

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/21545>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

family income were associated with the desire to have the first child at a relatively late age.

#### LITERATUUR

- 1 Vermunt JK. De geboorte van het eerste kind: uitstel of afstel? *Gezin* 1993;5:31-52.
- 2 Graaf A de. In Nederland worden vrouwen laat moeder. *Maandstatistiek van de bevolking* 1992;40:16-8.
- 3 Velde ER te. Zwanger worden in de 21ste eeuw: steeds later, steeds kunstmatiger [oratie]. Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht, 1992.
- 4 Beets G, Verloove-Vanhorick P, editors. Een slimme meid regelt haar zwangerschap op tijd. Lisse: Swets & Zeitlinger, 1992.
- 5 Hull MGR, Glazener CMA, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *BMJ* 1985;291:1693-7.
- 6 Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age, results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *N Engl J Med* 1982;306:404-6.
- 7 Noord-Zaadstra BM van, Looman CWN, Alsbach H, Habbema JDF, Velde ER te, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* 1991;302:1361-5.
- 8 Pearlstone AC, Oei ML, Wu TC. The predictive value of a single, early human chorionic gonadotropin measurement and the influence of maternal age on pregnancy outcome in an infertile population. *Fertil Steril* 1992;57:302-4.
- 9 Padilla SL, Garcia JE. Effect of maternal age and number of in vitro fertilization procedures on pregnancy outcome. *Fertil Steril* 1989;52:270-3.
- 10 Piette C, Mouzon J de, Bachelot A, Spira A. In-vitro fertilization: influence of women's age on pregnancy rates. *Hum Reprod* 1990;5:56-9.
- 11 Toner JP, Philput CB, Jones CS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991;55:784-91.
- 12 Tietze C. Fertility after discontinuation of intrauterine and oral conception. *Int J Fertil* 1968;13:385-9.
- 13 Wajntraub G. Fertility after removal of the intrauterine ring. *Fertil Steril* 1970;21:555-64.
- 14 Harlap S, Baras M. Conception-waits in fertile women stopping oral contraceptives. *Int J Fertil* 1984;28:73-80.
- 15 Howe G, Westhoff C, Vessey M, Yeates D. Effects of age, cigarette smoking and other factors on fertility, findings in a large prospective study. *BMJ* 1985;290:1697-700.
- 16 Henry L. *Démographie, analyse et modèles*. Paris: Librairie Larousse, 1972.
- 17 Bongaarts J. Infertility after age 30: a false alarm. *Fam Plann Perspect* 1982;14:75-8.
- 18 Eaton J, Mayer A. The social biology of very high fertility among the Hutterites, the demography of a unique population. *Hum Biol* 1953;25:206-64.
- 19 Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957;8:89-97.
- 20 Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Jaarcijfers, stand en loop van de bevolking per provincie, resp. landsdeel 1991, telling per 1-1-92. *Maandstatistiek van de Bevolking*. Voorburg: CBS, 1993;40:11/35-7.
- 21 Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Enquête beroepsbevolking 1992. Voorburg: CBS, 1993.
- 22 Jong AH de. *Vrouwen naar kindertal*. Voorburg: Centraal Bureau voor de Statistiek, 1993.
- 23 Bureau voor Marktonderzoek Inter/View. *De voortgaande ontkenkelijking van Nederland (enquête 1988)*. Amsterdam: Inter/View, 1989.
- 24 Hart H 't. *Selectie en zelf-selectie van informanten in enquêtes*. Amsterdam: Bachwitz instituut voor massapsychologie en openbare mening, 1974.
- 25 Leeuw ED de, Hox JJ. Recente ontwikkelingen bij postenquêtes. In: Bronner AE, Leeftang PSH, Middendorp CP, Olivier AJ, Raaij WF van, Wierenga B, redacteurs. *Nederlands jaarboek voor markt- en onderzoekers*. Haarlem: De Vrieseborch, 1985:11-26.
- 26 McFalls JA jr. The risk of reproductive impairment in the later years of childbearing. *Ann Rev Soc* 1990;16:491-519.

