

studie van dit belangrijke onderwerp. Fernandes gaat er vanuit dat in de hersenen en de spieren het lactaat het eindproduct is van de glycolyse als in deze organen een onvolledige, een anaërobe stofwisseling ontstaat. Anaërobe stofwisseling in de hersenen lijkt een te stoutmoedige uitspraak om die zonder nadere adstructie te gebruiken. Laat ons een alternatief mechanisme beschouwen voor de vorming van lactaat en dan nagaan wat de implicaties daarvan zouden zijn op een vermoed (of gewenst) lactaat-verbruik door een orgaan.

De intracellulaire degradatie van glucose tot pyruvaat, die plaatsvindt in het cytoplasma, behoeft een constante regeneratie van het bij de glycolyse verbruikte NAD^+ . Daar de mitochondriële membraan relatief ondoorgankelijk is voor de verschillende vormen van het NAD (LEHNINGER 1981; CHANCE en WILLIAMS 1955) kan zelfs bij een goede O_2 -voorziening, de intramitochondriële oxydatie van NADH.H^+ niet het NAD^+ in het cytoplasma op peil houden.

In een aantal weefsels en met name in de lever, wordt dit probleem opgelost door een tweetal enzymen die aan weerszijden van de mitochondriële membraan gelegen, een waterstoftransport over deze membraan verzorgen (ZEBE e.a. 1959; SACKTOR en DICK 1960; BOXER en DEVLIN 1961). Hierbij diffundeert het in het cytoplasma gevormde α -glycerofosfaat naar binnen en wordt daar door het α -glycerofosfaat-oxydase omgezet tot dihydroxyacetonfosfaat. Dit laatste diffundeert weer naar het cytoplasma en fungeert daar als substraat voor het α -glycerofosfaatdehydrogenase dat uit het dihydroxyacetonfosfaat het α -glycerofosfaat vormt bij een gelijktijdige oxydatie van NADH.H^+ tot NAD^+ . Op deze manier kan het NAD^+ ter beschikking blijven van de glycolyse.

Maar in vele andere organen is het cytoplasmatische enzym α -glycerofosfaatdehydrogenase niet aanwezig. Genoemd kunnen worden de spieren, de hersenen en ook de placenta. Als gevolg daarvan wordt voor de regeneratie van het NAD^+ een andere weg gevolgd en wordt pyruvaat door het lactaatdehydrogenase omgezet in lactaat bij gelijktijdige regeneratie van NAD^+ . Hieruit volgt dat in cellen en organen waarin het α -glycerofosfaatdehydrogenase niet of onvoldoende voorkomt, het lactaat het obligate eindproduct is van de glycolyse. Derhalve kunnen zulke cellen of organen het lactaat niet benutten, tenzij er een alternatief mechanisme voor de regeneratie van het NAD^+ ter beschikking staat.

In experimenten met geperfundeerde placentae en door onderzoek van gefractioneerde centrifugaten van placenta-homogenaten hebben wij voor dit orgaan het hierboven beschreven mechanisme voor de vorming van lactaat zeer waarschijnlijk gemaakt (DIJKHUIZEN 1979; DIJKHUIZEN e.a. 1982). Voor de lever van de rat geldt (HOMMES en WILMINK 1968; HOMMES en RICHTERS 1969) dat tegen het einde van de foetale periode het glycerofosfaatdehydrogenase in het cytoplasma zodanig tot ontwikkeling is gekomen dat dan van een volledige benutting van glucose en ook van lactaat sprake kan zijn. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat in hersenweefsel, waarin het enzym niet of nauwelijks aanwezig is, de glycolyse slechts weinig energie-opbrengst heeft omdat lactaat het eindproduct is. Indien dit zo is, moet de grote bulk van de energie voortkomen uit de afbraak en verbranding van niet-koolhydraten. En de rol daarvan wordt in het artikel van prof. Fernandes uitvoerig uiteengezet. Het mechanisme waardoor een laag glucosegehalte in het bloed gepaard kan gaan met een dysfunctie van de hersenen kan pas duidelijk worden als meer bekend is over de adaptatie van de niet-koolhydraat-afbraak. Gesteld mag

echter worden dat een „cerebrale benutting van lactaat” noch in gedachten noch in cerebro kan plaatsvinden.

