

- <sup>39</sup> Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat-CT – preliminary experience. *Radiology* 1999;212:561-6.
- <sup>40</sup> Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003;226:756-61.
- <sup>41</sup> Diederich S, Lenzen H. Radiation exposure associated with imaging of the chest: comparison of different radiographic and computed tomography techniques. *Cancer* 2000;89(11 Suppl):2457-60.
- <sup>42</sup> Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998;351:1242-5.
- <sup>43</sup> Klaveren RJ van, Habbema JDF, Koning HJ de, Oudkerk M, Damhuis RAM, Hoogsteden HC. Longkankerscreening in Nederland: de rol van spiraal-CT. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:521-6.
- <sup>44</sup> Kobayashi T, Xu XW, MacMahon H, Metz CE, Doi K. Effect of a computer-aided diagnosis scheme on radiologists' performance in detection of lung nodules on radiographs. *Radiology* 1996;199:843-8.
- <sup>45</sup> Vittitoe NF, Baker JA, Floyd jr CE. Fractal texture analysis in computer-aided diagnosis of solitary pulmonary nodules. *Acad Radiol* 1997;4:96-101.

Aanvaard op 27 maart 2003

## Zwangerschapscholestase

P.C.J.TER BORG, H.R.VAN BUUREN EN W.VISSER

Zwangerschapscholestase is een vooral in het laatste zwangerschapstrimester voorkomende reversibele aandoening die belangrijke consequenties voor moeder en kind kan hebben. Synoniemen zijn 'obstetrische cholestase', 'intrahepatische cholestase tijdens de zwangerschap' en 'pruritus gravidarum'. Het karakteristieke symptoom bij de moeder is jeuk. Overige belangrijke problemen bij de moeder komen nauwelijks voor, doch de aandoening kan ernstige, zelfs letale gevolgen hebben voor het ongeboren kind. Adequate diagnostiek en behandeling van zwangerschapscholestase zijn daarom van wezenlijk belang.

### PATHOGENESE EN EPIDEMIOLOGIE

Verskillende factoren van zwangerschapscholestase, zoals het voorkomen in de zwangerschap, het frequenter voorkomen bij tweelingzwangerschappen en het snelle verdwijnen na de partus, wijzen op een hormonale pathogenese. Aangezien zwangerschapscholestase in enkele landen, zoals Chili, veel vaker voorkomt dan in de rest van de wereld, familiair voorkomen is beschreven en er een grote kans is op recidief bij een volgende zwangerschap, is het aannemelijk dat ook genetische factoren een rol spelen.<sup>1</sup>

Aangezien toediening van oestrogenen aan vrouwen met eerdere zwangerschapscholestase in toegenomen mate leidt tot cholestase en aangezien oestrogeenspiegels tijdens de zwangerschap zijn verhoogd, ligt een rol voor oestrogenen voor de hand. Echter, in diverse studies werd geen verschil gevonden in oestradiol- en progesteronspiegels tussen zwangeren met en zonder zwangerschapscholestase.<sup>2</sup> Wel werd een toename in bloed en urine, maar niet in gal, van gesulfateerde progesteronmetabolieten gevonden. Dit suggereert een defect in de

### SAMENVATTING

- Zwangerschapscholestase is een aandoening die vooral in het laatste trimester van de zwangerschap optreedt, die gekenmerkt wordt door jeuk, en waarbij de foetale morbiditeit en sterfte zijn toegenomen.
- De aandoening wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een (genetisch) defect in het hormoonmetabolisme, dat onder invloed van de veranderde hormonale balans manifest wordt tijdens de zwangerschap.
- De totale serumgalzuurconcentratie is diagnostisch van groot belang; andere laboratoriumbepalingen zijn weinig sensitief en specifiek.
- Een actief obstetrisch beleid met controle van de foetale conditie, sectio caesarea bij verslechtering van de foetale conditie en beëindiging van de zwangerschap na 37-38 weken voorkomt waarschijnlijk een groot deel van de complicaties.
- Behandeling met het middel ursodeoxycholzuur dient men met name bij ernstige jeuk en een belaste voorgeschiedenis te overwegen.

biliaire excretie van deze metabolieten. Aangezien onbekend is hoe gesulfateerde progesteronmetabolieten uitgescheiden worden, kunnen afwijkingen in de tot op heden bekende hepatocellulaire transporteiwitten de afgenomen excretie vooralsnog niet verklaren.<sup>2</sup> Bij enkele patiënten met cholestase tijdens de zwangerschap is een mutatie gevonden in het 'multidrug resistance proteïn 3' (*MDR3*)-gen. Bij deze patiënten lijkt er een aparte, recent herkende ziekte-entiteit te bestaan, waarbij in tegenstelling tot de 'klassieke' zwangerschapscholestase ook steenvorming in lever en galblaas voorkomt, wat vaak gepaard gaat met biliaire pijn.<sup>3</sup>

Al met al is het aannemelijk dat zwangerschapscholestase wordt veroorzaakt door een combinatie van een genetisch defect in het oestrogeen- en/of progesteronmetabolisme en een verhoogde productie van deze hormonen tijdens de zwangerschap.

