

moniae. Bij vijf van de zeven patiënten werd de behandeling met methotrexaat voortgezet. Het ziektebeloop was bij hen niet anders dan bij de twee wier medicatie onderbroken werd.

CLARYSSE e.a. (1969) menen dat de longaandoening van een allergisch type is, en op de methotrexaatbehandeling berust. Eveneens zijn longafwijkingen beschreven bij 38 van 93 patiënten die door de studiegroep B voor acute leukemie intermitterend met methotrexaat werden behandeld.

Hoewel het sluitende bewijs niet is geleverd, maken de negatieve resultaten van het zoeken naar een infectieus agens een samenhang met methotrexaat wel waarschijnlijk. Men moet bedacht zijn op deze complicatie, hoewel het staken van de medicatie niet noodzakelijk schijnt te zijn.

Literatuur: CLARYSSE, A. M., W. J. CATHEY, G. E. CARTWRIGHT en M. M. WINTROBE (1969) Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate. *J. Amer. med. Ass.* **209**, 1861.

P. A. VOÛTE Jr.

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

BUITENLANDSE STAGES IN DE NUCLEAIRE GENEESKUNDE

Voor academici die voor hun verdere vorming tot wetenschappelijk onderzoeker in de nucleaire geneeskunde („nuclear medicine”) enige tijd in een buitenlands laboratorium wensen door te brengen, bestaat de mogelijkheid, hiervoor financiële steun te ontvangen van het ministerie van Onderwijs en Wetenschappen. Van de kandidaten zal worden geëist, dat zij over voldoende kennis beschikken om dit verblijf vruchtbaar te doen zijn. Hierbij wordt gedacht aan het niveau van de opleiding in de technieken van de nucleaire geneeskunde, waarover eveneens een mededeling verschijnt (zie bl. 820). Eventuele gegadigden kunnen zich wenden tot de secretaris van de Commissie Nucleaire Geneeskunde, Dr. K. S. WIARDA, Postbus 5086, Den Haag.

INGEZONDEN

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

FLUORIDE-THERAPIE BIJ DE ZIEKTE VAN KAHLER EN OSTEOPOROSIS

Naar aanleiding van het gelijknamige referaat van DUDOK DE WIT (1970) waarin wordt ingegaan op de toediening van natrium-fluoride aan patiënten met de ziekte van Kahler alsmede aan patiënten met osteoporosis, onder noeming van de door COHEN e.m. gebruikte hoge doses van 150-600 mg daags, enige aanvullingen. COHEN e.m. hebben inderdaad deze extreem hoge doses gebruikt; alhoewel COHEN hier niet op in gaat, zijn deze doses toxisch; misselijkheid, braken, diarree en de secundaire gevolgen hiervan komen bij gebruik van doses van 100 mg daags voor. Volgens WALDBOTT (1963) kunnen klachten door toxische verschijnselen reeds voorkomen na toediening van 50 mg; in het algemeen liggen acuut toxische doses boven de 500 mg. Naast de gastro-intestinale verschijnselen bij een acute intoxicatie kunnen de volgende symptomen gezien worden: tonische en clonische convulsies, spierfibrillatie en carpopedale spasmen, paresis van spieren, hoofdpijn, koorts en verschijnselen van shock, cyanose, tachycardie, hypotensie en oppervlakkige ademhaling, in ernstige gevallen ook hypocalciëmie. Subcutane en gastro-intestinale bloedingen werden eveneens genoemd. Het beeld is merendeels beschreven bij accidentele

intoxicaties. Chronische intoxicatie, fluorosis, kan gepaard gaan met op de morbus Bechterew gelijkende veranderingen van de wervelkolom waarbij radiculitis werd beschreven (SINGH e.m. 1963; SAUERBRUNN e.m. 1965). In de literatuur werd door GEALL e.m. (1964) neuritis optica opgegeven.

