

Literatuur: BALINT, M. (1964) *The doctor, his patient and the illness.* — BASH, K. W. (1966) Psychotherapeutische Erfolgsstatistik; eine literaturkritische Studie. *Dtsch. med. Wsch.* **91**, Nr. 46. — BOOIJ, J. (1968) Vraagstukken rondom de psychotherapie. *Ned. T. Geneesk.* **112**, 1623. — *Bull. Menninger Clin.* (1956) **20**, Nr. 5; (1958) **22**, Nr. 4; (1962) **24**, Nr. 4. — CREMERIUS, J. (1962) *Die Beurteilung des Behandlungserfolges in der Psychotherapie.* Berlijn, Göttingen, Heidelberg. — DEUTSCH, H. (1959) Psychoanalytic therapy in the light of follow-up. *J. Amer. psychoanal. Ass.* **7**, 445. — An evaluation of the results of the psychotherapies (1964) *Amer. J. Psychother.* **18**, suppl. I; (1966) **20**, januari. — EYSENCK, H. J. (1961) The effects of psychotherapy. *Handbook of abnormal psychology*, bl. 697. — HAMBURG, D. A. c.s. (1967) Report of Ad Hoc Committee on central fact-gathering data of the American Psychoanalytic Association. *J. Amer. psychoanal. Ass.* **15**, Nr. 4. — *Int. J. Psychiat.* (1965) bl. 97. — KALINOWSKY, L. B. (1966) Problems in psychiatry. *Compr. psychiat.* **7**, 143. — KELLNER, R. (1967) The evidence in favour of psychotherapy. *Brit. J. med. Psychol.* **4**, 341. — MALAN, D. H., H. A. BACAL, E. S. HEATH en F. H. G. BALFOUR (1968) A study of psychodynamic changes in untreated neurotic patients. *Brit. J. Psychiat.* bl. 114. — MEYER, A. E. (1966) Psychoanalytic versus behaviour therapy of male homosexuals. A statistical evaluation of clinical outcome. *Compr. Psychiat.* Nr. 2, bl. 110. — SCHURMAN, C. J. (1968) Farmacotherapie en psychotherapie; LSD als adjuvans bij de psychotherapie? *Ned. T. Geneesk.* **112**, 1095. — STOLLAK, G. E. (1966) *Psychotherapy research.* Onder redactie van G. E. STOLLAK e.a. Selected Readings. Rand Mc Nally & Comp., Chicago. — WALLERSTEIN, R. S. (1966) The current state of psychotherapy. Theory, practice, research. *J. Amer. psychoanal. Ass.* **14**, 210; (1968) A talk about the psychotherapy research of the Menninger Foundation. *Ned. T. Psychol.* **23**, 137.

Amsterdam, 29 oktober 1968

J. TAS

STANDAARDISERING VAN GROOTHEDEN EN EENHEDEN IN DE KLINISCHE CHEMIE

Het voortreffelijke artikel van B. G. BLIJENBERG en B. LEIJNSE (1968) geeft mij aanleiding tot enkele kanttekeningen als ik probeer de voorstellen vanuit de kliniek op hun waarde te beoordelen.

Ook de auteurs stellen, dat het in de praktijk niet eenvoudig zal zijn, eenmaal ingeburgerde gewoonten te veranderen, maar zij merken tevens op dat de veranderingen nu het Deense voorstel internationaal is aanvaard, geleidelijk moeten worden ingevoerd. Het is de vraag of deze stelling in zijn algemeenheid juist is, en bovendien of men daarmee de kliniek een dienst bewijst? Mijn zowel principiële als praktische bezwaren wil ik kort toelichten.

Principiële bezwaren

1. In het Deense rapport wordt volgens de auteurs gesteld dat voortaan de concentratie van een stof in een oplossing uitgedrukt moet worden in de grootheid mole. Voor de kliniek is dit ongetwijfeld van betekenis bij de bestudering van lichaamsvloeistoffen waarbij de nadruk valt op de osmolariteit. Dit begrip mag overigens evenmin nog gebruikt worden, maar iedereen weet dat het hier gaat om een maat voor de activiteit van de totale hoeveelheid osmotisch actieve deeltjes.

