

uiteraard open. Het heeft weinig zin dit te toetsen door bij patiënten met een plotseling perceptief gehoorverlies het bloed te onderzoeken op virusantistoffen. Men zou daarentegen behoefte hebben aan virologisch onderzoek van eventuele infecties die aan de doofheid zijn voorafgegaan.

Een etiologische benadering van dit vraagstuk zou een omvangrijk prospectief onderzoek vergen, dat uitgaat van virologisch vastgestelde infecties. Het bestaan van een samenhang tussen aldus vastgestelde virusinfecties en daaropvolgende otologische stoornissen zou moeten worden getoetst. Zolang aan dergelijke voorwaarden niet is voldaan en ook epidemiologische gegevens geen andere aanwijzingen verschaffen, blijft de plaats van virussen in de etiologie van „sudden deafness” onzeker.

## BRIEVEN AAN DE REDACTIE

### *Het „respiratory distress syndrome” (RDS) van de volwassene; paraquat-vergiftiging als model van het RDS*

De belangwekkende artikelen van VAN HAERINGEN e.a. (1974) en BLACKSTONE en BRUINING (1974) ten aanzien van de behandeling van het „respiratory distress syndrome” met behulp van PEEP (positive endexpiratory pressure), ook wel CPPB (continuous positive pressure breathing) genaamd, brengt ons tot een commentaar dat tevens tot aanvulling kan dienen bij de behandeling van dit syndroom.

Tijdens het Congres van de Association européenne des Centres de lutte contre les poisons te Ischia (Italië) van 2-5 mei 1974 brachten wij de toxische werking en de behandeling van vergiftiging met paraquat (1,1'-dimethyl 4,4'-dipyridylum) ter sprake. Deze goed in water oplosbare verbinding wordt vooral als 20% oplossing gebruikt als onkruidverdelgend en loofdovend agens (Gramoxone I.C.I.). Tijdens of na normale toepassing (spuiten) treden in het algemeen geen ernstige toxische verschijnselen op (CLARK e.a. 1966; SWAN 1968). Wel zijn een aantal geslaagde zelfmoordpogingen bekend en zijn vergiftigingen met dodelijke afloop voorgekomen doordat paraquat zich in een verkeerde verpakking bevond (bier- en limonadeflesjes). In de literatuur zijn sinds 1965 meer dan 40 dodelijk verlopende paraquat-vergiftigingen beschreven. In Nederland zijn in dezelfde periode 13 letale vergiftigingen na gebruik per os van meer dan 5 gram bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (Rijks Instituut voor de Volksgezondheid) gemeld. Eén van deze patiënten werd reeds eerder beschreven in dit tijdschrift door BRONKHORST e.a. (1968).

De geschatte letale dosis voor de mens ligt bij oraal gebruik tussen de 1 en 2 gram, hetgeen betekent dat beschadiging alveolaircel (type II)- en fibroblasten één slok Gramoxone 20% fataal kan zijn. Volgens li-

## LITERATUUR

- DISHOECK, H. A. E. VAN en TH. A. BIERMAN (1957) Sudden perceptive deafness and viral infection. *Ann. Otol. (St. Louis)* 66, 963.
- KIMURA, R. en H. B. PERLMAN (1958) Arterial obstruction of the labyrinth. Part I. Cochlear changes. *Ann. Otol. (St. Louis)* 67, 5.
- LINDSAY, J. R., D. G. CARRUTHERS, W. G. HEMENWAY en S. HARRISON (1953) Inner ear pathology following maternal rubella. *Ann. Otol. (St. Louis)* 62, 1201.
- LINDSAY, J. R. en W. G. HEMENWAY (1954) Inner ear pathology due to measles. *Ann. Otol. (St. Louis)* 63, 754.
- SCHUKNECHT, H. F., J. BENITEZ, J. BEEKHUIS, M. IGARASHI, G. SINGLETON en L. RUEDI (1962) The pathology of sudden deafness. *Laryngoscope (St. Louis)* 72, 1142.

