

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 er 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

overgegaan, 15,8 dagen. Deze kinderen dateren voornamelijk uit het laatste deel van onze onderzoeksperiode (1979 en 1980). Het blijkt dus dat wij, zonder gebruik te kunnen maken van Dopplerechocardiografie, even snel als de Nijmeegse groep de diagnose kunnen stellen en even snel als de Nijmeegse groep tot operatie overgaan. De totale beademingsduur in onze groep kinderen is zelfs korter (15,8 dagen). Onzes inziens dient het nut van Dopplerechocardiografie bij het stellen van de diagnose open ductus Botalli

met links-rechtsshunt nog bewezen te worden. Met belangstelling zien wij de resultaten van de Nijmeegse groep dan ook tegemoet.

Rotterdam, april 1982

W. P. F. FETTER
W. BAERTS
J. W. METTAU
V. H. DE VILLENEUVE
E. BOS

BERICHTEN

Buitenland

CANADA

De eerste insulinebehandeling, 60 jaar geleden. – Op 11 januari 1922 werd voor de eerste maal insuline gegeven aan een 13-jarige jongen die wegens nocturia, die sinds 2½ jaar bestond, in het Toronto General Hospital was opgenomen. Zijn bloedsuiker varieerde van 19-31 mmol/l en hij had ketonurie. Banting, een orthopedisch chirurg, en de student Best waren erin geslaagd met behulp van McLeod, professor in de fysiologie, en de biochemicus Collip, het „isletin” te zuiveren. Het preparaat deed bij honden het bloedsuikergehalte dalen. Bij de patiënt veroorzaakte het in zes uur een daling van de bloedsuikerwaarden van 26 tot 18 mmol/l. Collip wist het pancreasextract nog verder te zuiveren en met dit preparaat bereikte men bij de patiënt een bijna normale bloedsuikerwaarde van 6-7 mmol/l. Behalve dat de patiënt nog enkele keren in het ziekenhuis moest worden opgenomen, leidde hij, levend op dieet en insuline, een betrekkelijk normaal leven. Op 29-jarige leeftijd stierf hij aan een bronchopneumonie en sterk ontregelde suikerstofwisseling. Zijn ziektegeschiedenis staat vermeld in de *New Engl. J. Med.* (1982) 306, 340. Over de vraag aan wie van de hiergenoemde onderzoekers de meeste eer toekwam „a bitter controversy ensued”. Banting en Best lijken toch als eersten uit dierlijk pancreasweefsel een bloedsuikerverlagend middel te hebben bereid dat voor gebruik bij de mens geschikt was. De optimistische verwachting dat insuline diabetes mellitus zou kunnen genezen is nog steeds niet geheel bewaarheid.

VERENIGDE STATEN

Verschillende antistoffen bij myasthenia gravis. – Bij myasthenia gravis bestaat een stoornis in de overdracht van de zenuwprinkel op de spier in de zg. neuromusculaire eindplaat. De resynthese van acetylcholine, die als transmitter fungeert, is gestoord waarschijnlijk doordat de benodigde enzymvorming te kort schiet. Tevens zouden antistoffen gericht tegen de in de spiermembranen gelegen acetylcholinereceptoren, deze laatste blokkeren. Beide stoornissen zouden berusten op auto-immunreactie. Indien de gebruikelijke behandeling (neostigmin, corticosteroiden, thymectomie) onvoldoende helpt, past men plasmaferese toe als de titer van antistoffen tegen acetylcholinereceptoren is verhoogd. Op het World Neurology Congress in Kyoto deelde Kornfeld van de Myasthenia Gravis Clinic van het Mount Sinai Medical Center in New York mee dat hiermee bij 75% van de 51 patiënten uitstekend resultaat werd bereikt. Met een daarop volgende lymfoferese kon dit resultaat niet worden verbeterd. Ook bij 7 patiënten zonder verhoogd gehalte aan antistoffen tegen acetylcholinereceptoren bleek

de plasmaferese meestal gunstig te werken. Kornfeld neemt aan dat nog andere antistoffen een rol spelen, van wie zijn onderzoeksgroep er één zou hebben aangetoond. Hij raadt aan om bij alle patiënten die niet op de conventionele therapie reageren plasmaferese toe te passen. (*J. Amer. med. Ass.* (1982) 247, 1237.)

Aspirine bij influenza en waterpokken en het syndroom van Reye bij kinderen. – Reeds lang bestaat het vermoeden dat er verband is tussen het toedienen aan kinderen van aspirine bij koortsende ziekten en het ontstaan van het syndroom van Reye. In de herstelperiode van de infectie gaat het kind braken met verschijnselen van prikkeling van het centrale zenuwstelsel; tenslotte krijgt het bewustzijnsstoornissen, herhaaldelijk met dodelijke afloop. In de viscerale organen en vooral in de lever vindt men vetinfiltraties. Het ziektebeeld wordt regelmatig in praktisch alle staten van de Verenigde Staten waargenomen. In 1977 registreerde het Center for Disease Control (CDC) 390 patiënten, waarvan 134 overleden. Een verhoogde frequentie van het syndroom van Reye werd waargenomen tijdens influenza-epidemieën van het type B maar ook bij die van het type A. In 1980 vermeldt het CDC onderzoeken uit de staten Arizona, Ohio en Michigan waarin verband wordt gelegd tussen het gebruik van aspirine bij een voorafgaande koortsende ziekte en het syndroom van Reye (*Morbid. Mortal. wkly Rep.* (1980) 29, 321 en 529). In Ohio werden van december 1978 tot maart 1980 in 6 pediatrie centra 195 gevallen waargenomen. Een groot deel tijdens een epidemie van influenza A in de periode december 1978 tot maart 1979, en een influenza B-epidemie van december 1979 tot maart 1980. Bij sommige kinderen kwam in de anamnese varicellen voor. Bij het vergelijken van het geneesmiddelengebruik van de patiënten en soortgelijke kinderen met eenzelfde soort ziekte bleek dat de lijdens aan het syndroom vaker salicylaten hadden gebruikt dan de controlegroep (97% tegen 71%). Voor het gebruik van paracetamol waren deze percentages respectievelijk 16 en 32. Ook in de staten Arizona en Michigan werd bij onderzoek dat 7 respectievelijk 25 patiënten betrof een groter aspirinegebruik bij de patiënten gevonden dan bij de controles. Voor geen enkel ander geneesmiddel kon een groter gebruik voorafgaand aan het optreden van het syndroom worden vastgesteld. Ook kon men geen verschil vinden in de aard van de ziekte die aan het syndroom voorafging. Men houdt het er derhalve op dat er aanwijzingen zijn voor een verband tussen het syndroom van Reye en salicylatengebruik. De leeftijdsverdeling van 284 gevallen was: 0-4 jaar 22%, 5-14 jaar 71% en ouder dan 14 jaar 7%. Het advies van de Food and Drug Administration uit 1976