Echter in die gevallen, waarbij de belangstelling niet primair uitgaat naar het aantal osmotisch actieve deeltjes, maar naar het aantal ladings-eenheden dat in een oplossing aanwezig is, loopt men ogenblikkelijk vast omdat het begrip

mole ons niets zegt omtrent het aantal ladings-eenheden. Wij kunnen dat slechts ondervangen, door van de oplossing steeds de volledige samenstelling op te geven en op grond daarvan, en van onze kennis van de opgeloste stoffen, het aantal ladingseenheden te berekenen. Door echter het aantal gramequivalenten op te geven — een begrip dat volgens de auteurs obsoleet zou zijn geworden — weet men ogenblikkelijk met hoeveel ladingseenheden men te maken heeft, zonder dat men de samenstelling van de vloeistof behoeft te kennen. Door in de kliniek het begrip mEq/l te vervangen door mmol/l, zetten wij duidelijk een stap terug, door wéér te gaan spreken over de concentratie van het aantal deeltjes per volume-eenheid, waarbij de lading buiten onze rechtstreekse beschouwing blijft.

Bij verschuivingen in de ionen-balans van lichaamsvloeistoffen is niet van primair belang de verschuiving van het aantal Cl-deeltjes naar het aantal HCO₃-deeltjes, maar de ladingverschuiving met zijn gevolgen voor de dissociatie van het zwakke zuur. Evenzo is van belang het aantal positieve ladingen (en niet deeltjes) te kennen dat beschikbaar is om negatieve ladingen te „binden”. Indien de nadruk moet vallen op ladingen, waarom dan het begrip mEq/l obsoleet verklaren en daarvoor mmol/l plaatsen, terwijl bij deze beschouwingen ons het deeltje als kwantiteit niet interesseert?

Deze moeilijkheden beperken zich geenszins bij het werken met de ionen-balans volgens Gamble, maar bestaan ook bijvoorbeeld bij de interpretatie van de nomogrammen volgens Åstrup. Is men consequent t.a.v. het Deense rapport, dan wordt ook het begrip p_H obsoleet, en zal men de zuurgraad van een vloeistof moeten uitdrukken in concentratie aan hydroxyl-ionen in een mole. Het inzicht voor de kliniek in de betekenis van verschuivingen „in” de vergelijking van Henderson-Hasselbach wordt hierdoor niet eenvoudiger.

2. De auteurs delen verder mede dat er voorlopig een internationale eenzimeenheid is aanvaard, waarbij één eenzimeenheid is die hoeveelheid enzym die de omzetting van 1 micromole substraat per minuut onder gedefinieerde omstandigheden katalyseert (symbool voor de eenheid is U). Ook de auteurs voelen aan dat er wel bezwaren zijn tegen deze definitie, de bezwaren zijn echter zo essentieel dat er m.i. nauwelijks een argument ten gunste van de gegeven definitie aangevoerd kan worden. Het is buitengewoon moeilijk, de optimale omstandigheden voor iedere enzymwerking te bepalen. Als men al de „U” voor een enzym wil bepalen, dan is het nodig dat men per tijdseenheid de hoogste activiteit registreert opdat een bepaling met dit enzym zijn hoogste graad van „gevoeligheid” heeft. Telkens weer blijkt dat de keuze van het juiste substraat, de keuze van de juiste co-enzymen en ionen een grote moeilijkheid oplevert. Men is er slechts zelden zeker van, dat de gekozen omstandigheden voor de enzym-reactie optimaal zijn. Voor de „insiders” behoef ik slechts te wijzen op de nog onlangs door de R.I.V. voorgestelde wijziging bij de bepaling van de activiteit van de alkalische fosfatase in serum. Een ander voorbeeld geeft de CPK-reactie (obsoleete naam voor het enzym o.a. creatine-fosfokinase). Indien men de verschillende onderzoeken van dit enzym met elkaar vergelijkt, blijkt het resultaat niet alleen afhankelijk van de „forward”- of „backward”-reactie, maar bovendien van het reactiemilieu. Voor de kliniek betekent dit, dat verschillende auteurs voor normale volwassenen 0 internationale eenheden vinden, en andere auteurs een gemiddelde van ongeveer 12 internationale eenheden aangeven. Let wel: de internationale eenheden zouden in beide gevallen zijn verkregen onder strikt gedefinieerde omstandigheden! De con-