December 1973

teratuurgegevens overleefde geen enkele patiënt een dosis van 4 gram of meer. Paraquat veroorzaakt een RDS dat tot op heden als irreversibel wordt beschouwd (MATTHEW e.a. 1968). Een kort durende fase, klinisch gekenmerkt door longoedeem en gepaard gaande met een arteriële zuurstofonderverzadiging kan, meestal na een latente periode (tot een week), gevolgd worden door een tweede stadium dat tot de dood voert. Uit elektronenmicroscopisch en biochemisch onderzoek is gebleken dat in het eerste stadium de alveolaire cellen (membraneuze = type I en granulaire pneumocyt = type II) worden aangetast en het dipalmityl-lecithinegehalte vermindert, hetgeen gepaard gaat met longoedeem en hyaline-membraanvorming (MANKTELOW 1967; FISHER en CLEMENTS 1969; ROBERTSON e.a. 1970). Onzes inziens zijn deze afwijkingen reversibel. Nadien kunnen na ernstige celbeschadiging alveolaircel (type II)- en fibroblastenwoekering volgen, met een in de meeste gevallen, ondanks alle therapeutische maatregelen, dodelijke afloop, na ernstige respiratoire insufficiëntie (MATTHEW e.a. 1968). Een identiek beeld wordt beschreven bij zuurstofvergiftiging (ADAMSON e.a. 1970; BROOKS 1971; COOKE e.a. 1973; KIMBROUGH en LINDER 1973) en het IRDS van neonati (ROBERTSON 1973).

Op de afdeling Reanimatie en Klinische Toxicologie van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht werden in de afgelopen twee jaar zes patiënten met een ernstige paraquat-vergiftiging behandeld. Wij konden de laatste drie patiënten met succes behandelen dank zij nieuwe inzichten. Bij onze behandeling baseerden wij ons op het gegeven dat de *herbicide* werking van paraquat, waarvoor aanwezigheid van chlorofyl en zuurstof is vereist (CALDERBANK e.a. 1968; CONNING

e.a. 1969; MEES 1960), berust op het „vrij radicaal” paraquat-ion. Dit ion ontstaat ten gevolge van reductie door chlorofyl in de photosynthese I van de plant. Het gereduceerde paraquat-ion veroorzaakt een aberratie van het elektronen-pad, waardoor de celademhaling wordt gestoord en het groene blad sterft. Waarschijnlijk gaat deze stoornis gepaard met de vorming van een overmaat van peroxiden die door het natuurlijk aanwezige beschermingsmechanisme tegen peroxide-verbindingen (katalase) heenbreken (BALDWIN e.a. 1968).

De toxische werking van het paraquat bij mens en dier, waarbij vooral de long na *oraal* gebruik het target-orgaan vormt, berust eveneens op het „radicaal” mechanisme (BROOKS 1971; FISHER e.a. 1973). Zeker is dat paraquat in de long eveneens overgaat in de radicale ion-vorm. De reden dat juist de long wordt beschadigd is van enige factoren afhankelijk: de long bevat de hoogste concentratie moleculaire zuurstof en bovendien bevindt zich in de alveoli surfactant, waarvan een fosfolipide-verbinding, het *dipalmityl lecithine*, de belangrijkste component vormt. Dit fosfolipide is zeer kwetsbaar en kan gemakkelijk worden afgebroken (lipide-peroxidatie). Ook de celwanden en organellen van de granulaire pneumocyten („lamellar bodies”) die verantwoordelijk zijn voor de surfactant-productie, worden aangetast (BROOKS 1971; VON DER HARDT en CARDESA 1971). De overeenkomst tussen de zogenaamde paraquat-long, de longafwijkingen van het IRDS bij neonati en de afwijkingen na zuurstofintoxicatie, zowel in het klinisch verloop als ook bij het histologisch, elektronenmicroscopisch en biochemisch onderzoek, heeft ertoe geleid het paraquat-dier-experiment te beschouwen als model voor het RDS (ADAMSON e.a. 1970; MODEE e.a. 1972; GACAD en MASSARO 1973; ROBERTSON 1973). Onder andere is uit het onderzoek gebleken dat de radicaliserende werking van paraquat wordt versterkt door behandeling met zuurstof (FISHER e.a. 1973). GERSCHMANN (1959) noemt de peroxidatie door radicale zuurstof-ionen het belangrijkste mechanisme bij zuurstofvergiftigingen. Zij wijst ook op overdoseringsveranderingen van de long na röntgen- en gammabestraling, die eveneens berusten op radicale ion-werking. Ook hierbij wordt een RDS waargenomen.