Aanvaard op 14 september 1994

#### Casuïstische mededelingen

### *Ziekte van Wilson; ontmaskering met behulp van kernspinresonantie-tomografie*

J.S.P.VAN DEN BERG, T.U.HOOGENRAAD, J.A.DUYN, B.VERBEETEN JR., C.M.AALFS EN M.DE VISSER

De ziekte van Wilson of hepatolenticulaire degeneratie is een zeldzame, autosomaal recessieve aandoening waarvan het gen recentelijk is gelokaliseerd.<sup>1-3</sup> Bij deze aandoening leidt een verminderde biliaire excretie van koper door de lever en een verminderde inbouw van koper in ceruloplasmine tot koperstapeling. Als alle bindingsplaatsen van koper in de lever bezet zijn, ontstaat er een overmaat aan vrij koper die leidt tot stapeling allereerst in de lever en vervolgens in andere organen, zo-

#### SAMENVATTING

Bij een 21-jarige vrouw die kleiner en slordiger was gaan schrijven, kwijlde bij vooroverbuigen, zich sporadisch verslikte, onhandig was en struikelde, werd de ziekte van Wilson gediagnosticeerd. De voorgeschiedenis vermeldde een korte, voorbijgaande periode van hemolytische anemie met tijdelijke leverfunctiestoornissen en een onregelmatig menstruatiepatroon met fertilitiestoornissen.

Bij onderzoek waren er geen aanwijzingen voor lever- of miltvergroting. Patiënte maakte een trage indruk, had een ge-laat dat weinig mimiek vertoonde en had lichte coördinatie-stoornissen van alle extremiteiten. Kernspinresonantie-tomografie van de hersenen toonde op de T<sub>2</sub>-gewogen opnamen bilaterale hyperintense afwijkingen van de basale kernen. Dankzij behandeling met zinksulfaat ontstond er een biochemische en lichte klinische verbetering. Na koppelingsonderzoek binnen de familie bleek ook de oudste zus van patiënte homozygoot voor de ziekte van Wilson te zijn.

De diagnose wordt vaak over het hoofd gezien door relatieve onbekendheid met dit zeldzame ziektebeeld en de diverse klinische manifestaties.

Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.  
Afd. Neurologie: J.S.P.van den Berg (thans: Academisch Ziekenhuis St. Radboud, afd. Neurologie, Nijmegen), assistent-geneeskundige; mw.prof.dr.M.de Visser, neuroloog.

Afd. Radiodiagnostiek: B.Verbeeten jr., radiodiagnost.

Afd. Klinische Genetica, Instituut voor Antropogenetica: mw.C.M. Aalfs, assistent-geneeskundige.

Academisch Ziekenhuis, afd. Neurologie, Utrecht.

Dr.T.U.Hoogenraad, neuroloog.

Wilhelmina Kinderziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Utrecht.

Mw.J.A.Duyn, analist.

Correspondentie-adres: mw.prof.dr.M.de Visser.

als de hersenen, de nieren en de cornea.<sup>1 2 4</sup> Sommige delen van het centrale zenuwstelsel (ondermeer putamen, globus pallidus, nucleus caudatus) blijken erg gevoelig voor koper te zijn.<sup>1 2</sup> Gezien de goede mogelijkheden tot behandeling is vroegtijdige herkenning van deze ziekte van groot belang. De diagnose is uiteraard niet moeilijk te stellen wanneer klassieke verschijnselen, zoals chronische leveraandoening, tremor, dysartrie, dystonie en de ring van Kayser-Fleischer (cornea), aanwezig zijn en herkend worden.

