

een patholoog-anatoom met speciale kennis van kinderziekten. Bacteriologisch, virologisch en biochemisch onderzoek vinden slechts incidenteel plaats. Bij een „volledige” obductie behoort in ieder geval hersensectie. Bij het macroscopische onderzoek dient zorgvuldig op elke bijzonderheid gelet te worden; in dit verband moge nog eens gewezen worden op de eventuele aanwezigheid van een aberrante A. subclavia dextra (A. lusoria). In het microscopische onderzoek dienen alle organen te worden betrokken; het verdient vooral aanbeveling te letten op zg. hypoxemische weefselmarkers, die een aanwijzing kunnen zijn van tijdens de slaap doorgemaakte hypoxemische perioden. „We need to investigate cot deaths at a research level”, merkte Emery op.<sup>3</sup>

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Towbin A. Spinal injury related to the syndrome of sudden death („crib-death”) in infants. Am J Clin Pathol 1968; 49: 562-7.
- <sup>2</sup> Harris LS, Adelson L. „Spinal injury” and sudden infant death. Am J Clin Pathol 1969; 52: 289-95.
- <sup>3</sup> Emery JL. The necropsy and cot death. Br Med J 1983; 287: 77-8.

Amsterdam, maart 1984

M. GEUDEKE  
J.J. VAN DER HARTEN

### *Hemofilie, draagsterschap en prenatale diagnose*

Gaarne maken wij een aanvullende kanttekening bij het Commentaar van prof. dr. J.J. Sixma.<sup>1</sup> Daarin wijst hij terecht op de ontwikkeling van nieuwe moleculair-biologische technieken voor het aantonen of uitsluiten van draagsterschap en voor de prenatale diagnose van hemofilie. Uit zijn uitleg zou men kunnen begrijpen dat de huidige methoden niet geschikt zijn voor toepassing bij families waar de hemofilie berust op een punt-mutatie. In werkelijkheid valt dit mee, omdat gebruik kan worden gemaakt van restrictie-fragment-lengte-polymorfisme.<sup>2</sup>

Om aan te tonen of het DNA van de te onderzoeken persoon het hemofilie-gen bevat, wordt het DNA geïsoleerd, bij mogelijke draagsters uit leukocyten en bij ongeborenen uit chorionvlokken.<sup>3</sup> De volgende stap bestaat uit het toevoegen van een restrictie-enzym dat de DNA-molecule op specifieke plaatsen in stukjes knipt. De verschillende stukjes worden daarna gescheiden op grond van lengte. Deze stukken worden dan samengevoegd met de 'probe', een lengte-cDNA dat radioactief gemerkt is en identiek is aan een gedeelte van het gen voor factor IX (in de toekomst ook factor VIII). Op deze manier wordt het factor IX-gen gemerkt. Essentieel voor de methode is dat het genetisch is bepaald op welke plaatsen zo'n restrictie-enzym de DNA-molecule knipt. Als gevolg hiervan zal het uitgeknipte stukje DNA dat het factor IX-gen bevat en met de probe is gemerkt, langer of korter kunnen zijn. Het restrictie-enzym dat op dit moment in Leiden wordt gebruikt, geeft twee mogelijke fragmentlengten: kort (k) of lang (l). Bij het te onderzoeken individu wordt dan op grond van deze lengten vastgesteld of het een hemofilie-gen draagt of niet.<sup>4</sup> Veertig procent van de vrouwen is heterozygoot (kl) bij gebruik van het restrictie-enzym dat ons nu ten dienste staat. Dat wil zeggen dat dit onderzoek geen oplossing biedt bij 60% van de moeders. Door echter meer dan één restrictie-enzym te gebruiken, zal het percentage heterozygote moeders sterk kunnen worden verhoogd.

Wij verwachten dat langs deze weg een diagnose met een grote mate van zekerheid vaak kan worden gesteld, ook indien de hemofilie berust op een punt-mutatie.

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Sixma JJ. Hemofilie, draagsterschap en prenatale diagnose. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 360-2.
- <sup>2</sup> Ruddle FH. A new era in mammalian gene mapping: somatic cell genetics and recombinant DNA methodologies. Nature 1981; 294: 115-20.
- <sup>3</sup> Kazy Z, Rozovsky IS, Bakharev VA. Chorion biopsy in early pregnancy: A method of early prenatal diagnosis for inherited disorders. Prenatal Diagn 1982; 2: 39-45.
- <sup>4</sup> Gianelli F, Choo KH, Winship PR, et al. Characterisation and use of an intragenic polymorphic marker for detection of carriers of haemophilia B (factor IX deficiency). Lancet 1984; i: 239-41.