NASH e.a. (1967), MATTHEW e.a. (1968) en NIENHAUS en EHRENFELD (1971) waarschuwen voor behandeling met zuurstof bij paraquat-vergiftiging. De mening wint veld dat niet alleen toediening van „pure oxygen” gedurende 24 uur een RDS kan veroorzaken, maar dat ook andere met RDS gepaard gaande ziekten ongunstig worden beïnvloed door zuurstoftoediening langer dan 12-24 uur, zelfs in geringe concentraties.

Wij hebben onze drie patiënten die een paraquat-vergiftiging (doses tussen 7 en 20 g) hebben overleefd, in de eerste fase behandeld *zonder* zuurstoftoediening, sterker nog, voor zover mogelijk werd door middel van gedoseerde stikstof-insufflatie een alveolaire zuurstofspanning ver beneden de normale bereikt (ca. 13%

zuurstofconcentratie in de inademingslucht). Deze behandeling werd voortgezet zelfs bij reeds verlaagde  $P_{aO_2}$ . Gestreefd werd naar een arteriële zuurstofspanning tussen 50 en 70 mm kwik. In twee gevallen konden wij deze zuurstofspanning alleen bereiken met behulp van CPPB (10 cm  $H_2O$ ), zonder enige extra-zuurstoftoediening (DOUZE e.a. 1974).

Over de mogelijkheid dat bij een RDS van onbekende oorsprong een paraquat-vergiftiging als oorzaak over het hoofd kan worden gezien, zal binnenkort door ons worden bericht (DOUZE e.a. in voorbereiding).

#### LITERATUUR

- ADAMSON, I. Y., D. H. BOWDEN en J. P. WYATT (1970) Oxygen poisoning in mice. Ultrastructural and surfactant studies during exposure and recovery. *Arch. Path.* 90, 463.
- BALDWIN, B. C., A. D. DODGE en N. HARRIS (1968) Paraquat poisoning. *Proc. Br. Weed Control Conf.* 9, 639.
- BLACKSTONE, E. en H. A. BRUINING (1974) Beademing met positieve eind-expiratoire druk bij drenkelingen. *Ned. T. Geneesk.* 118, 754.
- BRONKHORST, F. B., J. M. VAN DAAL en H. D. TON (1968) Dodelijk verlopende intoxicatie door paraquat. *Ned. T. Geneesk.* 112, 310.
- BROOKS, R. E. (1971) Ultrastructure of lung lesions produced by ingested chemicals. I. Effect of the herbicide paraquat on mouse lung. *Lab. Invest.* 25, 536.
- CALDERBANK, A., R. H. MCKENNA, M. A. STEVENS en J. K. WALLEY (1968) Grazing trials on paraquat-treated pasture. *J. Sci. Food Agric.* 19, 246.
- CLARK, D. G., T. F. MCELLIGOTT en E. W. HURST (1966) The toxicity of paraquat. *Brit. J. industr. Med.* 23, 126.
- CONNING, D. M., K. FLETCHER en A. A. B. SWAN (1969) Paraquat and related bipyridyls. *Brit. med. Bull.* 25, 245.
- COOKE, N. J., D. C. FLENLEY en H. MATTHEW (1973) Paraquat poisoning. *Quart. J. Med. New Series XLII*, 168, 683.
- DOUZE, J. M. C., A. VAN DIJK, J. S. F. GIMBRÈRE, A. N. P. VAN HEIJST, R. MAES en A. G. RAUWS (1974) Intensive therapy after paraquat intoxication. *Intensivemedizin* (ter perse).
- DOUZE, J. M. C., J. S. F. GIMBRÈRE en A. N. P. VAN HEIJST *Ned. T. Geneesk.* (in voorbereiding).
- FISHER, H. K. en J. A. CLEMENTS (1969) Effects of the herbicide paraquat on mechanical properties of rat lungs. *Fed. Proc.* 28, 525.
- FISHER, H. K., J. A. CLEMENTS en R. R. WRIGHT (1973) Enhancement of oxygen toxicity by the herbicide paraquat. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 107, 246.
- GACAD, G. en D. MASSARO (1973) Hyperoxia, influence on lung mechanics and protein synthesis. *J. clin. Invest.* 52, 559.
- GERSCHMANN, R. (1959) Oxygen effects in biological systems. In: *Proc. int. Congr. Physiol. Sci.* (21st, Buenos Aires), 222.
- HAERINGEN, J. R. VAN, E. J. BLOKZIJL, R. LE COULTRE, W. VAN DIJL, J. W. KLEINE en H. J. SLUITER (1974) Het „respiratory distress syndrome” van de volwassene: een reactiepatroon van de long op schadelijke invloeden van zeer uiteenlopende aard. *Ned. T. Geneesk.* 118, 748.
- HARDT, H. VON DER en A. CARDESA (1971) Die histopatho-

