

onbevredigende situatie heeft de behoefte doen ontstaan de resultaten te betrekken op een standaardserum, in de hoop de vergelijkbaarheid van de metingen in diverse laboratoria belangrijk te verbeteren.

Men heeft dit probleem aangevat door uit te gaan van sera van gezonde bloeddonoren en de concentratie van de onderzochte serumeiwitten in dit verzamelserum in internationale eenheden (I.E.) uit te drukken (ROWE e.a. 1970; ROWE e.a. 1972).

De Division of Biological Standards van het National Institute for Medical Research te Londen heeft in 1967 een standaardserum (nr. 67/86) bereid. Uit deze voorraad zijn ampullen met ca. 1 gram serum gevuld dat daarna werd drooggevroren. Deze ampullen werden door de WHO beschikbaar gesteld voor de ijking van nationale standaardsera op de concentraties van IgG, IgA en IgM. Gesteld is, dat de WHO-standaard per ampul 100 I.E. van de drie genoemde immunoglobulinen bevat (*Bull. Wld Hlth Org.* 1970). Op initiatief van Dr. R. E. BALLIEUX te Utrecht is reeds in 1968 in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst te Amsterdam, t.b.v. een onderzoek naar reproduceerbaarheid en houdbaarheid, op bescheiden schaal een nationaal standaardserum bereid. De concentraties van IgG, IgA en IgM, betrokken op de WHO-standaard (67/86), werden in een vijftal aan dit onderzoek deelnemende laboratoria in Nederland gemeten en ze toonden na statistische bewerking een zeer goede overeenkomst. Uit het houdbaarheidsonderzoek bleek, dat bewaren bij 4° C of -20° C voldoende was om de kwaliteit van het drooggevroren serum voor langere tijd te handhaven. Gebruikmakend van de verkregen ervaring is nu, t.b.v. de landelijke distributie, in het Centraal Laboratorium

²Het preparaat bevat geen aantoonbaar Au-antigeen of antistoffen tegen Au-antigeen, indien getoetst met de macrotechniek volgens Ouchterlony en in een solid-phase radioimmuno assay.

³Zo heeft B. J. M. ZEGERS (Immunologisch Laboratorium, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht), meewerkend aan een internationaal vergelijkend onderzoek onder auspiciën van de WHO (ROWE, wordt gepubliceerd) de serumimmunoglobulinenconcentratie vastgesteld bij 100 Nederlandse mannelijke volwassenen in de leeftijd van 20-30 jaar. Het meetkundig gemiddelde en de grenzen waarbinnen 95% van de individuele waarden liggen, zijn voor IgM 116 I.E./ml (65-206), voor IgA 94 I.E./ml (40-223) en voor IgG 127 I.E./ml (48-334). Voorts zijn voor Nederland eveneens beschikbaar gekomen de waarden van de serumspiegels uitgedrukt in internationale eenheden voor IgG, IgA, IgM, IgD en IgE in een gezonde populatie van kinderen in de leeftijd van 4-13 jaar, met als referentie de waarden van een groep gezonde volwassenen (ZEGERS e.a., wordt gepubliceerd).

INGEZONDEN

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

Cholelithiasis, symptoom of diagnose?

Als aanvulling op het doorwrochte artikel van VAN DE WALL (1972) wilde ik gaarne het volgende aspect bij de cholesterolsteen-formatie naar voren brengen:

De „lithogene gal” hangt samen met verminderde galzuur- en cheno-deoxy-galzuurproductie. Kennelijk is de aanwezigheid van galzuren een voorwaarde tot het voorkomen van cholesterolstenen.

van de Bloedtransfusiedienst op grotere schaal een nieuw nationaal standaardserum bereid dat eveneens is getoetst aan het WHO-standaardserum (67/86). Het preparaat wordt onder de naam „Humaan standaard serum” (HOO-01)² ter beschikking gesteld in ampullen à f 7,56 per stuk, die het droge eiwit uit 1 ml normaal serum bevatten. Het eiwit dient te worden opgelost in 1 ml gedestilleerd water. Het serum bevat dan resp.: IgG: 128 I.E.; IgA: 129 I.E. en IgM: 151 I.E. Het kan als zodanig worden gebruikt als standaard voor de meting van de concentraties van de genoemde serum-eiwitten in sera van normale personen en van patiënten³. Het is gewenst, indien het preparaat na oplossen bewaard wordt bij kamertemperatuur of bij +4° C, dit binnen 24 uur te gebruiken. Indien een gedeelte direct na oplossen onverdund wordt ingevroren en bewaard wordt bij -20° C, is het preparaat langer houdbaar. Omtrent de maximale houdbaarheid in deze vorm zijn nog geen gegevens voorhanden.

