

gaan (hetzij een portocavale, hetzij een splenorenale anastomose).

Door de eiwitten in het voedsel te beperken is het mogelijk de neurologisch-psychiatrische verschijnselen te doen teruggaan. Dat de functie van de lever bij deze toestanden eveneens belangrijk is spreekt vanzelf, doch ook bij normale leverfunctie, waarbij shunts zijn ontstaan tengevolge van een blokkade in het stroomgebied van de poortader, kunnen episodisch cerebrale verschijnselen voorkomen.

Conclusie. Het coma hepaticum is een eindfase van een neurologisch-psychiatrisch syndroom. Over het algemeen is het ontstaan van dit syndroom te wijten aan leverinsufficiëntie. Tevens werd gewezen op het verband tussen de collaterale circulatie ten-

gevolge van portale hypertensie bij cirrose of poortadertrombose en het ontstaan van het coma hepaticum. Leidde vroeger het coma hepaticum in het algemeen tot de dood, thans is de prognose gunstiger. Bij toepassing van de hier beschreven geneesmiddelen is de prognose voor het coma door acute hepatitis beduidend gunstiger dan voor het coma door cirrose. Hoewel men van de werking van deze middelen nog niet zeker is moet men — aangezien men goede resultaten meent te hebben bereikt — ze zeker toedienen.

Er werd gewezen op de diagnostiek van de pre-comateuze fase. Hoe eerder men deze toestand herkent hoe beter. Tevens is het van belang te weten dat elke hepatitis tot een coma kan leiden en dat dit alarmerende beeld in zeer korte tijd kan ontstaan.

Problemen bij de glucose-bepaling in urine door middel van enzymatische reacties

DOOR DR. W. A. G. VAN EVERDINGEN*

De methode om glucose in de urine op te sporen door middel van enzymatische reacties is nog betrekkelijk jong (Froesch en Renold (1956); Hunt, Gray en Thorgood (1956)). Hoewel in de over deze methode verschenen literatuur met veel lof over de betrouwbaarheid en de eenvoud van deze reactie wordt gesproken, zijn er niettemin enkele punten die een nadere bespreking wettigen, daar het niet uitgesloten geacht kan worden dat het achterwege laten hiervan de methode misschien in diskrediet zou kunnen brengen. De methode berust op het toepassen van een uit schimmels bereid enzym: glucose-oxydase. Glucose wordt door dit enzym omgezet in gluconzuur en waterstofperoxyde. Bij aanwezigheid van peroxydase wordt een kleurstofindicator, het o-tolidine, geoxydeerd. Hierbij treedt een kleuromslag op van geel naar blauw.

Zowel de Ames Company** als Lilly zijn er onafhankelijk van elkander in geslaagd het glucose-oxydase, peroxydase en o-tolidine bijeen te brengen in een strip filtreerpapier, waarmede door bevochtiging met urine binnen één minuut de aanwezigheid van glucose kan worden aangetoond door een blauwe verkleuring. Onze onderzoeken zijn verricht met Clinistix (Ames), waaraan wij de voorkeur hebben gegeven, onder meer in verband met het feit, dat deze strips als afgesneden, geharde strookjes geleverd worden en hierdoor handzamer zijn.

Het enzym glucose-oxydase werd reeds 30 jaar geleden door Muller¹ gevonden. Hij stelde vast dat in aanwezigheid van zuurstof het enzym de oxydatie van glucose bewerkstelligt in glucosezuur en waterstofperoxyde. De door Ames en Lilly verwezenlijkte koppeling van dit enzym aan een reactorsysteem (peroxydase en o-tolidine) heeft een simpele colorimetrische vaststelling van glucose (o-tolidine-kleurreactie) mogelijk gemaakt.

In wezen bevat Clinistix dus twee enzymatische reacties die onafhankelijk van elkaar kunnen werken: het glucose-oxydase dat gebleken is specifiek te zijn en het peroxydase. Nu is het opvallend, dat in de literatuur over dit onderwerp wel aandacht wordt besteed aan de gevoeligheid en de specificiteit van het glucose-oxydase, maar dat er weinig of geen interesse bestaat voor de rol die het peroxydase speelt. Hoogstens wordt door enkele auteurs melding gemaakt van „vals positieve” reacties, waaronder dan verstaan wordt een blauwe verkleuring van de Clinistix bij afwezigheid van glucose.