- logischen Frühveränderungen nach Paraquat Intoxication. *Klin. Wschr.* 49, 544.
- KIMBROUGH, R. D. en R. E. LINDER (1973) The ultra-structure of the paraquat lung lesion in the rat. *Env. Res.* 6, 265.
- MANKTELOW, B. W. (1967) The loss of pulmonary surfactant in paraquat poisoning. *Brit. J. exp. Path.* 48, 366.
- MATTHEW, H., A. LOGAN, M. F. A. WOODRUFF en B. HEARD (1968) Paraquat poisoning — Lung transplantation. *Brit. med. J.* III, 759.
- MEES, G. C. (1960) Experiments on the herbicidal action of 1,1'-ethylene-2,2'-dipyridylium dibromide. *Ann. appl. Biol.* 48, 601.
- MODEE, J., B. I. IVEMARK en B. ROBERTSON (1972) Ultra-structure of the alveolar wall in experimental paraquat poisoning. *Acta path. microbiol. scand.* Sect. A 80, 54.
- NASH, G., J. B. BLENNERHASSETT en H. PONTOPPIDAN (1967) Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *New Engl. J. Med.* 276, 368.
- NIENHAUS, H. en M. EHRENFELD (1971) Zur Pathogenese der Lungenerkrankung durch Paraquat. *Beitr. path. Bd.* 142, 244.
- ROBERTSON, B. (1973) Paraquat poisoning as an experimental model of the idiopathic respiratory distress syndrome. *Bull. physio-path. Resp.* 9, 1433.
- ROBERTSON, B., G. ENHÖRNING, B. I. IVEMARK, E. MALMQUIST en J. MODEE (1970) Paraquat-induced derangement of pulmonary surfactant in the rat. *Acta paediat. (Uppsala)* 59, suppl. 206, 37.
- SWAN, A. A. B. (1968) Ocular damage due to paraquat and diquat. *Brit. med. J.* III, 187.

Bilthoven, mei 1974  
Nationaal Vergiftigingen  
Informatie Centrum RIV

J. M. C. DOUZE  
A. N. P. VAN HEIJST  
S. A. PIKAAR

## ARTS EN SAMENLEVING

### Bespreking

*Medische aansprakelijkheid.* Het actieve bestuur van de Vereniging voor Gezondheidsrecht heeft de voordrachten en het pre-advies, te zamen met een uittreksel uit de discussies op de in het jaar 1973 gehouden jaarvergadering, in de serie „Medisch Recht” het licht doen zien. Hij die zich voor aansprakelijkheidsvragen interesseert, zal met name het pre-advies van SLUYTERS (1974) niet ongelezen mogen laten.