Doordat de concentraties nu worden uitgedrukt in internationale eenheden, is vergelijking mogelijk geworden met waarden die in andere laboratoria zijn verkregen. Het is van belang te weten dat de waarden van het standaardserum alleen van toepassing zijn voor de bepaling van normale serumeiwitten. Om gedeeltelijk nog onbegrepen redenen kan het standaardserum niet worden gebruikt voor metingen van secretie-IgA, van IgM-subeenheden en IgG-fragmenten in urine, noch voor metingen van myelomoglobulinen in serum. Er lijkt geen aanwijsbaar bezwaar voorhanden voor de toepassing van het standaardserum t.b.v. de kwantitatieve bepaling van niet monoclonaal IgG in de liquor cerebrospinalis.

Literatuur: MANCINI, G. e.a. (1965) *Imm. chem.* 2, 295. — ROWE, D. S., S. G. ANDERSON en B. GRAB (1970) *Bull. Wld Hlth Org.* 42, 535. — ROWE, D. S., B. GRAB en S. G. ANDERSON (1972) *Bull. Wld Hlth Org.* 46, 67. — ROWE, D. S., *Concentration of serum immunoglobulin in healthy young adult males expressed in international units.* Wordt gepubliceerd. — RÜMKE, PH. en P. J. TUNG (1964) *Acta endocr. (Kbh.)* 47, 156. — STOOP, J. W., V. P. EIJSVOOGEL en J. OORT (1972) *Ned. T. Geneesk.* 116, 1578. — ZEGERS, B. J. M., J. W. STOOP, E. E. REERINK-BRONGERS, P. C. SANDER en R. E. BALLIEUX, *Serum immunoglobulin levels in healthy children and adults: values of the five known classes expressed in international units.* Wordt gepubliceerd.

Amsterdam, november 1972
Centraal Laboratorium van de
Bloedtransfusiedienst van het
Nederlandse Rode Kruis, Sectie
Standaardisatie, Laboratorium
voor Immunochemie

Drs. L. VAN ES

therapie is, 1-4 g cheno-deoxy-galzuur op long-term-basis te geven, is aanvechtbaar. Op grond van onderzoek in de jaren vijftig door THOMPSON en VARS (1954), gesteund door onderzoekingen van BERGSTRØM en DANIELSSON (1958) lijkt het immers waarschijnlijk dat met een dergelijke therapie eerder een verkleining der „bile acid-pool” zal worden bereikt, terwijl daarnaast een ongewenste bevordering van resorptie van exogeen cholesterol plaatsvindt.

De conversie van cholesterol tot galzuur in de lever wordt sterk beïnvloed door thyreoïd-activiteit in de lever. Bij hyperthyreoïdie wordt een veel sterkere conversie van cholesterol in galzuren gevonden dan bij normalen of bij hypothyreoïdie kan worden vastgesteld (zie THOMPSON en WOOTTON 1970).

Behalve een belangrijke verlaging van het serumcholesterol vindt men bij hyperthyreoïdie een sterk vergrote bile acid-pool (zowel galzuur als cheno-deoxy-galzuur betreffend).

Op grond van het voorgaande lijkt het de overweging waard, in plaats van langdurige toediening van 1-4 gram cheno-deoxy-galzuur, patiënten met lithogene gal te behandelen met thyreoïd, zeker als er sprake is van een toestand van — marginale — hypothyreoïdie welke tot lithogene gal heeft geleid.

Literatuur: BERGSTRØM, S. en H. DANIELSSON (1958) *Acta physiol. scand.* 43. — THOMPSON, J. C. en H. M. VARS (1954) *Amer. J. Physiol.* 179, 405. — THOMPSON, R. H. en I. D. P. WOOTTON (1970) *Biochemical disorders in human disease*. Londen. — WALL, J. W. M. VAN DE (1972) *Ned. T. Geneesk.* 116, 1282.

Amsterdam, oktober 1972

J. H. REISEL

Degenen die binnen de sfeer van hun belangstelling extra ruimte spaarden voor de problemen omtrent cholelithiasis zullen collega REISEL dankbaar zijn voor het feit dat hij in zijn bijdrage de aandacht vestigde op het begrip „lithogene gal”. De vraag of galstenen ontstaan uit een lithogeen galtype of dat bepaalde afwijkingen van de galblaas aan normale gal lithogene eigenschappen geven, houdt in dat het probleem van twee zijden benaderd kan (en moet) worden. De huidige ontwikkeling van de biochemie en de daaruit verworven kennis hebben duidelijk aangetoond dat het begrip lithogene gal het stadium van de hypothese achter zich heeft gelaten.

De epidemiologie van cholelithiasis is aanzienlijk verduidelijkt door NAKAYAMA en VAN DER LINDEN (1971), onderzoekers die in teamverband bovendien aanzienlijk hebben bijgedragen tot onze huidige kennis over het ontstaan van galstenen. De mededeling van collega REISEL dat tijdens de tweede wereldoorlog cholesterolgalstenen in de westerse landen niet zouden voorgekomen zijn, klinkt wat apodictisch. De publikatie van SCHALY (1946) over het voorkomen van cholesterolgalstenen in een „hongergebied” en de interpretaties van deze studie door THUREBORN (1965) en referent (1970) wijzen in tegengestelde richting.