Wat betreft de gevoeligheid vermelden vele auteurs, waaronder A. H. Free, C. Adams, Mary L. Kercher, H. M. Free, Marion Cook² en anderen, dat minder dan 0,01% glucose in water een positieve reactie geeft. Glucose in urine vereist een iets hogere concentratie voor een positieve reactie: 0,01% glucose geeft als regel een negatieve en 0,1% een positieve reactie. Keilin en Hartree³ delen mede, dat het glucose-oxydase een hogere specificiteit heeft voor glucose. Het enzym zou slechts in geringe mate reageren met mannose, maltose, xylose en galactose. Het bleek dat de navolgende suikers met glucose-oxydase

* Uit het laboratorium van de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst te Utrecht. — Directeur: Dr. A. A. Koopal.

** Will-Pharma N.V., Amsterdam.

niet reageren in een concentratie van 20% in urine: galactose, fructose, lactose, mannose, maltose, sucrose, xylose, D-ribose, D-arabinose, L-arabinose en L-xylulose.

Hierbij zij nog opgemerkt, dat glucose-oxydase wel β -D-glucose aangrijpt, maar geen invloed heeft op α -D-glucose. Daar een versbereide oplossing van kristallijne glucose hoofdzakelijk de α -vorm bevat, bestaat de mogelijkheid dat men bij laagprocentige glucose-oplossingen onmiddellijk na het bereiden hiervan aanvankelijk een negatieve Clinistix-reactie verkrijgt, terwijl na enige tijd, nadat zich het evenwicht α - en β -glucose in de oplossing heeft ingesteld, juist wel een positieve reactie wordt verkregen. Daar echter in glucose bevattende urine steeds een mengsel van α - en β -glucose aanwezig is, kan hier dus het probleem van niet-reageren der glucose-oxydase uitgesloten worden geacht, daar steeds β -D-glucose aanwezig is, dat wel door glucose-oxydase wordt omgezet.

Zoals gezegd, wordt in de literatuur weinig of geen aandacht besteed aan het feit, dat de Clinistix ook nog een peroxydase bevat, die dus onafhankelijk van de glucose-oxydase kan werken. Gezien het feit, dat moderne wasmiddelen vaak perboraten bevatten en deze wasmiddelen voor het reinigen van glaswerk veel gebruikt worden, is een onderzoek ingesteld naar het gedrag van Clinistix met oplossingen van deze wasmiddelen. Mede naar aanleiding van een mededeling van G. Bergström-Tengve werd van een 25-tal wasmiddelen de invloed op de Clinistix-reactie nagegaan, waartoe werd uitgegaan van de voor elk wasmiddel aanbevolen verbruiksverdunding. Hierbij bleek, dat diverse wasmiddelen in hun standaardverdunding een sterke blauwkleuring veroorzaken. Hiertoe behoren: Castella-poeder opgelost in leidingwater, Radion opgelost in water, Omo, Sunil, Persil, Imi, Presto, welk laatste middel na 2 minuten een blauwe kleur heeft. De overige onderzochte wasmiddelen vielen negatief uit. Verdunningen van waterstofperoxyde geven eveneens blauwkleuring, 0,03% oplossingen van waterstofperoxyde geven ogenblikkelijk een diep blauwe verkleuring, 2 druppels van een 0,03% oplossing van waterstofperoxyde in 100 ml aqua dest. geeft na 1 minuut een blauw-groenige verkleuring, welke kleur niet blijvend is maar vrij snel weer terugtrekt. Een vergelijking met de Benedict-test is in verband met het bovenstaande in zoverre onjuist, dat deze proef uitermate gevoelig is voor reducerende substanties, terwijl de Clinistix, volgens de aanwijzingen beschouwd moet worden als een enzymatische (specifieke) reactie op glucose, die door gebruikmaking van peroxydase het gevormde peroxyde in de gelegenheid stelt de o-tolidine als kleurindicator te gebruiken. Dat elke stof, die door peroxydase kan worden aangetast, eveneens een kleuromslag kan bewerkstelligen, is uit het bovenstaande wel duidelijk geworden. Men hoede zich dus te spreken van „vals positieve” reacties, aangezien dit de indruk zou vestigen dat Clinistix „als geheel” positieve reacties zou kunnen geven, die niet afkomstig zijn van glucose.