Vooreerst moge worden vastgesteld dat bij lezing opvalt dat in ons land de aansprakelijkstelling van de medicus — gelukkig zou ik willen zeggen — in genen dele de omvang heeft aangenomen die in de Verenigde Staten de arts bij de uitoefening van hun praktijk bij voortdurende bedreigt. Wel stelt SLUYTERS dat het niet zo moet zijn dat door een te sterke bescherming door de medische stand van de collega die waarlijk fout is geweest, diens schuld niet uit de doeken kan worden gedaan. Naar mijn mening — en ook SLUYTERS wijst daarop — mag bij de beoordeling van deze vragen echter niet uit het oog worden verloren dat het zeker niet gewenst is dat de arts bij de uitoefening van zijn beroep voortdurend met het risico van een procedure rekening moet houden, waardoor handelingen die voor de patiënten de meest aanbevelenswaardige zijn, achterwege worden gelaten omdat zij tot aansprakelijkheid kunnen leiden. Trouwens — zoals Prof. MEYERS in 1932 in een mededeling aan de Koninklijke Akademie van Wetenschappen niet zonder humor zei — wie een verreikende aansprakelijkheid voor beroepsfouten bepleit en daarmee meent op te moeten komen voor het goed recht der door ondeskundige medici mishandelde burgers, beginne deze aansprakelijkheid toe te passen op hen die in deze de grootste verantwoordelijkheid treft. Dat zijn de examinatoren die de kunstfout hebben begaan om aan minder bekwamen diploma's uit te reiken zonder welke dezen niet in staat waren geweest schade aan te richten.

SLUYTERS geeft eerst enige cijfers over de omvang van de aansprakelijkstellingen. De enorme toeneming daarvan in de Verenigde Staten blijkt hieruit dat dáár het aantal claims van 1930 tot 1940 vertienvoudigd is, dat tussen 1940 en 1950 wederom dezelfde vertienvoudiging plaatsvond en dat één

op de zes arts met een „malpractice claim” wordt geconfronteerd. Ook de toegewezen bedragen worden steeds hoger. De schrijver deelt mede dat de schade in tal van gevallen niet meer door de sterk verhoogde premies kan worden opgebracht.

Belangrijk zijn SLUYTERS' beschouwingen over de aansprakelijkheid van de arts voor de fouten van assistenten, co-assistenten en andere werknemers. Het actuele vraagstuk hoever de aansprakelijkheid van de operateur gaat wanneer door één der bij de operatie betrokken assistenten of verpleegsters, als medewerkend in een medisch team, een fout is gemaakt, wordt onder het oog gezien. De Hoge Raad heeft terzake arrest gewezen op 31 mei 1968, *Nederlandse Jurisprudentie* 1968, bl. 323. De gedagvaarde hoogleraar werd voor een door een niet in zijn dienst zijnde verpleegster gemaakte fout niet verantwoordelijk geacht. SLUYTERS concludeert hierover als volgt:

„De wezenlijke moeilijkheden voor een patiënt die wordt geconfronteerd met een medisch team zijn, naar mijn mening, niet specifiek voor de medische-team-situatie, maar zijn van meer algemene aard: hoe bewijs ik dat (binnen een ziekenhuisorganisatie) beroepsfouten zijn gemaakt, en wie moet ik daarvoor aanspreken? Deze moeilijkheden kan men verlichten door de bewijspositie van de patiënt te versterken en door een centrale actie tegen het ziekenhuis toe te staan.”

Niet minder belangrijk is de vraag in hoeverre het beroepsgeheim hierbij een rol speelt in die zin dat het voor de patiënt wel zeer moeilijk is, bij een beroep daarop door artsen, tot het bewijs van zijn stellingen te komen. In de meeste Amerikaanse staten bestaan wetten die de medicus een verschoningsrecht geven zodat hij in beginsel zwijgen mag als hij tot het geven van een verklaring als getuige geroepen wordt. SLUYTERS deelt mede dat in de meeste van die wetten de bepaling is opgenomen dat het verschoningsrecht niet geldt in „malpractice” procedures. De arts is dan verplicht te getuigen als de patiënt hem dat toestaat.

Aanzienlijk korter dan SLUYTERS' voordracht is die van de arts HAUSMANN. De laatste heeft als patholoog-anatoom jarenlange ervaringen in de Verenigde Staten opgedaan. Vooral belangwekkend zijn zijn beschouwingen over de oorzaken van wat hij de malpractice „boom” noemt.