clusie moet dus wel zijn, dat het weinig zinvol is, in de praktijk gebruik te maken van de internationale eenheid, zolang men elkaars waarden niet kan vergelijken.

Praktische bezwaren

1. Voorop wil ik stellen dat het ongetwijfeld een groot voordeel biedt als men laboratorium-uitkomsten in een logische eenheid kan uitdrukken. De bedoeling van de normalisatie is dat men elkaar beter leert begrijpen. Normalisatie kan nooit een steriel doel op zichzelf zijn, maar wil de mogelijkheid geven, laboratorium-uitkomsten overal gelijk te kunnen interpreteren. Dank zij de normalisatie in eenheden, én in de bepalingstechniek, is het ideaal voor de hemoglobine-bepaling wel bereikt. Maar laten de op normalisatie beluste klinisch-chemici dit stokpaardje niet steeds van stal halen om er op weg te draven! Zolang aan véle laboratorium-bepalingen nog tal van onzekerheden kleven, is normalisatie voor de bepalingen in elk opzicht een zinloos streven. Iedere klinisch-chemicus weet dat de gevonden bloedsuikerwaarde afhankelijk is van de gebruikte techniek; dit geldt evenzeer voor de urinezuur-bepaling (ook als men uricase gebruikt), de cholesterol-bepaling, álle troebelings-reacties en ongetwijfeld voor nog vele andere bepalingen. Zolang dit het geval is, is men gedwongen de gevolgde techniek nauwkeurig te vermelden en heeft het betrekkelijk weinig zin, nieuwe eenheden te gaan gebruiken; immers men zal het andere laboratorium tóch moeten inlichten over de techniek en vaak ook over de bij deze techniek gevonden „normaal-waarden”. Ongetwijfeld zijn er klinisch-chemici en misschien nog meer clinici, die zich ergeren aan het feit dat in vele gevallen uitkomsten van verschillende laboratoria niet met elkaar vergelijkbaar zijn. Maar laten wij ons dan troosten met de wetenschap dat bij het uitwisselen van statussen wél geaccepteerd wordt dat daarin de omvang en vorm van tumoren worden gekwantificeerd met eenheden die men in de fruitmand aantreft!

2. De laatste opmerking betreft de voorgestelde nomenclatuur. Natuurlijk is het juist dat de beoefenaars van het vak, in publikaties, de rationele nomenclatuur gebruiken; maar laat men de kliniek niet belasten met ons „vakjargon”, en niet trachten — zoals de auteurs willen — eenmaal ingeburgerde gewoontes te veranderen. Veronderstel dat de chirurg die op een nachtelijk uur met spoed een diastasebepaling aanvraagt, door de analiste wordt opgebeld met de mededeling: „De a-1,4-glucaan 4-glucohydrolase van patiënt X bedraagt 16 internationale eenheden!”

Als men aanvoelt dat dit onzinnig is, laat men dan ook de laboratoriumbriefjes blijven bedrukken met de aanduiding amylase of diastase ondanks alle goed bedoelde pogingen tot normalisatie.

Literatuur: BLIJENBERG, B. G. en B. LEIJNSE (1968) *Ned. T. Geneeskunde* **112**, 1901.