Leiden, april 1984

E. BRIËT  
A. BRÖCKER-VRIENDS  
J.J.P. VAN DE KAMP  
J.J. VELTKAMP  
P. PEARSON

### *Een familie met hereditair angio-oedeem (C1-esteraseremmerdeficiëntie)*

Houwen et al. wijzen er terecht op dat bij patiënten met aanvalsgewijs optredende lokale oedemen gedacht moet worden aan C1-esteraseremmerdeficiëntie, te meer daar dergelijke aanvallen dodelijk kunnen verlopen en er tegenwoordig een doelmatige behandeling bestaat.<sup>1</sup> Het beschreven pathofysiologische mechanisme doet echter tekort aan de huidige inzichten omtrent deze ziekte. Zoals de auteurs ook beschrijven, verklaart het model niet waarom de ziekte in aanvallen verloopt, terwijl bij patiënten continue activatie van de klassieke weg van het complement-systeem kenmerkend is, wat zich uit in bij voortdurende verlaagde gehalten van de complement-factoren C2 en C4.

De hypothese dat een kinine-achtig peptide, afgesplitst van C2, verantwoordelijk zou zijn voor de verschijnselen bij patiënten met hereditair angio-oedeem (HAO) stoelt vooral op proefnemingen van Donaldson et al.,<sup>2,3</sup> die echter niet konden worden bevestigd door anderen.<sup>4,5</sup> Deze laatste maken het veel aannemelijker dat bradykinine, een vasoactief peptide dat door kallikreïne afgesplitst wordt van het hoog-moleculaire kininogeen, de ziekteverschijnselen verwekt. In overeenstemming hiermee is de waarneming dat tijdens de aanvallen van HAO spiegels van prekallikreïne en hoog-moleculair kininogeen verlaagd zijn.<sup>6</sup> Dat deze eiwitten betrokken zijn bij de pathofysiologie van HAO is logisch, gezien het feit dat C1-esteraseremmer niet alleen een remmer is van geactiveerde C1, maar onder meer ook de belangrijkste remmer van geactiveerde Hageman-factor, en een van de belangrijkste remmers van kallikreïne, welke beide eiwitten evenals hoog-moleculair kininogeen een onderdeel vormen van het contact-activatie-systeem. Ook dit systeem wordt onvoldoende geremd bij gebrek aan functionele C1-esteraseremmer en dit zal dan ook bij het geringste trauma tot de vorming van bradykinine leiden.

De voortdurend verlaagde C4- en C2-spiegels ontstaan waarschijnlijk doordat bij C1-esteraseremmergehalten beneden de 25% van het normale gehalte (normaal voor niet-behandelde patiënten met HAO) er een autoactivatie van C1 optreedt, wat tot een voortdurende activatie van C4 en C2 leidt.<sup>7</sup> Anderzijds bestaat ook de mogelijkheid dat het complement-systeem secundair geactiveerd wordt door het contact-activatie-systeem, in het bijzonder door geactiveerde Hageman-factor.

Het moge duidelijk zijn dat de C1-esteraseremmer een belangrijke regulator is in de homeostase en dat zijn functie niet alleen beperkt is tot het reguleren van de activatie van C1.

- <sup>1</sup> Houwen RHJ, Aarsen RSR, Schuurman RKB. Een familie met hereditair angio-oedeem (C1-esteraseremmerdeficiëntie). Ned Tijdschr Geneesk 1983; 127: 2082-4.
- <sup>2</sup> Donaldson VH, Ratnoff OD, DaSilva WD, Rosen FS. Permeability increasing activity in hereditary angioneurotic edema plasma. II. Mechanism of formation and partial characterization. J Clin Invest 1969; 48: 642-53.
- <sup>3</sup> Donaldson VH, Rosen FS, Bing DH. Role of the second component of complement (C2) and plasmin in kinin release in hereditary angioneurotic edema (H.A.N.E.) plasma. Trans Assoc Am Physicians 1977; 40: 174-9.
- <sup>4</sup> Fields T, Gebrehiwet B, Kaplan AP. Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of „spontaneous” formation of bradykinin. J Allergy Clin Immunol 1983; 72: 54-60.
- <sup>5</sup> Curd JG, Yelvington M, Burrige N, et al. Generation of bradykinin during incubation of hereditary angioedema plasma. Mol Immunol 1983; 19: 1365.
- <sup>6</sup> Schapira M, Silver LD, Scott CF, et al. Prekallikrein activation and high-molecular-weight kininogen consumption in hereditary angioedema. N Engl J Med 1983; 308: 1050-4.
- <sup>7</sup> Ziccardi RJ. A new role for C1-inhibitor in homeostasis: control of activation of the first component of complement. J Immunol 1982; 128: 2505-8.

Amsterdam, februari 1984

C.E. HACK

Wij zijn collega Hack erkentelijk voor de aandacht die hij vestigt op zeer recente gegevens over de pathogenese van hereditair angio-oedeem (HAO). Inderdaad werd, toen ons artikel reeds in druk was, door twee onafhankelijke groepen verondersteld dat bradykinine verantwoordelijk is voor de ziekteverschijnselen.<sup>1-4</sup> Deze hypothese verklaart fraai waarom de ziekteverschijnselen aanvalsgewijs optreden, iets waarin de oude theorie niet slaagde. Toch zijn er argumenten tegen in te brengen, zoals Donaldson dan ook doet in een commentaar op deze resultaten.<sup>5</sup> Als verdediger van de oude theorie, die stelt dat de verschijnselen bij HAO het gevolg zijn van een vaso-actief peptide dat

afgesplitst wordt van C2, wijst zij erop dat dit peptide zeker bestaat en van belang is in de pathogenese van HAO. Dat dit ook door anderen dan alleen haar groep gevonden wordt, beklemtont zij nog eens.