Bij de patiënt met de ziekte van Kahler dient bij het vaststellen van de dosering rekening gehouden te worden met de nierfunctie die immers vaak gestoord is; natriumfluoride wordt voor circa 50 pct in de urine uitgescheiden (SINGH e.m. 1963; CALL e.m. 1965; SPENCER e.m. 1969).

Een gelijktijdig gebruik van calciumzouten en melk veroorzaakt ongetwijfeld een verminderde resorptie door de vorming van onoplosbare calciumzouten in de darm. CARBONE e.m. (1968) dienden lagere doses toe, variërend van 40-60 mg daags met overeenkomstige (gunstige) resultaten. Bij gebruik van doses van 10-60 mg vond ik zelf overeenkomstige röntgenologische veranderingen zoals beschreven door COHEN (1966), CARBONE e.m. (1968) en NEER e.m. (1966).

Ten aanzien van de invloed van natriumfluoride-toediening op het klinisch bekende beeld van osteoporosis is nog weinig bekend. Epidemiologische onderzoeken (LEONE e.m. 1955, 1960; ANSELL e.m. 1965; BERNSTEIN e.m. 1966) hebben aangetoond dat een hogere frequentie van osteoporosis voorkomt in die bevolkingsgroepen waar de fluoride-opname laag is, minder dan 0,5 ppm natriumfluoride in het drinkwater. Ten aanzien van de invloed op de calciumbalans zijn de meningen sterk verdeeld; ROSE (1965), HIGGINS e.m. (1965) en SPENCER e.m. (1969) vonden geen verschil, RICH e.m. (1965, 1969) en BERNSTEIN e.m. (1963) vonden positieve calciumbalansen.

Een verhoogd calciumgehalte van het apatite kristal zelf is uiteraard onmogelijk, wel wordt het fluoride-ion ingebouwd. Gegevens over toename van de totale hoeveelheid apatite in het bot ontbreken. Afzetting van calcium-fluorzouten in de matrix behoort tot de mogelijkheden. Een invloed op de parathyroïdfunctie werd in een dierexperiment bij de rat niet gevonden (RAISZ e.m. 1967).

Onder invloed van fluoride-toediening treden histologische veranderingen op in de botstructuur. De verandering van de röntgendiffractie toont een toename van de „perfectie” van het kristal (ZIPKIN e.m. 1962, EANES 1965); dit houdt niet zonder meer een fysiologische verbetering in, al ligt hier een mogelijkheid voor grotere weerstand tegen (pathologische) afbraak.

De rol van fluoride op botvorming en metabolisme is nog onvoldoende bekend om mogelijk toxisch hoge doses fluoride toe te passen bij osteoporosis. Er zijn aanwijzingen dat bij de behandeling van de ziekte van Kahler met natriumfluoride lagere doses dan door COHEN gebruikt evenzeer effectief zijn. In ieder geval dient met lage doses begonnen te worden en kan men de dosis opvoeren wanneer de patiënt het goed verdraagt.

Literatuur: ANSELL, B. en J. S. LAWRENCE (1965) *Ann. rheum. Dis.* **25**, 67. — BERNSTEIN, D. S., N. SADOWSKY, D. M. HEGSTED, C. D. GURI en F. J. STARE (1966) *J. Amer. med. Ass.* **198**, 499. — CALL, R. A., D. A. GREENWOOD, W. J. LECHEMINANT, J. L. SHUPE, H. M. NIELSEN, L. E. OLSON, R. E. LAMBORN, F. L. MANGELSON en R. V. DAVIS (1965) *Publ. Hlth Rep. (Wash.)* **80**, 529. — CARBONE, P. P., I. ZIPKIN, L. SOKOLOFF, P. FRAZIER, P. COOK en F. MULLIN. (1968) *Arch. intern. Med.* **121**, 130. — COHEN, P. (1966) *J. Amer. med. Ass.* **198**, 583. — DUDOK DE WIT, C. (1970) *Ned. T. Geneesk.* **114**, 472. — EANES, E. D. (1965) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **131**, 727. — GEALL, M. G. en L. J. BEILIN (1964) *Brit. med. J.* II, 355. — HIGGINS, B. A., J. R. MASSIM, R. ALEXANDER en A. HILB (1965) *Brit. med. J.* I, 1159. — LEONE,