Literatuur: BOXER, G. E. en T. M. DEVLIN (1961) *Science* 134, 1495. – CHANCE, B. en G. R. WILLIAMS (1955) *Nature* 175, 1120. – DIJKHUIZEN, G. H. (1979) *Lactic acid and delivery*. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam. – DIJKHUIZEN, G. H., H. VAN KESSEL, C. VAN ARKEL e.a. (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 358. – FERNANDES, J. (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 288. – HOMMES, F. A. en C. W. WILMINK (1968) *Biol. Neonat.* 12, 181. – HOMMES, F. A. en A. R. RICHTERS (1969) *Biol. Neonat.* 14, 359. – LEHNINGER, A. L. (1951) *J. biol. Chem.* 190, 345. – SACKTOR, B. en A. DICK (1960) *Cancer Res.* 20, 1408. – ZEBE, E., A. DELBRÜCK en Th. BÜCHER (1959) *Biochem. Z.* 331, 254.

Amsterdam, maart 1982

G. H. DIJKHUIZEN
H. VAN KESSEL

Door OWEN e.a. (1974) en door KRAUS e.a. (1974) is aannemelijk gemaakt, dat hersenen glucose vrijwel volledig verbranden tot CO_2 en H_2O , daar de produktie van pyruvaat en lactaat onder normale omstandigheden gering is. Dit betekent, dat het overgrote deel van het cytoplasmatisch gevormde NADH via de mitochondriële ademhalingsketen met behulp van O_2 moet worden geoxydeerd. Inderdaad is het enzym α -glycerofosfaatdehydrogenase hiervoor in de hersenen niet beschikbaar, maar dit betekent niet dat oxydatieve regeneratie van NAD in hersenweefsel onmogelijk is. Een van de belangrijkste cycli die het transport regelt van reductie-equivalenten over de mitochondriële binnenmembraan is de malaat-aspartaatcyclus (BORST 1963). De werking van deze cyclus vereist de aanwezigheid van malaatdehydrogenase en glutamaat-oxalo-acetaattransaminase. Deze beide enzymen zijn zowel in de lever als in de hersenen zeer actief. Het lijkt waarschijnlijk, dat de malaat-aspartaatcyclus een van de belangrijkste mechanismen is via welke cytoplasmatisch gevormde reductie-equivalenten, afkomstig uit de verbranding van glucose tot pyruvaat, maar ook uit de omzetting van lactaat in pyruvaat, de mitochondriële ademketen bereiken.

Er is dan ook geen enkel theoretisch bezwaar om onze experimenteel waargenomen feiten (cerebrale benutting van lactaat bij patiënten met glucose-6-fosfatasedeficiëntie) te verklaren.

Litaratuur: BORST, P. (1963) *Funktionelle und morphologische Organization der Zelle*, bl. 137. Springer-Verlag, Berlijn. – KRAUS, H., S. SCHLENKER en D. SCHWEDESKY (1974) *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chemie* 355, 164. – OWEN, O. E., G. A. REICHARD, G. BODEN e.a. (1974) *Metabolism* 23, 7.

Groningen, april 1982

J. FERNANDES

Longontsteking door lampolie

Gaarne onderschrijf ik het artikel van GERRITS en KNOL (1982). De afgelopen jaren ben ik ook herhaaldelijk geconfronteerd met ernstige pneumonieën bij kinderen die lampolie geconsumeerd hadden.