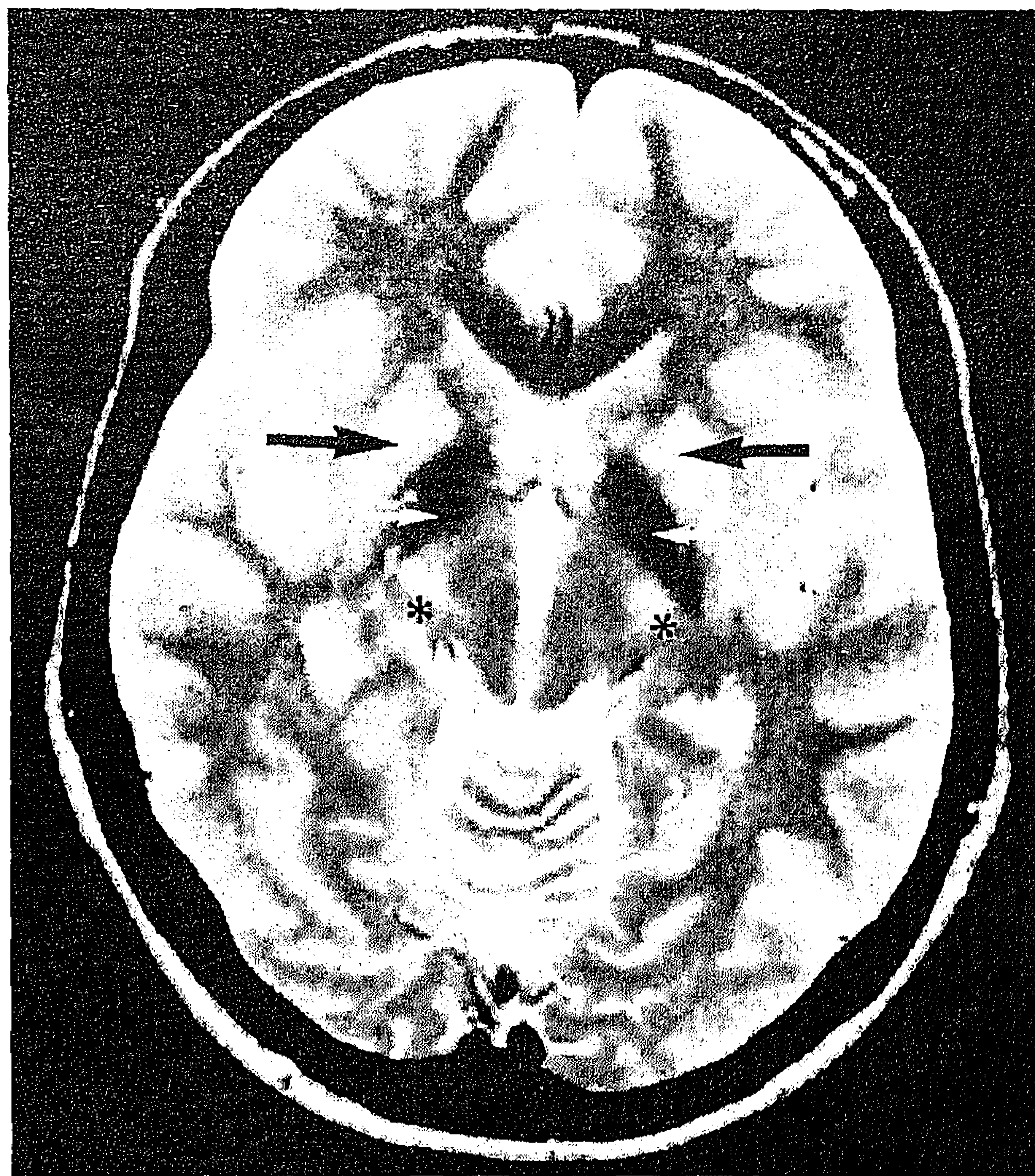
Uit de volgende ziektegeschiedenis blijkt dat het stellen van de diagnose vertraging kan ondervinden wanneer de eerste ziekteverschijnselen ongebruikelijk zijn. Bovendien blijkt in deze casus dat beeldvormend onderzoek met behulp van kernspinresonantie-tomografie (MRI) en moleculair onderzoek binnen de familie in belangrijke mate kunnen bijdragen aan vroegtijdige diagnostiek.

#### ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 21-jarige vrouw, werd naar de polikliniek Neurologie verwezen, nadat zij onduidelijk was gaan spreken. Zij had sedert 1 jaar de volgende klachten: kleiner en slordiger schrijven, kwijlen met name bij vooroverbuigen, zich sporadisch verslikken, onhandigheid en vaak struikelen. De voorgeschiedenis vermeldde diverse corrigerende operaties in verband met congenitale klompvoeten, een voorbijgaande, kortdurende periode van hemolytische anemie met tijdelijke leverfunctiestoornissen op de leeftijd van 18 jaar, een onregelmatig menstruatiepatroon en ongewenste infertiliteit. Patiënte had 1 broer en



FIGUUR 1. 'Proton density'-gewogen kernspinresonantie-tomogram (transversale coupe) van de schedel van patiënt A, met beiderzijds hyperintensiteit van het putamen en in mindere mate van de kop van de nucleus caudatus en de thalamus (zwarte pijlen).