Bergen op Zoom, 19 oktober 1968 J. C. A. MIGHORST

Met belangstelling hebben wij de reactie van collega MIGHORST op ons artikel *Standaardisering van grootheden en eenheden in de klinische chemie* gelezen. Zijn bezwaren kunnen wij echter moeilijk delen. Wij vroegen in ons artikel aandacht voor een besluit dat genomen is door de International Union of Pure and Applied Chemistry bij monde van haar Commission on Clinical Chemistry. Dit betekent, zoals wij hebben uiteengezet, dat de veranderingen die worden voorgesteld, een officieel karakter dragen en ook in ons land langzamerhand dienen te worden ingevoerd. Is men hiertoe niet bereid dan is het gevaar van isolatie zeer reëel. Er

ontstaat dan een situatie die, hoewel minder ernstig, toch vergelijkbaar is met die waarin Engeland zich momenteel bevindt met betrekking tot het metrieke stelsel. Indertijd heeft Engeland dit stelsel afgewezen. Langzamerhand is dit stelsel over de gehele wereld geaccepteerd. Tenslotte bleef de Engelse regering kort geleden niets anders over, dan te besluiten om alsnog over te gaan op het metrieke stelsel. Het kost dit land nu een ongelooflijke inspanning en financiële offers, om de gevolgen van het indertijd zelfgekozen isolement teniet te doen.

De klinische chemie is niet los te denken van de chemie en van de natuurkunde. De noodzaak tot standaardisering is een zaak die onderzoekers in deze basisvakken reeds tientallen jaren geleden van groot belang achten. Zie bv. de definitie van de eenheid van massa die uit 1901 stamt. Dat de „standaardiseringsdrang” nu ook in de klinische chemie doorgedrongen is, zou men een logisch gevolg kunnen noemen van de standaardisering die in de basisvakken is doorgevoerd. In het licht van bovenstaande achten wij de bezwaren van collega Mighorst, hoewel zeer begrijpelijk, niet opertuun.

Over zijn principiële bezwaren tegen de basiseenheid mole willen wij het volgende opmerken. De mole is een eenheid die, mits correct geformuleerd met de bijbehorende formule-eenheid, concretere informatie verschaft dan eenheden als grammolecule, gramatoom, gramion, gramequivalent. De mole vervangt bovendien de begrippen grammolecule, gramatoom, gramion en gramequivalent, hetgeen een vereenvoudiging in de nomenclatuur ten gevolge heeft. Ter voorkoming van misverstanden willen wij er de nadruk op leggen dat de eenheid mole, evenals de obsolete eenheden grammolecule, gramatoom, gramequivalent en gramion slechts de mogelijkheid biedt, een situatie in maat en getal te beschrijven. Daartoe is uiteraard nodig dat omtrent deze situatie voldoende gegevens ter beschikking staan. Zo dient, wanneer 10 mg calcium per 100 ml is gevonden, aan calcium in plasma een stofconcentratie (molariteit) van 5 te worden toegekend wanneer als formule-eenheid de lading is gekozen. De formule-eenheid luidt dan $((Ca^{++})_{0,5})$, waaruit te lezen valt dat het om één + lading gaat. Gaat het om het aantal deeltjes in plaats van om de lading, dan wordt de molariteit 2,5 in plasma. De formule-eenheid luidt dan (Ca). Het is bekend dat calcium in verschillende vormen in plasma voorkomt: a. als ion, b. gebonden aan eiwit, c. gebonden aan organische zuren. Met de nieuwe nomenclatuur is deze situatie ondubbelzinnig weer te geven door de passende formule-eenheden te gebruiken. In het algemeen is deze uitputtende beschrijving niet mogelijk omdat de verdeling van calcium over de drie genoemde vormen niet bekend is.

Het begrip osmolariteit valt niet binnen de beschrijvingsmogelijkheden met de nieuwe eenheid mole. Het gaat daarbij namelijk niet om een aantal deeltjes, hetzij ionen, moleculen of atomen zonder meer. De gemeten vriespuntsverlaging in deg is slechts om te rekenen in „osmotisch actieve” deeltjes. Deze zijn niet in een formule-eenheid te vatten. De definitie van de osmol is wat dit betreft zeer duidelijk. Osmol en mole zijn dan ook begrippen van een verschillende orde. Hoewel er, wanneer dit goed beseft wordt, geen bezwaar is tegen het gebruik van de osmol, kan wel gemakkelijk verwarring ontstaan, zodat het beter is de waarneming weer te geven, bijvoorbeeld de v.p.v. in deg (vriespuntsverlaging).