De suggestie van collega REISEL, sommige patiënten met lithogene gal te behandelen met thyreoïd verdient alle aandacht, temeer omdat deze suggestie wellicht in het dierexperiment getoetst kan worden. Wel doet zich de vraag voor hoe men bij een patiënt het bestaan van lithogene gal kan vaststellen. Door punctie van intrahepatische galwegen?

Collega REISEL ben ik zeer erkentelijk voor zijn bijdrage en ik moge de wens uitspreken dat hij t.z.t. gelegenheid vindt ons uitvoeriger over deze materie te berichten.

Literatuur: NAKAYAMA, F. en W. VAN DER LINDEN (1971) Bile composition: Sweden versus Japan. *Amer. J. Surg.* 122. — SCHALY, G. (1946) Een enquête naar het toenemen van cholelithiasis in het jaar 1945 en de oorzaak daarvan. *Ned. T. Geneesk.* 90, 285. — THUREBORN, E. (1965) Formation of gallstone in man. *Arch. Surg.* 91, 952. — WALL, J. W. M. VAN DE (1970) *De theorie van de gastrogene cholecystopathie*. Proefschrift Leiden.

Amersfoort, oktober 1972

J. W. M. VAN DE WALL

Het samenvattende overzicht „Cholelithiasis, symptoom of diagnose?” van collega J. W. M. VAN DE WALL (1972) noopt mij tot het plaatsen van enige opmerkingen.

Zoals onlangs reeds in een referaat (1972) is uiteengezet, wordt bij patiënten met galstenen een significante vermindering — soms zelfs tot 50% van normaal — van de enterohepatisch circulerende galzuren-„pool” gevonden (VLAHCEVIC e.a. 1970). De betekenis hiervan is dat de gal een overmaat aan cholesterol bevat in vergelijking met de met cholesterol micellen-vormende „oplosmiddelen” zoals geconjungeerde galzuren en fosfolipiden (SMALL 1970).

Nu is door twee groepen onderzoekers aangetoond, dat de gal van galsteenpatiënten al „lithogeen” is vóór deze in de galblaas terecht komt. Door gebruik te maken van het triangulaire coördinatensysteem voor de micellaire oplosbaarheid van galzuren, cholesterol en fosfolipiden (ADMIRAND en SMALL 1968) werd door de groep van VLAHCEVIC (1970a) gevonden dat de samenstelling van rechtstreeks uit de lever opgevangen gal dezelfde was als die van galblaasgal van dezelfde persoon, terwijl SMALL en RAPO (1970) slechts minimale verschillen konden aantonen.

Deze twee studies voeren overtuigende argumenten aan om de betekenis van de galblaas bij de productie van „lithogene” gal als afgedaan te beschouwen. Men zou kunnen stellen, dat de galblaas louter het onschuldige slachtoffer is van een primair afwijkende galsecretie door de lever (HEATON 1972). In hoeverre dit ook opgaat voor maagresectiepatiënten zal ongetwijfeld spoedig opgehelderd worden; wel is door COWIE e.a. (1972) met hetzelfde triangulaire coördinatensysteem de productie van „lithogene” levergal aangetoond na vagotomie bij honden; onlangs werd ook door DOWLING e.a. (1972) bij patiënten met ileumontstekingen of ileumresecties, bij wie door galzuur-malabsorptie een verkleining van de galzuren-„pool” ontstaat, dezelfde „lithogene” potentie in de gal gevonden.

Als concreet antwoord op de vraag van collega VAN DE WALL: „Waar komen de galstenen vandaan?” kan men stellen, dat fysisch-chemisch het probleem terug te brengen is tot de vorming van lithogene gal, ontstaan door een tekort aan galzuren in enterohepatische circulatie; de essentiële factor bij het ontstaan van galstenen zou dan een verminderde synthese van galzuren uit cholesterol in de lever kunnen zijn. Volgens HEATON (1972) speelt bij deze syntheseoornis de moderne voedingsgewoonte in westerse landen om de dagelijkse calorieënbehoefte voor een groot deel uit sterk gezuiverde, van al hun vezelachtige structuren ontdane, en door hun snelle absorptie terstond beschikbare koolhydraten te halen, een belangrijke rol. Experimenteel onderzoek heeft al enige steun gegeven aan deze hypothese.

Literatuur: ADMIRAND, W. H. en D. M. SMALL (1968) The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J. clin. Invest.* 47, 1043. — COWIE, A. G. A. en C. G. CLARK (1972) The lithogenic effect of vagotomy. *Brit. J. Surg.* 59, 365. — DOWLING, R. H. en G. D. BELL (1972)