FIGUUR 2. T<sub>2</sub>-gewogen kernspinresonantie-tomogram (transversale coupe) van de schedel van patiënt A, iets caudaal ten opzichte van de opname in figuur 1, met beiderzijds hyperintensiteit van het putamen (zwarte pijlen), sterke hypo-intensiteit van de globus pallidus (witte pijlen) met medio-occipitaal daarvan een min of meer ronde hyperintensiteit (\*\*), die tot de pons te volgen was (waarschijnlijk de tractus corticospinalis).

2 zusters. Er was geen consanguïteit van de ouders bekend. Patiënte werd voor analyse van haar klachten opgenomen.

Bij onderzoek vonden wij geen aanwijzingen voor lever- of miltvergroting. Patiënte maakte een trage indruk, had een geelaat dat weinig mimiek vertoonde en lichte dysartrie. De tongmuscultuur was traag en zij had een positieve snout- en palmmentale reflex beiderzijds. Er waren geringe coördinatioestoornissen van alle extremiteiten. Het op de hakken lopen verliep moeizaam ten gevolge van de klompvoetoperaties. De oogarts kon desgevraagd geen fundus- of retina-afwijkingen vinden. Computertomografie (CT) van de hersenen toonde enige infratentoriële atrofie. MRI van de hersenen liet op de 'proton density' (PD)- en T<sub>2</sub>-gewogen opnamen beiderzijds hyperintensiteit van het putamen en de nucleus caudatus zien, alsmede 2 hyperintense gebieden dorsaal van de nucleus lentiformis die mediodorsaal tot in de pons te volgen waren (figuur 1 en 2). Deze afwijkingen kunnen wijzen op het bestaan van spongieuze encefalopathie en worden ondermeer aangetroffen bij de ziekte van Wilson, encefalopathie ten gevolge van een andere chronische leveraandoening en de ziekte van Leigh (subacute necrotiserende encefalopathie). De bevindingen bij het MRI-onderzoek vormden bij deze patiënte de aanleiding om aanvullend onderzoek naar genoemde aandoeningen te verrichten.

Onderzoek naar de ziekte van Wilson werd ingezet; bepaling van ceruloplasmine, serumkoper en 24-uursuitscheiding van koper in de urine. Voor onderzoek naar de ziekte van Leigh werd de lactaatconcentratie in bloed en liquor bepaald. Voor onderzoek naar andere leveraandoeningen werd een leverbiopsie verricht, waarbij ook kwantitatief koperonderzoek in het leverbiopt plaatsvond. De lactaatconcentratie in bloed en

liquor was normaal. De waarde van ceruloplasmine in het serum was sterk verlaagd (< 0,06 g/l; normaal: 0,15-0,60). De serumkoperconcentratie bedroeg 0,45 mg/l, dat is 7,1 µmol/l (normaal: 0,65-1,66 mg/l; 10,2-26 µmol/l). In het leverbiopt waren geen aanwijzingen voor chronische actieve hepatitis, fibrose of cirrose. Een koperbepaling van het leverparenchym gaf als uitslag 554 µg Cu/g lever drooggewicht (normaal < 50). Deze laatste uitslag bevestigde de diagnose 'ziekte van Wilson'. Na het stellen van de diagnose werd bij gericht spleetlamponderzoek in beide ogen een ring van Kayser-Fleischer waargenomen. Daarop werd behandeling ingesteld met zinksulfaat 300 mg 3 dd en een koperarm dieet. Drie maanden na de start van de behandeling verminderden de klachten, de menstruatie was weer regelmatig geworden en de concentratie van vrij koper in het serum weer normaal.

DNA-onderzoek binnen de familie, door middel van flankerende en nauw gekoppelde markers voor het gen op de lange arm van chromosoom 13, toonde aan dat de oudste zuster dezelfde allelen had overgeërfd als patiënte en naar alle waarschijnlijkheid ook de ziekte had (de restonzekerheid na koppelingsonderzoek was kleiner dan 2%). Deze voorlopige diagnose werd bevestigd door biochemisch onderzoek van haar koperstofwisseling. Zij had in 1985 een periode van onverklaarbare, voorbijgaande leverfunctiestoornissen doorgemaakt. Zij klaagde over onduidelijk spreken aan het einde van de dag. Bij lichamenlijk onderzoek werden bij haar geen afwijkingen gevonden; noch waren er neurologische of oogheelkundige afwijkingen. Ook bij haar werd gestart met het toedienen van zinksulfaat (300 mg 2 dd).