In een poging dit bedriegelijk op limonade lijkende produkt in een veiliger verpakking te laten verhandelen, nam ik zowel in juni 1979 als in januari 1981 contact op met de Keuringsdienst van Waren te Enschede. Beide malen werd mij schriftelijk medegedeeld dat noch de Warenwet,

noch het Afleveringsbesluit gevaarlijke stoffen, aanknopingspunten gaven om tegen de fabrikant te kunnen optreden. Ik begrijp dat alleen overreding van de fabrikant tot een veiliger verpakking zou kunnen leiden; het resultaat van een dergelijke overredingspoging van de Keuringsdienst van Waren te Rotterdam was alleen dat de waarschuwing „buiten bereik van kinderen houden” vanaf die tijd op de flessen werd gedrukt. De desbetreffende fabrikant merkte daarbij op dat „hiervan weinig effect verwacht kan worden, omdat de desbetreffende kinderen nog niet kunnen lezen, dat een kinderveilige sluiting een oplossing zou bieden maar dat een collega bleekwaterfabrikant die zo'n sluiting gebruikt had, zijn omzet met 80% zag dalen omdat de flessen zo moeilijk geopend konden worden en dat gezien deze ervaring besloten werd, dergelijke sluitingen bij lampolie niet in te voeren” (sic!).

Aan het eind van het artikel van Gerritsen en Knol wordt terecht opnieuw gepleit voor een dergelijke veiligheidssluiting. Ik vrees dat, gezien mijn ervaringen in het verleden, deze oproep niet toereikend is; er zal op korte termijn naar wettelijke wegen gezocht moeten worden hoe de in dit geval hoognodige kinderveilige sluitingen van een produkt dat alleen dient om de gezelligheid wat te verhogen, kunnen worden afgedwongen bij de fabrikant(en).

Literatuur: GERRITSEN, J. en K. KNOL (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 229.

Enschede, februari 1982

H. DEL CANHO

Open ductus Botalli bij te vroeg geboren

FETTER e.a. (1982) uit de Rotterdamse neonatale intensive care unit beschrijven in hun artikel een belangrijk aspect bij de behandeling van zeer vroeg geboren. Het artikel weerspiegelt de ervaring die hiermee de laatste jaren in centra voor neonatale intensive care werd opgedaan.

Met de strekking van de inhoud van het artikel kunnen wij het geheel eens zijn. Enkele aspecten nopen ons echter tot het plaatsen van een kritische kanttekening. Terecht wordt gewezen op het feit dat de diagnostiek van een links-rechtshunt via een open ductus Botalli niet altijd eenvoudig is. Het klinische beeld is, zeker aanvankelijk, onvoldoende karakteristiek. Met name de auscultatie laat ons in de steek. Ons bleek dat slechts bij 11% van de te vroeg geboren, bij wie met behulp van Dopplerechocardiografie een links-rechtshunt werd vastgesteld, een soufflé hoorbaar was. Bij de door Fetter e.a. beschreven patiënten werd de diagnose gesteld op het klinisch beeld, in slechts 1/3 van de gevallen aangevuld met echocardiografisch onderzoek (vergrote linkeratrium/aorta-ratio). De criteria voor operatie-indicatie worden in het artikel niet nader uitgewerkt.

Zoals ook door Fetter e.a. vermeld, komt een links-rechtshunt via een open ductus Botalli vaak samen voor met respiratoire insufficiëntie als gevolg van hyaliene-membranenziekte. Wij konden vaststellen dat bij hyaliene-membranenziekte reeds vanaf de geboorte een links-rechtshunt bestaat en dat er eerder sprake is van hyperperfusie dan van hypoperfusie van de long (DANIËLS e.a. 1981). In beide gekozen klinische voorbeelden stond de open ductus Botalli echter centraal; beide patiënten zijn niet representatief voor de meest voorkomende situatie (hyaliene-membranenziekte), hetgeen ook blijkt uit de extreem korte beademingsduur na de operatie.

