

beïnvloed. Bij patiënten met T-drains in de galwegen wordt het percentage van een orale digoxine-dosis dat in de gal wordt teruggevonden resp. opgegeven als 6 (DOHERTY e.a. 1970), 8,8 (KLOTZ en ANTONIN 1977) en 19 (CARRUTHERS en DUJOVNE 1978). Een belangrijk argument tegen het bestaan van een klinisch relevante enterohepatische recirculatie van digoxine is het ontbreken van enige invloed van colestyramine per os op de eliminatiekinetiek van een intraveneuze dosis digoxine (KLOTZ en ANTONIN 1977). Slechts CALDWELL en KLINE (1976) claimden een belangrijke rol voor de extrarenale eliminatie van digoxine op grond van metingen van de totale radioactiviteit in de darm na een intraveneuze injectie van getritieerde digoxine. De akten zijn dus niet gesloten, doch een klinisch belangrijke rol lijkt de uitscheiding met de gal niet te spelen.

Het artikel van DOERING (1979) gaf in de correspondentierubriek van de *New England Journal of Medicine* aanleiding tot een speculatieve brief (HOLFORD 1980), waarin gezegd werd op de mogelijkheid dat kinidine ook de extrarenale klaring van digoxine zou kunnen beïnvloeden. De door HOOYMANS (1980) en ook door SCHENCK-GUSTAFSSON en DAHLQVIST (1981) toegepaste methode ter berekening van de extrarenale klaring gaat echter uit van een aantal onbewezen veronderstellingen, die het mogelijk zouden moeten maken om twee ongelijksoortige begrippen van elkaar af te trekken. In deze publikaties wordt de extrarenale klaring n.l. gedefinieerd als het verschil tussen de totale lichaamsklaring (d.w.z. het produkt van de eliminatieconstante en het verdelingsvolume, $K_e \times V_d$) en de renale klaring, berekend volgens de bekende formule van Van Slyke. Zelfs HAGER e.a. (1979), die beide klaringswaarden berekenden, hebben deze aftrekmanoeuvre niet toegepast; bij hun patiënten blijkt duidelijk dat de voornaamste determinant van de verandering van de totale lichaamsklaring van digoxine door kinidine (-36,4%) de daling van het verdelingsvolume (-32,4%) is. Het overblijvende verschil kan geheel verklaard worden door de daling van de renale klaring met 29%. Corrigeert men bovendien de gegevens van Hooymans in de formule van Van Slyke voor de 25%-eiwitbinding van digoxine (alleen een niet aan eiwit gebonden pharmacoon kan renaal worden geklaard), dan blijkt de gemiddelde waarde voor de extrarenale klaring van digoxine te dalen tot 15,2 ml/min./1,73 m² (=11% van de totale klaring), een getal dat veel meer in overeenstemming is met de waarden, zoals die in de hierboven vermelde literatuur worden opgegeven. Dat men met deze aftrekmethode een te grote foutenbron introduceert, blijkt bijv. uit de waarneming dat bij 2 van de 11 patiënten die alleen met digoxine werden behandeld, en bij 3 van de 11 patiënten die de combinatie kregen, een *negatieve* waarde voor de extrarenale klaring werd gevonden tot zelfs -18 ml/min./1,73 m².

De door Hooymans toegepaste correctie op het lichaamsoppervlak – in principe overbodig voor de berekening van de klaringsgegevens van een pharmacoon dat zich verdeelt over een fictief volume dat overeenkomt met de „lean body mass” (SCHENCK-GUSTAFSSON e.a. 1981) – blijkt niet van enige invloed op de uitkomsten te zijn geweest: ook zonder deze correctie bedraagt de verhouding van de renale tot de extrarenale klaring 9:1.

Als aanvulling op mijn commentaar is het wellicht nog van belang om te vermelden dat een soortgelijke interactie met digoxine inmiddels beschreven werd met de Ca²⁺-antagonist verapamil (PEDERSEN e.a. 1981) en met het antiarrhythmicum amiodarone (MOYSEY e.a. 1981), doch niet bij combinatie van digoxine met disopyramide, procainamide en mexilitine (DOERING 1979; LEAHEY e.a. 1980; MANOLAS e.a. 1980).