#### BESCHOUWING

De ziekte van Wilson kan zich op zeer uiteenlopende wijzen voordoen. In ongeveer 40% van de gevallen is ze het gevolg van leverfunctiestoornissen. Het klinische beeld is vaak niet van dat van virale hepatitis te onderscheiden. Ook kan de ziekte zich voordoen als een chronische actieve hepatitis, als een 'stille' levercirrose met oesofagus-varices en ascites, of als asymptomatische hepatosplenomegalie. Vooral bij jonge patiënten kan een fulminante, veelal met de dood eindigende hepatitis ontstaan.<sup>1 2 4 5</sup>

Eveneens bij ongeveer 40% van de patiënten ziet men neurologische symptomen als eerste klinische verschijnselen. Deze hebben vaak een sluipend begin.<sup>1 2 4 5</sup> De gemiddelde leeftijd waarop de neurologische verschijnselen beginnen, ligt rond het 20e jaar en is circa 5 jaar hoger dan die waarop de ziekte zich als leverziekte manifesteert.<sup>6</sup> Er kunnen velerlei afwijkingen in de motoriek ontstaan die overigens geen van alle op zich kenmerkend zijn voor de ziekte. Enkele afwijkingen die opmerkelijk vaak bij de ziekte van Wilson worden gezien zijn: dystone stand van een arm, een typische grijns (soms 'risus sardonius'), een grove houdingstremor van de uitgestrekte armen ('wing-beating tremor') en dysartrie.<sup>2 4 5</sup> Bij ongeveer 20% van de patiënten begint de ziekte met psychiatrische symptomen, zoals een paranoïde of manisch-depressieve psychose, bizarre gedragsveranderingen of een achteruitgang in de schoolprestaties. Ten slotte kan de ziekte zich in zeldzame gevallen voordoen als nierziekte met proteïnurie of nierstenen, primaire of secundaire amenorroe, fertiliteitsstoornissen, habituele abortus, hemolytische anemie of cardiomyopathie.<sup>2 4 5</sup>

Bij de diagnostiek bepaalt men de ceruloplasmineconcentratie in het bloed en de koperuitscheiding in 24-uursurine, doet men spleetlamponderzoek naar Kayser-Fleischer-ringen in de ogen en verricht men een leverbiopsie voor een kwantitatieve koperbepaling. De ceruloplasminespiegel is echter ook bij 20% van de dragers verlaagd en kan bij 20% van de patiënten niet meer dan licht verlaagd of zelfs normaal zijn.<sup>2</sup> Moleculair onderzoek door middel van nauw gekoppelde markers aan het gen van de ziekte van Wilson kan bijdragen aan de identificatie van dragers en personen die de ziekte hebben. Dit is van belang, gezien de lage sensitieve en specifieke waarde van de ceruloplasmineconcentratie in het bloed en gezien het feit dat de diagnosestelling bij kinderen vaak wordt bemoeilijkt daar het enige jaren duurt voordat voldoende koperstapeling is ontstaan.<sup>7</sup> Wanneer mutatieanalyse in de toekomst mogelijk wordt, kan identificatie met nog meer zekerheid plaatsvinden.

CT van de hersenen laat bij de meeste patiënten een afwijkend beeld zien en toont bilaterale hypodense afwijkingen in de basale ganglia (met name in putamen en globus pallidus), dilatatie van de zijventrikels en atrofie van de cerebrale subcortex (vooral frontaal, ten gevolge van atrofie van de nucleus caudatus), hersenstam of fossa posterior. Bij patiënten zonder symptomen en bij patiënten met leverfunctiestoornissen als eerste teken van de ziekte is de CT-scan niet afwijkend.<sup>8</sup>