N. C., C. A. STEVENSON, T. F. HILBISH en M. C. SOSMAN (1955) *Amer. J. Roentgenol.* **74**, 874. — LEONE, N. C., C. A. STEVENSON, B. BESSE, L. E. HAWES en TH. R. DAWBER (1960) *A.M.A. Arch. industr. Hlth* **21**, 326. — NEER, R. M., I. ZIPKIN, P. P. CARBONE en L. E. ROSENBERG (1966) *J. clin. Endocr.* **26**, 1059. — RAISZ, L. G. en D. R. TAVES (1967) *Calc. Tiss. Res.* **1**, 219. — ROSE, G. A. (1965) *Proc. roy. Soc. Med.* **58**, 436. — SAUERBRUN, B. J. R., CH. M. RYAN en J. F. SHAW (1965) *Ann. intern. Med.* **63**, 1074. — SINGH, A., S. S. JOLLY, B. C. BANSAL en C. C. MATHUR (1963) *Medicine (Baltimore)* **42**, 229. — SPENCER, H., I. LEWIN, J. FOWLER en J. SAMACHSON (1969) *Amer. J. clin. Nutr.* **22**, 381. — WALDBOTT, G. L. (1963) *Acta med. scand.* suppl. 5.

Leiden, 23 maart 1970

C. B. M. DALDERUP

THERAPEUTISCHE PROBLEMEN BIJ THALLIUM-VERGIFTIGING

Uit het artikel van KAMERBEEK e.a. (1970) werd duidelijk dat bij ernstige vormen van thalliumvergiftiging eigenlijk alleen symptomatische therapie kan worden toegepast. De versterkte uitscheiding van thallium in de urine met diëthyl-dithiocarbanaat leidde tot een herverdeling van thallium in de weefsels (na aanvankelijk sterke stijging van het thalliumgehalte in het bloed). De vraag rijst of het niet mogelijk is, dit gemobiliseerde thallium te verwijderen door middel van wisseltransfusie, welke transfusie zonedig enige malen kan worden herhaald in aansluiting aan herhaalde infusen met dithiocarb.

Natuurlijk is een wisseltransfusie een bijzonder grote ingreep. De gevolgen van een ernstige thalliumvergiftiging wettigen wellicht toch dierproeven met deze proefopstelling.

Literatuur: KAMERBEEK, H. H., A. N. P. VAN HEIJST, A. G. RAUWS en M. TEN HAM (1970) Therapeutische problemen bij thalliumvergiftiging. *Ned. T. Geneesk.* **114**, 457.

Vlaardingen, april 1970

B. H. WORMGOOR

De vraag, die collega WORMGOOR opwerpt kan als volgt worden beantwoord: Doordat het thallium-ion intracellulair wordt opgenomen, is de bloedspiegel ervan zeer laag. Zelfs na verveelvoudiging ten gevolge van infusie van dithiocarb stijgt ze niet voldoende om wisseltransfusie lonend te maken. De hoogste geregistreerde bloedspiegel tijdens dithiocarb-therapie bij één van onze patiënten was 0,4 mg/l. De ruim 2 mg thallium, op dat moment in de bloedbaan aanwezig, kunnen door wisseltransfusie slechts ten dele verwijderd worden. Bij een ernstige thalliumvergiftiging is de opgenomen dosis meestal meer dan 1000 mg. Het zal duidelijk zijn, dat wisseltransfusie onder dithiocarb-toediening niet voldoende effectief kan zijn. Om dezelfde reden is hemodialyse niet zinvol.