Wat betreft de kritiek op de veranderingen in de enzymologie: inderdaad is na deze herzieningen de ideale toestand nog niet bereikt. Ook wij plaatsten kritische opmerkingen

over de begrippen die nu in de enzymologie gehanteerd worden. Dat neemt echter niet weg dat er één groot onderdeel is: de methode van berekening van enzymactiviteiten is gestandaardiseerd. Het is de moeite waard in dit verband het verhelderende artikel uit 1961 van KING en CAMPBELL in *Clinica Chimica Acta* te lezen. Als voorbeeld van de wanorde die er op dit punt heerst, laten zij de berekening zien van de enzymactiviteit van het enzym alkalische fosfatase. Afhankelijk van de methode waarvan de auteurs er zeven noemen, komen zij tot zeventien definities voor de enzymactiviteit die alle toegepast worden. Op zijn zachtst gezegd, een vervelende situatie.

Overigens zijn de beschreven veranderingen op het gebied van de enzymologie geen vondst van de IUPAC Commission on Clinical Chemistry. Ze zijn reeds ingevoerd door de International Union of Biochemistry in 1961, m.a.w. het betreft hier een vernieuwingsproces dat reeds zeven jaar gaande is. In de biochemie is een en ander reeds volledig geaccepteerd. Terugkeer naar de oude situatie is daarom in de biochemie ondenkbaar, de klinische chemie kan kiezen tussen meedoen of isolement.

Tot slot het nachtelijk telefoongesprek tussen de chirurg en de analiste: de analiste zal niet zeggen: „De α -1,4-glucaan 4-glucanohydrolase van patiënt X bedraagt 16 I.E.”, maar: „De α -amylase van patiënt X bedraagt 16 I.E.” De analiste handelt dan correct volgens de nieuwe nomenclatuur. Immers, α -amylase is de voorgeschreven triviale naam.

Literatuur: KING, E. J. en D. U. CAMPBELL (1961) *Clin. chim. Acta* 6, 301.

Rotterdam, 18 november 1968

B. G. BLIJENBERG

SUBACUUT BOTULISME

Het artikel van SEGAERT c.s. (1968) werpt enige vragen op. Aannemende, dat het om een voedselvergiftiging gaat, wordt de waarschijnlijkheidsdiagnose — in het artikel genoemd „zekerheidsdiagnose” — gesteld op grond van „... Het serum van beide patiënten (gepreveleerd op 12 mei 1967) bevatte een toxine, geneutraliseerd door een bivalent (A+B) antibotulismeserum”.

De lezer wordt echter in het onzekere gelaten of de muizen stierven onder de voor botulisme zeer typische verschijnselen (zg. wespetaille) en of er controleproeven zijn verricht met serum van normale mensen. Dit zijn vragen die, onbeantwoord, de lezer niet in staat stellen ook tot de zekerheidsdiagnose te komen. Een en ander is wel belangrijk aangezien de genuttigde voedingsmiddelen primair niet behoorden tot die, welke het ontstaan van *Cl. botulinum*-toxinen bevorderen (c.q. geconserveerde levensmiddelen), en hierin deze kiemen noch hun toxinen werden aangetoond. Botulisme, veroorzaakt door de giftigste toxine die wij kennen en in de wereldliteratuur beschreven als een zeer acute ziekte met een hoge letaliteit, is gelukkig de laatste twintig jaren niet meer in Nederland (en België?) voorgekomen.

Indien er zoiets als „subacuut botulisme” bestaat, dan heeft bovengenoemd artikel ons hiervan niet kunnen overtuigen.

