ze in onze dagelijkse omgeving voorkomen, kunnen sensibiliseren, en doen dit vrij frequent: nikkel staat hoog op de ranglijst van sensibiliserende stoffen. Daarom heeft het bijzonder veel zin, nikkel uit het dagelijkse leven te weren.

Wij zijn daarom blij, dat door maatregelen van de grootste wasmiddelenfabrikant in Nederland het zeker is, dat in de overgrote meerderheid van de in Nederland gebruikte wasmiddelen sinds 1965 geen vrij nikkel meer voorkomt, en dat nikkel in kledingstukken door plastic vervangen wordt. Wij zullen t.z.t. nog de strijd moeten aanbinden tegen nikkelen kranen, aanrechten, scharen, enz. en tegen nikkelen muntgeld. Internationaal onderzoek hierover is gaande.

Een parallel wordt overigens gevonden in bichromaat-sensibilisaties bij metselaars die omgaan met cement waarin zeswaardig chroom „slechts” in sporen voorkomt. Reeds is van Duitse zijde de eis gesteld van chromaatvrij cement!

Ad 3: Men moet zó lang klinisch blijven waarnemen en daarover theoretiseren tot men werkelijk kan analyseren en kwantificeren (biofysisch en biochemisch). Pas daarna kan men praten over oorzaak en gevolg.

*Literatuur:* MALI, J. W. H. (1966) Prurigo. *Ned. T. Geneesk.* **110**, 2241. — SPRUIT, D., J. W. H. MALI en N. DE GROOT (1965) The interaction of nickelions with human cadaverous dermis. *J. invest. Derm.* **44**, 103.

Nijmegen, 24 april 1967

K. E. MALTEN

### PREOPERATIEF ONDERZOEK

Zowel in de discussie van „Nuttige notitie nr. 44” (1967) als in het ingezonden stuk van collega KOSTER (1967) komt de anesthesist niet aan het woord, noch wordt zijn taak in het chirurgische team in dit verband omschreven. Aangezien de anesthesist mede-verantwoordelijk is voor de gevolgen van anesthesie en operatie — een mede-verantwoordelijkheid die niet is af te schuiven op een internist — moet hij op de hoogte zijn van de preoperatieve toestand van de patiënt, d.w.z. hij moet het algemene vooronderzoek beoordelen. In het chirurgische team is dat mede zijn taak. Dat de anesthesist daarbij een ruim gebruik zal maken van het interne consult, lijkt mij voor de hand liggend.

*Literatuur:* Nuttige Notities nr. 44 (1967) *Ned. T. Geneesk.* **111**, 402. — KOSTER, M. (1967) *Ned. T. Geneesk.* **111**, 657.

Amsterdam, 12 april 1967

J. J. DE LANGE

In principe kan ik mij met de opmerking van collega DE LANGE geheel verenigen. Natuurlijk heeft de anesthesist zijn eigen verantwoordelijkheid, doch zoals hij zelf reeds in zijn laatste zin opmerkt, zal hij deze in de meeste gevallen delen met de internist, wiens onderzoek uitgebreider zal zijn dan dat van de anesthesist.

Amsterdam, 25 april 1967

M. KOSTER

### KUNSTVERLOSSINGEN

„Naar het schijnt wordt vooral bij de oudere primiparae met een stuitligging, die kunstmatig moet worden getermineerd, de voorkeur gegeven aan een keizersnede,” schrijft HOOGENDOORN (1967) bij de statistiek van de Stichting Medische Registratie. Die schijn kan bedriegen, bv. indien bij oudere primiparae de verhouding tussen stuitligging en andere liggingen gelijk is aan de verhouding bij jongere primiparae,

doch het totale aantal kunstverlossingen in verhouding tot het totale aantal verlossingen bij oudere primiparae groter is dan bij de jongere.

*Literatuur:* HOOGENDOORN, D. (1967) *Ned. T. Geneesk.* **111**, 754.

Amsterdam, 24 april 1967

J. J. DE LANGE

De laatste veronderstelling van collega DE LANGE is ongetwijfeld juist: het aantal kunstverlossingen bij jonge primiparae (tot 24 jaar) bedroeg 21 pct; voor primiparae van 40 jaar en ouder daarentegen was dit percentage bijna 2 maal zo hoog, namelijk 40. Bij deze kunstverlossingen daalde het aantal stuitextracties echter van 18 pct in de jongste tot 3 pct in de oudste leeftijdsgroep.

Met betrekking tot de eerste veronderstelling van collega DE LANGE: Over het al of niet gelijkblijven van het percentage stuitliggingen bij toenemende leeftijd van de vrouw, heeft de Stichting Medische Registratie op dit moment geen gegevens beschikbaar. Het is echter niet waarschijnlijk, dat de veronderstelling van collega DE LANGE juist is. Zo blijkt bijvoorbeeld uit het Verloskundig Onderzoek 1958 van het Nederlands Huisartsen Genootschap (welk onderzoek betrekking had op bijna 10.000 geboorten) dat de frequentie van stuitliggingen aanmerkelijk steeg bij toenemende leeftijd van de moeder, namelijk van 2,6 pct bij primiparae beneden de 25 jaar tot 15 pct bij primiparae van 40 jaar en ouder.

Op grond van dit alles wil het mij voorkomen, dat de door collega DE LANGE geciteerde zinsnede gehandhaafd kan blijven. Overigens zal het in een nabije toekomst mogelijk zijn, de juistheid te toetsen aan een veel omvangrijker en nauwkeuriger beschreven aantal gevallen.

Wijhe, 3 mei 1967

D. HOOGENDOORN

### VERONTREINIGING VAN KARMIJNROOD DOOR SALMONELLAE

In een Referaat (1967) in dit *Tijdschrift* werd de aandacht gevestigd op verontreiniging van karmijnrood door salmonellae. Wij hebben daarop het in ons ziekenhuis gebruikte karmijnrood bacteriologisch onderzocht en isoleerden een salmonella, die op het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid werd getypeerd als *Salmonella cubana*. Deze bacterie is in Nederland slechts zelden geïsoleerd.

Wij herinnerden ons echter de isolatie van deze salmonella in 1966 uit de faeces van een 76-jarige patiënt met chronische lymfatische leukemie. Achteraf blijkt de isolatie enkele dagen na toediening van karmijnrood (voor een vetbalans-onderzoek) te hebben plaatsgevonden. Vlak voor toediening van karmijnrood was de faecesweek nog negatief. De patiënt, die al jaren intermitterende diarree had, kreeg nu een foudroyante diarree en overleed spoedig. Bij obductie werd leukemische infiltratie van de dunne darm gevonden. Postmortale kweken uit de dunne darm waren negatief. Het verband tussen de salmonellabesmetting en de snelle dood is dubieus.

Na de isolatie van *Salmonella cubana* uit de in onze apotheek aanwezige voorraad karmijnrood hebben wij in onze kliniek deze stof niet meer gebruikt. Eén patiënt, een man van 22 jaar met pancreatitis calcarea, had echter juist een vetbalans-onderzoek met karmijnrood ondergaan. Ook hij kreeg een verergering van zijn diarree, waarbij *Salmonella cubana* uit de faeces werd geïsoleerd.

Zoals te verwachten was (MOSSEL 1963) hadden pogingen om het karmijnrood door verhitting gedurende 24 uur op 60° vrij te maken van salmonella geen succes. Deze verhitting