Intussen is een causale therapie wel mogelijk gebleken. Op grond van dierproeven elders verricht en op het R.I.V. herhaald en aangevuld, is de kleurstof Berlijns blauw, intraduodenaal toegediend, bij een aantal gevallen van thalliumvergiftiging toegepast. In experimenten met ratten bleek toediening van Berlijns blauw tot een significant snellere vermindering van de thalliumconcentratie in de hersenen te leiden, vergeleken met controledieren. Onze klinische ervaringen bij drie patiënten waren gunstig. Het Berlijns blauw wordt niet geresorbeerd. Bijwerkingen worden niet

waargenomen. Nadere evaluatie van deze therapie is echter noodzakelijk. Over de resultaten zal nader worden gepubliceerd.

Utrecht, 14 april 1970

H. H. KAMERBEEK
A. N. P. VAN HEIJST
A. G. RAUWS
M. TEN HAM

BERICHTEN BUITENLAND

Frankrijk

Dertien universiteiten in Parijs. — De regering in Frankrijk heeft beslist dat de te Parijs bestaande 143 academische onderwijsinrichtingen in 13 universiteiten zullen worden ingedeeld. De tien geneeskundige faculteiten worden in vijf van de derien ondergebracht. (*Dtsch. Ärztebl.*, 11 april bl. 1129.)

Griekenland

Kwartelvergiftiging op Lesbos. — In het *Journal of the American medical Association* (16 febr. bl. 1186) doet OUZOUNELLIS mededeling omtrent sterfgevallen onder de bewoners van Lesbos, die vlees van kwartels hadden genuttigd. Van 28 ziek geworden mensen bleven slechts 4 in leven. Na het nuttigen van het kwartelvlees ontwikkelt zich een myoglobinerisch syndroom, dat dikwijls letaal verloopt, in het bijzonder indien het iemand treft die oververmoeid is. De auteur veronderstelt dat de myoglobinerie door een bepaald bestanddeel van het kwartelvlees wordt teweeggebracht. Hij verwijst voorts naar een bericht in het Oude Testament (*Numeri*, hoofdstuk 11) omtrent een massale sterfte onder de hongerende, in de woestijn zwervende kinderen Israëls, die hadden geschransd van kwartels die de Heer door een wind naar hun leger had laten voeren. „Toen maakte zich het volk op, dien geheelen dag, en dien ganschen nacht, en den ganschen anderen dag, en verzamelden de kwakkelen.” Wegens de grote gulzigheid waarmee zij de kwartels verorberden, „sloeg de Heer het volk met een zeer groote plaag”, en er vielen vele doden. OUZOUNELLIS herkent in dit verhaal de combinatie van grote vermoeidheid en een vergiftig bestanddeel van het kwartelvlees, net zoals op Lesbos. Het zijn in beide gevallen vermoedelijk dezelfde soort kwartels geweest; ze verschijnen elke herfst boven Lesbos en trekken daarna verder over de Sinai-woestijn zuidwaarts.

Rhodesië

De geneeskundige faculteit. — De 169 studenten in de geneeskunde aan het University College of Rhodesia verkeren in een onzekere situatie. Het medisch college is sedert tien jaar geaffilieerd aan de universiteiten te Londen en te Birmingham. De Londense universiteit had met wederzijds goedvinden aangekondigd dat er na november 1972 geen Londense graden meer zullen worden toegekend aan Rhodesische studenten. Thans heeft de senaat van de universiteit van Birmingham na de invoering van de „colour bar” in Rhodesië besloten, de verbandingen met de universiteit aldaar te verbreken. Ook zullen twee leden van de Birmingham-universiteit die deel uitmaken van de raad van het University College of Rhodesia worden teruggeroepen. Bij de 169 medische studenten zijn 30 Afrikanen en 30 Aziaten. In Rhodesië zal men wel verplicht zijn, over te schakelen op de