Literatuur: CALDWELL, J. H. en C. T. KLINE (1976) *Clin. Pharmacol. Therap.* 19, 410. – CARRUTHERS, S. G. en C. A. DUJOVNE (1978) *J. Amer. med. Ass.* 240, 2756. – DOERING, W. (1979) *New Engl. J. Med.* 301, 400. – DOHERTY, J. E., W. J. FLANIGAN, M. L. MURPHY e.a. (1970) *Circulation* 42, 867. – HOLFORD, N. H. G. (1980) *New Engl. J. Med.* 302, 864. – HOOYMANS, P. M. (1980) *Bijdrage tot de kennis van de klinische farmacokinetiek van digoxine en digitoxine*. Proefschrift Amsterdam. – KLOTZ, U. en K. H. ANTONIN (1977) *Int. J. Clin. Pharmacol.* 15, 332. – LEAHEY, E. B., J. A. REIFFEL, E.-G. V. GIARDINA e.a. (1980) *Ann. intern. Med.* 92, 605. – MANOLAS, E. G., D. HUNT en G. SLOMAN (1980) *Aust. N. Z. J. Med.* 10, 426. – MOYSEY, J. O., N. S. V. JAGGARAO, E. N. GRUNDY e.a. (1981) *Brit. med. J.* 1, 272. – OFFERHAUS, L. (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 1576. – PEDERSEN, K. E., A. DORPH-PEDERSEN, S. HVIDT e.a. (1981) *Clin. Pharmacol. Therap.* 30, 311. – SCHENCK-GUSTAFSSON, K. en R. DAHLQVIST (1981) *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 11, 181. – SCHENCK-GUSTAFSSON, K., T. JOGESTRAND, R. NORLANDER e.a. (1981) *New Engl. J. Med.* 305, 209.

Amsterdam, oktober 1981

L. OFFERHAUS

Röntgenonderzoek van brughoektumoren

In hun klinische les noemen PEETERS en VERBEETEN (1981) de uitvoering van de meatocisternografie met een oliehoudend contrastmiddel (pantopaque, duroliopaque) een kunstfout. Aangezien zulk onderzoek in ons Instituut onder mijn supervisie plaatsheeft en een dergelijke uitspraak medische en juridische implicaties moet hebben, voel ik mij genoodzaakt daarop te reageren.

PEETERS c.s. refereert aan een artikel uit 1980 van KRICHEFF, waaruit blijkt, dat een vergelijkend onderzoek is uitgevoerd bij patiënten met verdenking op een acusticusneurinoom tussen de meatocisternografie met een oliehoudend contrastmiddel en CT-cisternografie met lucht. De auteur geeft aan de laatste techniek de voorkeur, hetgeen kennelijk Peeters c.s. tot zijn uitspraak drijft.

De omvang van de onderzochte groep is beperkt en bestaat uit 17 patiënten van wie er 4 een operatief bevestigd acusticusneurinoom hadden. Uit de beschrijving van Kricheff blijkt, dat al deze 4 tumoren vanuit de porus acusticus internus in de brughoekcisterne promineerden.

Dat tumoren van deze omvang en uitbreiding met de lucht-CT-cisternografie gevonden werden, hoeft geen verbazing te wekken. De problemen van de radiologische diagnostiek liggen echter niet bij de detectie van deze relatief grote tumoren doch bij die welke zich beperken tot het deel van de gehoorzenuw dat in de meatus acusticus zelf ligt en niet tot in de brughoek reikt. Over de betrouwbaarheid van de lucht-CT-cisternografie met betrekking tot juist deze tumoren kon geen onderzoek worden gedaan, daar patiënten met zulke kleine tumoren in de onderzochte serie niet voorkomen. In zijn conclusie zegt Kricheff hierover dat die betrouwbaarheid nog zal moeten blijken uit meer vergelijkend onderzoek met de twee methoden, juist bij patiënten die deze kleine intrameatale tumoren hebben.