De gerapporteerde frequentie van foetale problemen, waarbij preterme geboorte en foetale sterfte de grootste zijn, varieert sterk tussen de verschillende onderzoeken, maar is in ieder geval niet onaanzienlijk.<sup>1</sup> Mechanismen

Erasmus Medisch Centrum, locatie Dijkzigt, Dr.Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: P.C.J.ter Borg, arts; dr.H.R.van Buuren, maag-, darm- en leverarts.

Afd. Verloskunde en Vrouwenziekten: mw.dr.W.Visser, internist.

Correspondentieadres: dr.H.R.van Buuren.

die het optreden van foetale problemen zouden kunnen verklaren, zijn een door galzuren veroorzaakte placentaire vasoconstrictie en een verminderd placentair galzuurtransport met foetale retentie van toxische galzuren.<sup>1</sup> Mogelijk kan overerving van de veronderstelde genetische afwijkingen van de moeder naar de foetus leiden tot predispositie voor foetale galzuurrentie.<sup>2</sup>

De prevalentie van zwangerschapscholestase verschilt sterk tussen verschillende landen. In Chili is een maximale frequentie gevonden van meer dan 25% van de zwangerschappen, maar in westerse studies varieert de frequentie van 0,01 tot 1,5%.<sup>1</sup> Voor Nederland zou dit betekenen dat 20 tot 3000 zwangerschappen per jaar gecompliceerd worden door zwangerschapscholestase.

#### SYMPTOMEN

Verreweg het meest voorkomende symptoom van zwangerschapscholestase is ernstige en soms invaliderende jeuk, die meestal ontstaat in het derde trimester, maar een enkele keer zelfs al in het eerste. Slechts een klein deel van de patiënten wordt icterisch; zelden ontstaat hierbij een malabsorptiesyndroom.<sup>1</sup>

#### DIAGNOSTIEK

Bij zwangeren met jeuk is onderzoek naar de aanwezigheid van zwangerschapscholestase geïndiceerd. Een diagnostische gouden standaard of een algemeen gebruikte definitie ontbreekt, waardoor de criteria enigszins arbitrair zijn. De bruikbaarste criteria, zoals die ook werden gebruikt in diverse recente publicaties, lijken de volgende: jeuk tijdens de zwangerschap met een verhoogde totale galzuurconcentratie (referentiewaarde: < 10-12 µmol/l) of een verhoogde serumactiviteit van alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT) of  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ GT) zonder aanwijzingen voor andere oorzaken.<sup>4,5</sup> De totale serumgal-

zuurconcentratie is bij vrijwel alle patiënten verhoogd en bepaling daarvan is diagnostisch belangrijk, zeker indien de uitslagen van overige laboratoriumtests ongestoord zijn. Wanneer aanvankelijk bij een zwangere met jeuk geen laboratoriumafwijkingen gevonden worden, kunnen deze later in de zwangerschap alsnog ontstaan, zodat men ook dan rekening moet houden met mogelijk aanwezige zwangerschapscholestase. De laboratoriumafwijkingen en de jeuk verdwijnen kort na de partus.

Differentiaaldiagnostisch moet in eerste instantie worden gedacht aan dermatologische en allergische aandoeningen. Een overzicht van diverse leverziekten die specifiek tijdens de zwangerschap kunnen voorkomen, is in tabel 1 opgenomen.<sup>6,7</sup>

#### BEHANDELING

Aangezien zwangerschapscholestase behalve tot jeuk ook tot ernstige perinatale complicaties kan leiden, is er een behandelindicatie. Onderdelen van deze behandeling kunnen zijn intensieve controle van de toestand van de foetus met beëindiging van de zwangerschap bij detectie van problemen, beëindiging van de zwangerschap na een bepaalde zwangerschapsduur, en medicamenteuze therapie.