Dit is onjuist, aangezien uit de literatuur voldoende is komen vast te staan dat glucose-oxydase ten opzichte van de aard en de concentratie van in urine voorkomende suikers een zeer hoge specificiteit bezit. Het begrip „vals positieve” reacties dient dus alleen betrokken te worden op de reactie van de peroxydase met in de vloeistof voorkomende stoffen. Dat deze „vals positieve” reacties door wasmiddelen veroorzaakt kunnen worden, is na het bovenstaande wel duidelijk. Echter kan onvoldoende gereinigd vaatwerk, dat sporen glucose bevat, ook „vals positieve” reacties met Clinistix geven. Men zij dus voorzichtig met het begrip „vals positieve” reacties. Dat de Clinistix niet bruikbaar is voor de kwantitatieve glucose-bepaling, is uit de literatuur voldoende komen vast te staan. Ook in de Nederlandse literatuur wordt hierop gewezen door Schlesinger c.s.⁴; ook Verschure⁵ wijst hierop. Door de grote gevoeligheid van de glucose-oxydase reactie kan het echter voorkomen, dat men een positieve Clinistix-reactie verkrijgt, terwijl de Fehling-reactie negatief zou uitvallen. Op 250 onderzoeken troffen wij een tweetal van deze gevallen aan. Bij de glucose-belastingsproef bleek, dat afwijkingen aanwezig waren. De vraag doet zich voor hoe men deze gevallen moet waarderen. Men kan zich op het standpunt stellen, dat een positieve Clinistix bij een negatieve Fehling of Benedict klinisch van geen betekenis is, anderzijds vraagt men zich af of dergelijke gevallen niet onder controle moeten blijven, teneinde uit te maken of zich hieruit wellicht een diabetes ontwikkelt. Hier doet zich het bekende probleem voor, hoe men de resultaten van een veel gevoeliger reactie dan tot nu toe gebruikt werd, moet interpreteren.

Ongetwijfeld zal pas in de toekomst kunnen blijken welke betekenis in het onderhavige geval hieraan moet worden toegekend. Het is echter gewenst dit probleem nu al vast te signaleren. Dat de positieve Clinistix-reactie bij een negatieve Benedict inderdaad moet worden toegeschreven aan glucose, blijkt uit het onderzoek van A. H. Free² c.s., dat 2075 urines betrof; 36 urines gaven positieve reacties met de glucose-oxydase proef en een negatieve met de Benedict-test. Het kwam vast te staan, dat de hoeveelheid glucose te gering was om een positieve Benedict te geven. De glucose kan in deze gevallen aangetoond worden door de gistingproef en het hierna verdwijnen van de positieve glucose-oxydase reactie.

Naast het probleem der „vals positieve” reacties blijkt nog een ander, tegenovergesteld probleem te bestaan, namelijk dat van de „vals negatieve” reacties. Het is gebleken, dat bij zeer hoge concentraties ascorbinezuur negatieve reacties met Clinistix kunnen optreden. Ook hypochloriet en soda geven „vals negatieve” reacties. Omtrent de praktische betekenis hiervan zij het volgende vermeld: na verzadiging van het organisme met ascorbinezuur is een toevoer van 50 mg per dag voldoende om de verzadigings-toestand te handhaven. In het algemeen wordt de grens van 5 mg% in de urine niet spoedig overschreden bij diverse belastingen. Bekend is, dat bij

het verzadigde organisme een toevoer van bijvoorbeeld 150 mg ascorbinezuur aanleiding geeft tot een directe verhoogde uitscheiding in de urine, die echter weer ophoudt wanneer de toevoer wordt stopgezet.⁸ Theoretisch zou men dus door een grote dosis ascorbinezuur op een zeker ogenblik een glucosebevattende urine met Clinistix negatief kunnen bevinden. Daar gebleken is, dat voor een verzadiging van het organisme 1800 mg ascorbinezuur nodig is, dus bijvoorbeeld gedurende 12 dagen een dosis van 150 mg en dat dan een onderhoudsdosis van 50 mg nodig is om deze toestand te handhaven, kan men voor de praktijk wel aannemen, dat een remmende werking van het ascorbinezuur op de reactie van Clinistix van geen betekenis is.