De kans dat zulke patiënten voorkomen wordt steeds groter sinds KNO-artsen erop gebrand zijn ze te vinden daar deze dan nog middels relatief kleine, nog maar kort geleden ontwikkelde operatieve ingrepen te verwijderen zijn. In deze situatie met gegevens van één enkele publikatie over vergelijkend onderzoek van de twee methoden, van recente datum, over een beperkt aantal patiënten, waarbij de auteur

ten aanzien van het belangrijkste diagnostische probleem een aantal slagen om de arm houdt is het naar mijn mening inacceptabel collegae van een kunstfout te beschuldigen die niet onmiddellijk de gangbare technieken overboord zetten en de nieuwe binnen halen.

Het standpunt van Kricheff is verstandiger; hij propageert meer vergelijkend onderzoek juist bij patiënten met kleine intrameatale tumoren. Daarmee zijn wij in ons Instituut dan ook reeds enige tijd bezig; ons materiaal is nog te beperkt om tot uitspraken te komen.

Een enkel belangrijk punt in dit verband moet echter naar voren gebracht worden. Bij een van de eerste patiënten die wij met lucht-CT-cisternografie én met de conventionele meatocisternografie met olie onderzochten, ontstond een vals-positief beeld van een intrameatale tumor in de lucht-CT-cisternografie, hetgeen met de andere techniek kon worden aangetoond en zo kon de tumor worden uitgesloten!

Nog een zijdelingse opmerking met betrekking tot het optreden van arachnitis optica als complicatie van het gebruik van oliehoudende contrastmiddelen. Deze kan optreden als tijdens de meatocisternografie oliehoudend contrast supratentorieel raakt en niet meer teruggeschud kan worden naar caudaal. Dit treedt op bij zeer grote tumoren in de brughoek of bij gebruik van grote hoeveelheden contrast. De grote brughoek tumor wordt echter zelden met deze techniek onderzocht daar de gewone CT-scan met intraveneus toegediend contrast in het algemeen positief is. Grote hoeveelheden oliehoudend contrast worden in Europa niet gebruikt; wij gebruiken 2 ml. In de Amerikaanse literatuur worden echter hoeveelheden van 10-20 ml aanbevolen. Blindheid, eventueel als gevolg van arachnitis optica, komt bij onze patiënten niet voor.

Literatuur: KRICHEFF, I. I., R. S. PINTO, R. T. BERGERON e.a. (1980) *Amer. J. Neuroradiol.* 1, 57. – PEETERS, F. L. M. en B. W. J. M. VERBEETEN (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 1553.

Nijmegen, oktober 1981

H. O. M. THIJSSSEN

Wij zijn het geheel met collega Thijssen eens wanneer hij stelt dat men collegae, die niet onmiddellijk de gangbare technieken overboord zetten en de nieuwe binnen halen, niet om die reden van een kunstfout behoort de beschuldigen. Er is echter een tijdstip waarop gangbare technieken

ingewisseld dienen te worden voor nieuwe en dat tijdstip hangt af van de kwaliteit en de risico's van zowel de oude als de nieuwe technieken.

In het onderhavige geval bestaat er in de literatuur geen verschil van mening omtrent het risico van de oude techniek, namelijk het risico van arachnitis bij de intrathecale toepassing van oliehoudende contrastmiddelen, noch over het feit dat de nieuwe techniek – luchtcisternografie met computertomografie – bijna geen risico biedt.