MRI van de hersenen toont focale atrofie, alsmede afwijkingen in de grijze of witte stof. Deze berusten waarschijnlijk op oedeem of verlies van neuronen. Afwijkingen in de grijze stof zijn vaak bilateraal symmetrisch aanwezig en gelokaliseerd in het striatum, de thalamus of de hersenstam. Afwijkingen in de witte stof zijn vaak asymmetrisch en voornamelijk gelokaliseerd in het frontale deel van de subcortex. De afwijkingen zijn vaak hypo-intens op T<sub>1</sub>-gewogen opnamen en kunnen hyper- of hypo-intens op de T<sub>2</sub>-gewogen opnamen zijn. Net als bij de CT-scan worden afwijkingen op de MRI-scan vooral gezien bij patiënten met neurologische klachten.<sup>8</sup> De afwijkingen die op de MRI gezien worden, zijn niet specifiek voor de ziekte van Wilson. Zij kunnen ook worden gevonden bij ziekten die met een status spongiosus van de basale kernen gepaard gaan, zoals hepatische encefalopathie en de ziekte van Leigh.<sup>9</sup> Op grond van de afwijkingen bij MRI van de hersenen kan wel een ernstig vermoeden van de ziekte van Wilson worden uitgesproken. Dit was het geval bij onze patiënte en de bevindingen bij MRI leidden bij haar tot de ontmaskering van de ziekte.

De belangrijkste medicamenten bij therapie zijn penicillamine en zink. Penicillamine is een chelaatvormer die koper bindt. Het chelaat wordt via de urine uitgescheiden.<sup>10</sup> Orale zinktherapie zet aan tot de vorming van het metaalbindende eiwit metallothionine in de cellen van de darmmucosa en bevordert de uitscheiding van koper via de ontlasting. Orale zinktherapie werd in Nederland ontwikkeld,<sup>11</sup> en heeft een aantal belangrijke voordelen boven chelatietherapie met penicillamine. Zink heeft een krachtige ontkoperende werking, die snel leidt tot daling van de concentratie vrij koper in het bloed;

bovendien veroorzaakt zink zelden ernstige bijwerkingen.<sup>1 2 12 13</sup> Penicillamine daartegen heeft veel bijwerkingen, waaronder een zeer gevreesde 'paradoxe' toename van de neurologische afwijkingen.<sup>2 4 12 13</sup>

De ziekte van Wilson is een ernstige aandoening, die zonder therapie vrijwel zeker binnen 5 tot 10 jaar tot de dood leidt. Hoe eerder behandeling ingesteld wordt, des te groter de kans op succes. Bij een relatief late start van de therapie kan een deel van de ziekteverschijnselen irreversibel blijken te zijn.<sup>1</sup> Wanneer in de asymptomatische fase met de behandeling kan worden begonnen, zijn vrijwel alle patiënten klachtenvrij te houden. De behandeling moet het gehele leven worden voortgezet.

Indien de ziekte van Wilson begint met neurologische symptomen, zoals bij onze patiënte, is de diagnose in principe gemakkelijk te stellen. Voorwaarde hierbij is dat men wel aan de ziekte denkt. Dan kan men gericht onderzoek naar de aanwezigheid van de ring van Kayser-Fleischer verrichten. Deze gepigmenteerde ring in de cornea is een vrijwel obligaat verschijnsel bij patiënten met neurologische afwijkingen en bijna een bewijs voor de ziekte van Wilson. Ook kan men, zodra aan de diagnose wordt gedacht, door bepaling van de concentratie van ceruloplasmine in het bloed en die van koper in de 24-uursurine de ziekte gemakkelijk op het spoor komen. Wanneer men niet aan de ziekte van Wilson denkt, ontstaat er niet zelden vertraging bij de diagnostiek; deze kan variëren van 2 tot 30 jaar.<sup>14-16</sup> Waarschijnlijk zijn de diversiteit van het ziektebeeld en de geringe prevalentie hier debet aan. Daar een klinische diagnose veelal berust op herkenning, dat wil zeggen op de herinnering aan patiënten met wie men als clinicus eerder in de loopbaan geconfronteerd werd, is de kans om tot een juiste diagnose te komen kleiner naarmate een ziekte zeldzamer is.<sup>17</sup> Met behulp van MRI kan men bij patiënten met de ziekte van Wilson afwijkingen zien die de clinicus op het juiste spoor kunnen zetten.