In het artikel wordt zijdelings melding gemaakt van

Dopplerechocardiografie als bijdrage in de diagnostiek. Met deze techniek werd in de neonatale intensive care unit van het Sint Radboudziekenhuis de afgelopen jaren ervaring opgedaan (DANIËLS en HOPMAN 1980; DANIËLS e.a. 1981). Ook anderen beschreven hun ervaringen (STEVENSON e.a. 1980; GENTILE e.a. 1981). Met de Dopplertechniek is de diagnose open ductus Botalli met links-rechtshunt gemakkelijk en betrouwbaar te stellen waarbij een indruk kan worden verkregen omtrent het hemodynamische belang van de shunt. Een kwantitatieve bepaling van de shuntgrootte is echter (nog) niet mee mogelijk. Vooralsnog zal men zich hiervoor moeten behelpen met de echocardiografisch vastgestelde linker atrium/aorta-ratio.

Naar onze mening dient, zeker in de toekomst, de beslissing tot operatie niet uitsluitend te worden genomen op grond van het klinische beeld, doch mede op grond van een non-invasieve techniek waarbij nauwkeurig de shuntgrootte kan worden vastgesteld. Het is denkbaar dat Dopplerechocardiografie hierbij in de toekomst van betekenis zal zijn.

In de jaren 1979 t/m 1981 werd in het Sint Radboudziekenhuis bij 35 vroeggeborenen de ductus Botalli chirurgisch gesloten, de gemiddelde leeftijd bij operatie bedroeg 8,4 dagen. In alle gevallen was de diagnose gesteld middels Dopplerechocardiografie. Het gemiddelde geboortegewicht bedroeg 1218 gram, de gemiddelde zwangerschapsduur 29,2 weken. Negen patiënten zijn uiteindelijk overleden. Bij de overige bedroeg de gemiddelde totale beademingsduur 17,3 dagen. Vergelijking van deze cijfers met die van de Rotterdamse groep leert dat wij, gebruik makend van Dopplerechocardiografie, gemiddeld op een vroeger tijdstip tot operatie overgaan. Mede als gevolg hiervan is de totale beademingsduur korter.

Concluderend zijn wij met Fetter e.a. van mening dat vroegtijdig opereren de voorkeur verdient. Hierbij is echter nauwkeurige diagnostiek noodzakelijk, waarbij Dopplerechocardiografie als een aanwinst moet worden beschouwd.

Literatuur: DANIËLS, O. en J. C. W. HOPMAN (1980) *Ned. T. Geneesk.* 124, 20. – DANIËLS, O., J. C. W. HOPMAN, G. B. A. STOELINGA e.a. (1981) *Echocardiology*, bl. 409. Martinus Nijhoff, Den Haag. – FETTER, W. P. F., W. BAERTS, J. W. MEITAU e.a. (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 145. – GENTILE, R., G. STEVENSON, T. DOOLEY e.a. (1981) *J. Ped.* 98, 443. – STEVENSON, J. G., I. KAWABORI en W. G. GUNTHERROTH (1980) *Cath. Cardiovasc. Diagn.* 6, 255.

Nijmegen, maart 1982

L. A. KOLLÉE
O. DANIËLS
L. K. LACQUET
J. C. W. HOPMAN
G. B. A. STOELINGA

Wij zijn de collegae Kollée e.a. zeer erkentelijk voor hun commentaar. Zij wijzen erop, dat Dopplerechocardiografie een belangrijk hulpmiddel kan zijn bij de diagnostiek van de open ductus Botalli met links-rechtshunt bij te vroeg geboren kinderen. In ons artikel hebben wij de Dopplerechocardiografie niet onvermeld gelaten. In ons ziekenhuis is het gebruik van Dopplerechocardiografie helaas (nog) niet mogelijk. De collegae Kollée e.a. vermelden, dat de totale beademingsduur in hun groep kinderen 17,3 dagen bedraagt. Dit zijn kinderen uit de periode 1979 tot en met 1981. Zoals wij vermeld hebben, bedraagt de totale beademingsduur in de groep kinderen, bij wie wij snel de diagnose hebben gesteld en bij wie wij snel tot operatie zijn