Uit het bovenstaande zal duidelijk zijn dat het afgelopen jaar bradykinine naar voren is geschoven als de oorzaak van de zwellingen bij HAO. Toch heeft ook de oude theorie, die een vaso-actief fragment van C2 voor de oorzaak houdt, haar geldigheid nog niet verloren. De komende jaren zullen leren welke van deze twee theorieën de juiste is. HAO blijft derhalve een uitdaging voor verder onderzoek. Het meest interessante fenomeen is echter dat synthetische androgenen, zoals danazol, bij patiënten met deze ziekte erin slagen een stijging van de C1-esteraseremmerconcentratie te bewerkstelligen. Dit wijst erop dat een regulator van de transcriptie van het C1-esteraseremmer-gen bij de pathogenese van dit ziektebeeld is betrokken.

## LITERATUUR

- <sup>1</sup> Schapira M, Silver LD, Scott CF, et al. Prekallikrein activation and high-molecular-weight kininogen consumption in hereditary angioedema. N Engl J Med 1983; 308: 1050-4.
- <sup>2</sup> Curd JG, Yelvington M, Burrige N, et al. Generation of bradykinin during incubation of hereditary angioedema plasma. Mol Immunol 1983; 19: 1365.
- <sup>3</sup> Fields T, Ghebrehiwet B, Kaplan AP. Kinin formation in hereditary angioedema plasma: evidence against kinin derivation from C2 and in support of „spontaneous” formation of bradykinin. J Allergy Clin Immunol 1983; 72: 54-60.
- <sup>4</sup> Kaplan AP. The generation of bradykinin in human plasma. In: Kerr JW, Ganderton MA, eds. Proceedings Invited Symposia XI Int Congr Allergol and Clin Immunol. London: The Macmillan Press Ltd. 1983; 43-6.
- <sup>5</sup> Donaldson VH. The challenge of hereditary angioneurotic edema. N Engl J Med 1983; 308: 1094-5.

Rotterdam,  
Leiden, maart 1984R.H.J. HOUWEN  
R.S.R. AARSEN  
R.K.B. SCHUURMAN

## BERICHTEN

*Binnenland*

*Theodor Nasemann-studiebeurs voor dermatovirologie.* – Om onderzoek op het gebied van dermatovirologie aan te moedigen, hebben de directie van de Universiteitskliniek voor Dermatologie te Hamburg en de firma Basoderm AS, de Theodor Nasemann-studiebeurs ingesteld. Deze studiebeurs bedraagt DM 20.000,-, alsmede de vergoeding voor reis- en verblijfkosten voor een studieverblijf van drie maanden. De eerste beurs zal in de herfst van 1984 worden verleend. Personen die een belangrijke bijdrage hebben geleverd op het terrein van de dermatovirologie kunnen in aanmerking komen voor deze studiebeurs. De kandidaten mogen niet ouder zijn dan 40 jaar.

Verdere informatie is verkrijgbaar bij: Basoderm, Dermatologische afdeling Ingelheim b.v., Postbus 8037, 1802 KA Alkmaar; tel. 072-618124.

*Tijdschrift voor integrale geneeskunde.* – Nederland krijgt een wetenschappelijk tijdschrift voor integrale geneeskunde, met als doel een dialoog op gang te brengen tussen de reguliere en de alternatieve geneeskunde. Het eerste nummer is op 28 april 1984 verschenen. De Nederlandse

organisatie van verenigingen van alternatieve genezers (NOVAG), het artsenuitvoerleg alternatieve geneeswijze (AAG), het landelijk overleg patiëntenorganisaties alternatieve geneeswijzen (LOPAG) en het transferpunt „geïntegreerde geneeskunde” binnen de vakgroep celbiologie van de Universiteit van Utrecht werken hierin samen. De redactie, bestaande uit artsen, alternatieve therapeuten en wetenschappers van het genoemde transferpunt, streeft ernaar wetenschappelijk verantwoorde discussie over dit onderwerp op gang te brengen.

Om proefnummers of verdere informatie kan men vragen bij het adres Kerkbuurt 77, Postbus 168, 3360 AD Slie-drecht.

## VERGADERINGEN, CONGRESSEN, CURSUSSEN

*Symposium „De integrale zorg voor de kankerpatiënt”.* – Op 25 en 26 mei zal in „De Gooye” te Dirksland dit symposium worden gehouden onder auspiciën van het Integraal Kankercentrum Rotterdam.

Het programma en nadere inlichtingen worden verstrekt door het Kankercentrum, Postbus 289, 3000 AE Rotterdam; tel. 010-634130.