*Actief obstetrisch beleid.* Behalve enkele retrospectieve studies zijn er vier (niet-vergelijkende) prospectieve studies gepubliceerd,<sup>4,5,8,9</sup> waarin de uitkomsten werden onderzocht van een actief obstetrisch beleid, met regelmatige controle van de foetale conditie na het stellen van de diagnose, beëindiging van de zwangerschap bij een verslechterende foetale conditie, en inleiding van de partus of sectio caesarea bij een zwangerschapsduur van 37-38 weken. In deze studies leken morbiditeit en sterfte lager dan gebruikelijk (tabel 2). Gerandomiseerde studies, waarbij verschillende vormen van beleid met elkaar vergeleken werden, zijn niet verricht en zullen ge-

TABEL 1. Zwangerschapsgerelateerde leveraandoeningen: diagnostische bevindingen<sup>7</sup>

aandoening	trimester	bevindingen bij bloedonderzoek			leverfalen	prevalentie (in %)	klinische kenmerken
		ALAT en ASAT	AF en $\gamma$ GT	bilirubine			
zwangerschapscholestase	III	N of $\uparrow$	N of $\uparrow$ of $\uparrow\uparrow$	N of $\uparrow$	nee	0,01-1,5	jeuk
preëclampsie	III	N of $\uparrow$ of $\uparrow\uparrow$	N of $\uparrow$	N of $\uparrow$	nee	2-5	hypertensie, proteïnurie, vochtretentie
HELLP-syndroom	III	$\uparrow$ of $\uparrow\uparrow$	N of $\uparrow$	N of $\uparrow$	nee	0,2-0,5	hemolyse, trombopenie
acute leververvetting	III	$\uparrow$ of $\uparrow\uparrow$	N of $\uparrow$	N of $\uparrow$ of $\uparrow\uparrow$	ja	0,01	misselijkheid, braken, leukocytose
hyperemesis gravidarum	I-II	N of $\uparrow$	N of $\uparrow$	N of $\uparrow$	nee	0,1-2	misselijkheid, braken
normale zwangerschap		N	N of $\uparrow$	N	nee		

ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; AF = alkalische fosfatase;  $\gamma$ GT =  $\gamma$ -glutamyltransferase; N = normaal;  $\uparrow$  = verhoogd;  $\uparrow\uparrow$  = sterk verhoogd; HELLP = 'hemolysis, elevated-liver-enzymes, low-platelet-count'.

TABEL 2. Uitkomsten bij zwangeren met zwangerschapscholestase in niet-vergelijkende prospectieve studies

Ie auteur	totaal aantal zwangeren	aantal (%) zwangeren met als uitkomst			
		foetale sterfte	premature geboorte	meconiumhoudend vruchtwater	sectio caesarea
<i>actief obstetrisch beleid*</i>					
Shaw <sup>8</sup>	18	0 (0)	4 (22)	7 (39)	7 (39)
Heinonen <sup>9</sup>	91	0 (0)	13 (14)	14 (15)	23 (25)
Kenyon <sup>5</sup>	70	0 (0)	12 (17)	10 (14)	25 (36)
Roncaglia <sup>4</sup>	206	0 (0)	56 (27)	33 (16)	31 (15)
totaal	385	0 (0)	85 (22)	64 (17)	86 (22)
<i>expectatief beleid</i>					
Roncaglia <sup>4</sup>	888	14 (1,58)	•	•	•

• = gegevens ontbreken.

\*Regelmatige controle van de foetale conditie, beëindiging van de zwangerschap bij een verslechterende foetale conditie en inleiding van de partus of sectio caesarea bij een zwangerschapsduur van 37-38 weken.

zien de lage incidentie van de aandoening en de, absoluut gezien, lage foetale sterfte waarschijnlijk ook niet verricht kunnen worden. De overheersende mening is dat een actief obstetrisch beleid, zoals hierboven beschreven, geïndiceerd is. Bij beëindiging van de zwangerschap bij een zwangerschapsduur van 37-38 weken zijn weinig complicaties te verwachten, terwijl een groot deel van de foetale problemen juist in de laatste weken van de zwangerschap optreedt.