Proeven in vitro hebben aangetoond, dat een oplossing van ascorbinezuur van 0,15% in aq. dest. toegevoegd aan gelijke delen van 0,4% glucose-oplossing voor de Clinistix een grenswaarde representeert wat betreft de onderdrukking van de glucose-reactie door ascorbinezuur, hetgeen dus neerkomt op 75 mg% bij 0,2% glucose. Bij een verzadigd organisme zal een onderhoudsdosis van 50 mg ascorbinezuur per dag geen aantoonbare onderdrukking van de glucose-oxydase reactie teweegbrengen. Men kan dus vaststellen, dat onder normale omstandigheden de remmende werking van ascorbinezuur op de glucose-oxydase reactie van geen betekenis is. „Vals negatieve” reacties zal men dus in het alge-

meen niet tegenkomen, mits geen verontreiniging met hypochloriet of soda plaats vindt. Bij „vals positieve” reacties bedenke men, dat enerzijds door de grote gevoeligheid in de glucose-oxydase reactie kleinere hoeveelheden glucose nog aantoonbaar zijn dan met Benedict of Fehling, anderzijds realiseren men zich steeds, dat stoffen die reageren met het in de Clinistix aanwezige peroxydase aanleiding kunnen geven tot verkeerde interpretatie van de verkregen resultaten.

LITERATUUR:

1. Muller, D. (1928) *Bioch. Ztschr.* **199**, 136
2. Free, A. H., E. C. Adams, M. L. Kercher, H. M. Free en M. H. Cook, (1957) *Clin. Chemistry* **3**, 163.
3. Keilin, D. en E. F. Hartree (1948) *Bioch. Journal* **42**, 221.
4. Schlesinger, F. G., J. C. M. Verschure en P. A. M. v. d. Vegt (1958) *Ned. T. Geneesk.* **102**, 754.
5. Verschure, J. C. M. (1958) *huisarts en wetenschap*, **1**, 194.
6. Burn, J. L. (1956) *The Med. Officer* **96**, 5.
7. Wieters, H., (1937) *Mercks Jahresbericht* **38**.

Referaten

VERZORGD DOOR DE STUDIEGROEP
ARTIKELDOCUMENTATIE

59—010. **Physiotherapy for Bell's palsy.** *Mosforth, J. en D. Taverner (1958) Brit. med. J. II. 675.*

De verlamming van Bell is een eenzijdige verlamming der aangezichtsspieren, die een gevolg is van een inwendige beschadiging van de zevende hersenzenuw. Van deze patiënten herstelt 70 tot 80 procent volkomen.

Over de behandeling bestaat geen eenstemmigheid. De elektrische prikkeling van de verlamde spieren wordt thans op grote schaal toegepast; op z'n minst tot de terugkeer der willekeurige bewegingen. Vele standaardwerken vermelden deze therapie, maar Walshe (1952) staat op het standpunt, dat de galvanische stroom bij deze behandeling geen waarde heeft.

Naar de waarde daarvan werd nu een onderzoek ingesteld bij alle patiënten met deze aandoening, die van oktober 1954 tot december 1956 werden gezien in de afdeling voor elektromyografie van het algemeen ziekenhuis te Leeds en bij wie de verlamming korter dan veertien dagen had geduurd. Criteria voor de diagnose waren: totale of gedeeltelijke, enkelzijdige of dubbelzijdige verlamming der mimische spieren, die plotseling was opgetreden, en afwezigheid van enig symptoom of teken van enige andere ziekte van het centrale zenuwstelsel en van enige ziekte van het oor of van de fossa posterior.

Alle patiënten werd geleerd het gelaat dagelijks te masseren. Bovendien werden zij met infrarode stralen bestraald op de aangedane zijde van het gelaat gedurende tien minuten en op een afstand van 60 cm. Van hen werd ongeveer de helft, die willekeurig op een bestaande lijst was aangewezen, ook nog dagelijks galvanisch geprikkeld. Wanneer actieve contracties terugkeerden, werd de behandeling driemaal per week gegeven tot het herstel volledig was of — als er van denervatie sprake was — tot een stationaire toestand was bereikt. Van de 86 patiënten vielen er drie af tengevolge van een niet volledige behandeling. Van de overige 83 patiënten kregen er 43 fysische therapie en dienden er 40 als contrôle. De leeftijd en het geslacht der patiënten en de duur van hun verlamming verschilden niet significant in de twee groepen.

speciale artsenpolis

biedt aan jonge artsen een lage basis-premie met de mogelijkheid tot het doen van vrije stortingen.

**HOLLANDSCHE SOCIETEIT VAN
LEVENSVERZEKERINGEN N.V.**

*) Ook een gunstige praktijk-financiering.



HOOFDKANTOOR
HERENGRACHT 475
AMSTERDAM