Met dank aan dr.R.C.M.Hennekam, klinisch geneticus, en dr.R.H.J.Houwen, kinderarts, voor hun commentaar op het manuscript, en aan dr.J.K.Ploos van Amstel, moleculair bioloog, Klinisch Genetisch Centrum, Utrecht, voor het moleculaire onderzoek. De ontwikkeling van de moleculaire diagnostiek werd mede mogelijk gemaakt door de Nederlandse Lever Darm Stichting.

#### ABSTRACT

*Wilson's disease revealed by magnetic resonance imaging.* – In a 21-year-old woman with a smaller and sloppy handwriting, drooling especially when stooping, sporadic choking, clumsiness, and frequent stumbling, Wilson's disease was diagnosed. The medical history disclosed a short period of haemolytic anaemia with transient hepatic failure, and irregular menstruation periods with infertility. On examination there were no signs of liver or spleen enlargement. She was slow, had an expressionless face and mild dysarthria, and slight impairment of the coordination of the limbs. Magnetic resonance imaging of the brain showed bilateral hyperintensive lesions of the basal ganglia on

T<sub>2</sub>W images. Zinc therapy induced a good biochemical response and there was also some clinical improvement. Linkage analysis within the family identified one other asymptomatic homozygotically affected sister. A diagnostic delay occurs frequently due to relative unfamiliarity with this rare disease and due to its variable clinical expression.

#### LITERATUUR

- 1 Houwen RHJ, Hattum J van, Hoogenraad TU. Wilson disease. *Neth J Med* 1993;43:26-37.
- 2 Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:139-64.
- 3 Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes' disease gene. *Nat Genet* 1993;5:344-50.
- 4 Sternlieb I, Scheinberg IH. Wilson's disease. In: Wright R, editor. *Biliary disease; pathophysiology, diagnosis and management*. London: Saunders, 1985:949-61.
- 5 Sternlieb I, Giblin DR, Scheinberg IH. Wilson's disease. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement disorders 2*. London: Butterworths, 1987:288-302.
- 6 Dobyns WB, Goldstein NP, Gordon H. Clinical spectrum of Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Mayo Clin Proc* 1979;54:35-42.
- 7 Houwen RHJ. DNA based diagnosis of Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:112-3.
- 8 Braffman BH, Trojanowski JQ, Atlas SW. The aging brain and neurodegenerative disorders. In: Atlas SW, editor. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. New York: Raven Press, 1991:599-602.
- 9 Taccone A, Di Rocco M, Fondelli P, Cottafava F. Leigh disease: value of CT in presymptomatic patients and variability of the lesions with time. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:207-10.
- 10 Hoogenraad TU, Hamer CJA van den. Een hedendaags overzicht van de hepatolenticulaire degeneratie (ziekte van Wilson). *Ned Tijdschr Geneesk* 1980;124:1169-70.
- 11 Schouwink G. De hepato-cerebrale degeneratie (met een onderzoek naar de zinkstofwisseling) [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1961.
- 12 Cossack ZT. The efficacy of oral zinc therapy as an alternative to penicillamine for Wilson disease. *N Engl J Med* 1988;318:322-3.
- 13 Hoogenraad TU, Hattum J van, Hamer CJA van den. Management of Wilson's disease with zinc sulphate. *J Neurol Sci* 1987;77:137-46.
- 14 Chu NS. Clinical, CT and evoked potential manifestations in Wilson's disease with cerebral white matter involvement. *Clin Neurol Neurosurg* 1989;91:45-51.
- 15 Brugieres P, Combes C, Ricolfi F, Degos JD, Poirier J, Gaston A. Atypical MR presentation of Wilson disease: a possible consequence of paramagnetic effect of copper? *Neuroradiology* 1992;34:222-4.
- 16 Hoogenraad TU. Ontkoperen met zink. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129:529-32.
- 17 Snoek JW. Het denken van de neuroloog [proefschrift]. Groningen: Universiteit van Groningen, 1989.

Aanvaard op 10 juni 1994

#### Bladvulling

##### *Geloofsuiting?*

Te Olliergues wordt een geestelijke vervolgd, omdat hij, bij afwezigheid van den geneesheer, aan een pas gestorvene, of wellicht eclamptische vrouw de keizersnede verricht heeft, om het kind, dat overigens dood geboren is, nog te kunnen doopen. De geneesheer diende een aanklacht in.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1895;39II:1151.)