**Ursodeoxycholzuur.** Met een actief obstetrisch beleid zullen nooit alle foetale problemen voorkomen kunnen worden, terwijl de klachten van de moeder er evenmin door beïnvloed zullen worden. Een effectieve medicamenteuze behandeling is daarom van groot belang. De meeste aandacht is de laatste jaren uitgegaan naar ursodeoxycholzuur (UDCA), een hydrofiel galzuur dat bij de mens 1-3% uitmaakt van de totale galzuurpool (en als geneesmiddel in Nederland niet is geregistreerd voor de indicatie 'zwangerschapscholestase'). UDCA wordt met name bij de chronische cholestatische leverziekten primaire biliare cirrose en primaire scleroserende cholangitis reeds meer dan 15 jaar op grote schaal toegepast zonder dat klinisch relevante bijwerkingen zijn geconstateerd. In vier gerandomiseerde, vergelijkende trials werden de effectiviteit en veiligheid van behandeling met UDCA bij zwangerschapscholestase nagegaan.<sup>10-13</sup> Eén van deze studies werd voortijdig afgebroken na de intra-uteriene vruchtdood van een kind in de placebo-groep en duidelijke klinische en biochemische verbeteringen in de met UDCA behandelde groep.<sup>13</sup>

Een effect op de (lage) foetale sterfte kon in deze kleine studies niet worden aangetoond. Wel werd gevonden dat het tijdstip van de bevalling in de met UDCA behandelde groep statistisch significant minder afweek van de berekende atermen datum en dat het geboortegewicht hoger was.<sup>13</sup> In alle studies werd door de behandeling met UDCA een duidelijke vermindering van de jeuk ten opzichte van de uitgangssituatie vastgesteld; in

één studie werd een statistisch significant verschil tussen UDCA en placebo gevonden.<sup>13</sup> Hoewel in de andere drie studies een dergelijke analyse niet werd vermeld, lijkt het verschil tussen de behandelingsgroepen in twee van deze studies toch statistisch significant.<sup>10, 11</sup> Zo verdween in een onderzoek in de UDCA-groep de jeuk bij alle 10 patiënten, terwijl in de controlegroep de jeuk bij geen van de patiënten verdween.<sup>11</sup> In alle studies werd eveneens een statistisch significante verbetering van de biochemische parameters (serum: galzuren, bilirubine, alkalische fosfatase, ALAT) tijdens behandeling met UDCA gevonden.

Naast deze vergelijkende onderzoeken zijn meerdere niet-vergelijkende studies verricht, waarin eveneens een gunstig effect op klachten en biochemische afwijkingen werd gevonden. Verder bleek dat door behandeling met UDCA de verhouding tussen toxische en minder toxische galzuren genormaliseerd kan worden en dat foetale galzuurretentie kan worden voorkomen.<sup>14</sup> Ook het steroïdmetabolisme werd door behandeling gunstig beïnvloed.<sup>15</sup> In de gepubliceerde studies werden in totaal 153 patiënten met zwangerschapscholestase met UDCA behandeld zonder dat bijwerkingen werden waargenomen.

Op grond van deze gegevens heeft UDCA een evident effect op klachten en biochemische afwijkingen bij de moeder en op accumulatie van galzuren in de foetus, en lijkt het middel veilig. Behandeling met UDCA verdient men daarom, zeker in geval van aanzienlijke jeuk of een belaste voorgeschiedenis, sterk te overwegen. Vooral nog kan aanbevolen worden om een dosering van 13-15 mg/kg lichaamsgewicht/dag te gebruiken, conform de meest gebruikelijke dosering bij andere cholestatische leverziekten.

**Andere geneesmiddelen.** De effectiviteit van diverse andere medicamenten, zoals S-adenosylmethionine (een middel dat de methylering en excretie van hormoonmetabolieten zou stimuleren; het is in Nederland niet geregistreerd),<sup>12</sup> guargom (een galzuurbindend vezelpreparaat)<sup>16</sup> en geactiveerde kool<sup>17</sup> zijn onderzocht. Een consistent gunstig effect van deze middelen is niet aangetoond.

**Anticonceptie na zwangerschapscholestase.** Hoewel bij vrouwen met eerdere zwangerschapscholestase de kans op cholestase bij gebruik van hormonale anticonceptie is verhoogd, is deze cholestase reversibel na het beëindigen van de anticonceptie. Bij eventueel optreden van cholestase bij gebruik van hormonale anticonceptiva dient te worden overgegaan op niet-hormonale anticonceptie.<sup>1, 18</sup>

#### CONCLUSIE

Zwangerschapscholestase is een in Nederland waarschijnlijk relatief weinig voorkomende aandoening, die niet moet worden beschouwd als een min of meer fysiologisch verschijnsel tijdens de graviditeit, maar als een ziekte met kans op belangrijke morbiditeit bij moeder en kind en zelfs op foetale sterfte. Het ontstaan is multifactorieel bepaald; het lijkt aannemelijk dat een tijdens de zwangerschap tekortschietend bilair excretiemechanis-

me voor toxische stoffen een centrale rol speelt. Met een actief obstetrisch beleid na het stellen van de diagnose, bestaande uit regelmatige controle van de foetale conditie en beëindiging van de zwangerschap na 37-38 weken, of eerder bij aanwijzingen voor foetale nood, kan naar alle waarschijnlijkheid een deel van de complicaties bij het kind worden voorkomen, hoewel vergelijkende studies ontbreken. Het geneesmiddel ursodeoxycholzuur wordt in toenemende mate gebruikt bij patiënten met zwangerschapscholestase. De beschikbare gegevens tonen aan dat dit middel veilig is en dat het leidt tot het verminderen of geheel verdwijnen van jeukklachten en cholestase bij de moeder; ze suggereren dat behandeling ook de prognose voor het kind kan verbeteren.