Literatuur: SEGAERT, M., D. CLEMENT en H. TYTGAT (1968) *Ned. T. Geneesk.* 112, 1945.

Utrecht, 12 november 1968 E. H. KAMPENMACHER
Laboratorium voor Zoönosen M. VAN SCHOTHORST
Rijks Instituut voor de Volksgezondheid

Volgend antwoord op uw schrijven, dat o.i. volgende punten viseert: diagnose, intoxicatiebron en „subacuut” verloop. Mogen wij vooraf aanstippen dat onze opzet van deze klinische studie veeleer was, te wijzen op het subacute verloop van de intoxicatie dan breedvoerig uit te wijden over proefopstelling ter zekerheidsdiagnose.

Wat betreft de diagnose:

a. De aangewende methode tot zekerheidsdiagnose is die van KOENIG e.a. (cf. literatuur).

b. Controleproeven. KOENIG toonde reeds aan dat 1 ml mensenserum intraperitoneaal bij muizen ingespoten niet toxisch is. Wij controleerden dit experiment op tien muizen; alle tien bleven in leven. Met het serum dat 6 juli 1967 van beide patiënten en van de eventueel derde werd verkregen hebben wij een zelfde proef uitgevoerd; geen enkele muis ondervond hiervan enige hinder. Trouwens, als muizen 1 ml toxisch serum samen met 0,25 ml antiserum met succes verdragen, is het moeilijk in te zien dat een kleinere hoeveelheid normaal serum dodelijke gevolgen zou hebben.

c. Alle muizen die met niet geneutraliseerd serum van beide patiënten waren ingespoten stierven met progressieve verlammingen.

Wat betreft de intoxicatiebron: Die hebben wij niet gevonden. Het is echter onjuist te beweren dat hesp a priori onwaarschijnlijk zou zijn. DEVOS en THIJS (cf. literatuur) isoleerden de botulisme-toxine uit hesp.

Wat betreft het subacute verloop volgen hier enkele literatuurvoorbeelden.

De familiale intoxicatie, door DEVOS en THIJS beschreven, was zeer licht. Slechts één van de vijf aangetaste personen werd gehospitaliseerd, twee weken na het begin van de symptomen. In de vier zeer uitvoerig gedocumenteerde gevallen van botulisme B (KOENIG e.a. 1967) werden de patiënten pas de zevende dag opgenomen. Na zes weken was bij een van de patiënten de schirmertest nog pathologisch. Een dergelijk ziektebeloop is dus blijkbaar niet hyperacuut. „Zoiets” als subacuut botulisme bestaat dus zeker, en is geenszins een verzinsel van ons.

Literatuur: KOENIG e.a. (1967) Botulism type B in man. *Amer. J. Med.* 42, 208.

Roeselare, 21 november 1968

M. SEGAERT
D. CLEMENT
H. TYTGAT

DIFFUSE INTRAVASALE STOLLING

Naar aanleiding van het Commentaar van JORDAN (1968) zou ik enkele punten ter discussie willen brengen. Naar ik begrepen heb, komt dit ziektebeeld, soms in gemitigeerde vorm, frequenter voor bij solutio placentae, vetembolieën e.d. dan de kliniek zou doen vermoeden. Wil men een juiste therapie kunnen instellen, dan zullen enkele bepalingen noodzakelijk zijn. Er dient ten minste een trombocytentelling, fibrinogeenmeting, desnoods door schatting (BAUWENS 1959) en meting van het antitrombine-effect te geschieden, terwijl kwantificering van de fibrinogeen-fibrinesplitsingsprodukten (BELL 1968) zeer wenselijk is. Deze bepalingen worden vaak achterwege gelaten en men hoopt dan maar dat de toediening van bloed de toestand ten goede zal doen keren.

Vooral in obstetrische kringen is men gewend als hommage aan de theorie der diffuse intravasale stolling hiervoor vers gehepariniseerd bloed te gebruiken. Hieraan kleven echter naar mijn mening twee bezwaren.

Ten eerste is een titratie met heparine niet goed mogelijk,