Collega Thijssen wekt de indruk dat onze afwijzing van het gebruik van oliehoudende contrastmiddelen voor cisternografie alleen steunt op de ene door ons aangehaalde publikatie van KRICHEFF en medewerkers (1980). Wellicht hadden wij dit misverstand kunnen voorkomen door ook de publikaties te vermelden van HUETE en CORRALES (1979), SORTLAND (1979), BENTSON e.a. (1980), MANELFE (1980), PENLEY en PRIBRAM (1980), WENDE (1980) en LEE e.a. (1981). In al deze publikaties komt computercisternografie met gas naar voren als een betrouwbare methode voor het aantonen van intra-caliculaire acusticusneurinomen. Wij kunnen in de toelichting van collega Thijssen dan ook geen reden zien ons standpunt te wijzigen, dat de toepassing van cisternografie door middel van oliehoudende contrastmiddelen afgewezen dient te worden ten eerste wegens het risico van arachnitis en ten tweede wegens het feit dat door de contrastmiddelresten in de cisternale ruimte computertomografisch onderzoek in de toekomst ernstig bemoeilijkt wordt, zoals wij in de beschrijving van onze patiënte aantoonen. Het lijkt ons dan ook niet juist om bij de huidige stand van zaken nog een vergelijkend onderzoek voort te zetten waarbij een oliehoudend contrastmiddel intra-thecaal wordt toegediend.

Literatuur: BENTSON, J. R., A. A. MANCUSO, J. WINTER e.a. (1980) *Radiology* 136, 777. – HUETE, J. en M. CORRALES (1979) *J. Neuroradiol.* 6, 335. – KRICHEFF, I. J., R. S. PINTO, R. T. BERGERON e.a. (1980) *Amer. J. Neuroradiol.* 1, 57. – LEE, S. H., E. LEWIS, J. H. MONTROYA e.a. (1981) *Amer. J. Neuroradiol.* 2, 105. – MANELFE, C. (1980) *Ann. Radiol.* 23, 47. – PENLEY, M. W. en H. F. W. PRIBRAM (1980) *J. Comput. Assist. Tomogr.* 4, 704. – SORTLAND, O. (1979) *Neuroradiol.* 18, 19. – WENDE, S. (1980) *Fortschr. Röntgenstr.* 132, 666.

Amsterdam, november 1981

F. L. M. PEETERS
W. W. J. M. VERBEETEN

BERICHTEN

Buitenland

VERENIGDE STATEN

De dwerggroei van de pygmeëen. – De pygmeëen tonen de fysieke kenmerken van de hypofysaire dwergen; ook biochemisch hebben zij kenmerken gemeen. Zo reageren zij na intraveneuze toediening van insuline met een sterke en langdurige hypoglykemie en met een geringe secretie van insuline na toediening van glucose en arginine. Toch hebben de pygmeëen géén tekort aan het door de hypofyse gevormde groeihormoon, zoals bij de hypofysaire dwergen wordt gevonden. Het is gebleken dat dit groeihormoon voornamelijk werkt door de inductie van een aantal peptiden, somatidinen genaamd, die voor het grootste deel door de lever zouden worden gevormd. Tot deze peptiden behoren de „insulin-like growth factors” IGF I en II. De IGF

komen in chemische structuur overeen met de pro-insuline en hebben een insuline-achtige werking; ze worden echter niet door tegen insuline gerichte antisera geblokkeerd. Men heeft verondersteld dat bij pygmeëen een stoornis zou bestaan in de receptoren voor deze groeistoffen. MERIMEE e.a. (*New Engl. J. Med.* (1981) 305, 965) hebben met behulp van radio-immuno-assays de groeifactoren IGF I en II bepaald bij 11 pygmeëen uit de Centraal Afrikaanse Republiek en in de V.S. bij 12 hypofysaire dwergen en 31 controlepersonen. Bij de pygmeëen vonden zij alléén een sterk tekort aan IGF I en een vrijwel normaal IGF II-gehalte van het bloed. De hypofysaire dwergen hadden een duidelijk tekort aan beide groeifactoren. De onderzoekers verwerpen de theorie van de receptorenstoornis en nemen aan dat het ontbreken van IGF I, die zij als de belangrijkste groeifactor beschouwen, de oorzaak is van de dwerggroei bij de pygmeëen. Zij constateren dat de groeifactor IGF II,