H.Reyes, maag-, darm- en leverarts, leverde een bijdrage aan de discussie over het gebruik van orale anticonceptie door patiënten met eerdere zwangerschapscholestase.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

#### ABSTRACT

##### *Intrahepatic cholestasis of pregnancy*

– Intrahepatic cholestasis of pregnancy occurs mainly in the final months of pregnancy, and is characterised by pruritus. Foetal morbidity and mortality are increased.

– The disorder is probably caused by a genetic defect in hormonal metabolism which becomes manifest during the altered hormonal balance in pregnancy.

– The total serum bile acid concentration is the diagnostic hallmark of the disease. Other routine laboratory tests have a low sensitivity and specificity.

– An active obstetric management with routine foetal assessments, caesarean section if the foetal condition worsens, and termination of the pregnancy at 37-38 weeks, probably prevents a large proportion of complications.

– Ursodeoxycholic acid treatment should be considered especially in patients with severe pruritus or complications in previous pregnancies.

#### LITERATUUR

<sup>1</sup> Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000;33:1012-21.

<sup>2</sup> Reyes H, Sjøvall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000;32:94-106.

<sup>3</sup> Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459-67.

<sup>4</sup> Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100:167-70.

<sup>5</sup> Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002;109:282-8.

<sup>6</sup> Siemens FC, Visser W, Metselaar HJ, Zondervan PE, Groot CJM de. De zwangere met een acute leverziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1433-7.

<sup>7</sup> Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Oxford: Blackwell; 2002.

<sup>8</sup> Shaw D, Frohlich J, Wittmann BA, Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:621-5.

<sup>9</sup> Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999;94:189-93.

<sup>10</sup> Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52:133-40.

<sup>11</sup> Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella PV. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;67:109-13.

<sup>12</sup> Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1205-7.

<sup>13</sup> Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;27:1022-8.

<sup>14</sup> Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, Bovicelli L, Miracolo A, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001;33:504-8.

<sup>15</sup> Meng U, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjøvall J. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997;27:1029-40.

<sup>16</sup> Riikonen S, Savonius H, Gylling H, Nikkila K, Tuomi AM, Miettinen TA. Oral guar gum, a gel-forming dietary fiber relieves pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:260-4.

<sup>17</sup> Kaaja RJ, Kontula KK, Raiha A, Laatikainen T. Treatment of cholestasis of pregnancy with peroral activated charcoal. A preliminary study. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:178-81.

<sup>18</sup> Connolly TJ, Zuckerman AL. Contraception in the patient with liver disease. *Semin Perinatol* 1998;22:178-82.

Aanvaard op 30 oktober 2002

## Bladvulling

### *Jaloezie als uitzonderlijk bijverschijnsel van meningitis*

13 Maart. Patiënte kan weder één woord zeggen, nl. het woord neen, dat dan ook dikwijls wordt herhaald, doch nooit in verkeerden zin gebruikt wordt.

15 Maart. Patiënte kan weder enkele woorden zeggen. Zij is zichtbaar rustiger, eet best, haar bronchitis is minder.

20 Maart. Patiënte is goed vooruit gegaan. Zij kan weer gewoon spreken. Het tandenknarsen is veel verminderd. Zij is ook niet pijnlijk meer. Toch blijft zij den geheelen dag onafgebroken kreunen en dreinen en is zeer nijdig tegen ieder, die in

haar omgeving komt. Vooral uit patiënte haar nijdigheid tegen haar bloedverwanten en niet het minst tegen haar zusje, dat in het bedje naast haar ligt en de lieveling van de zaal is. Volgens het zeggen der moeder heeft patiënte altijd een slechter humeur gehad dan haar zusje. Tot onze groote verbazing verbetert de psychische toestand plotseling, nadat dit zusje genezen ontslagen is. Na een paar weken is patiënte geheel normaal en opgewekt en kan ontslagen worden.

(Ned Tijdschr Geneesk 1903;47I:673.)