

<sup>13</sup>DePaulo JR, Correa EI, Sapir DG. Renal toxicity of lithium and its implications. *Johns Hopkins Med J* 1981; 149: 15-21.

<sup>14</sup>Aurell M, Svalander C, Wallin L, Alling C. Renal function and biopsy findings in patients on long-term lithium treatment. *Kidney Int* 1981; 20: 663-70.

<sup>15</sup>Rosenbaum AH, Maruta T, Richelson E. Clinical pharmacology - Series on pharmacology in practice. I. Drugs that alter the mod. II. Lithium. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 401-7.

<sup>16</sup>Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney Int* 1977; 12: 205-13.

<sup>17</sup>Hansen HE, Hestbech J, Sorensen JL, Nørgaard K, Heilskov J, Amdisen A. Chronic interstitial nephropathy in patients on longterm lithium treatment. *Quart J Med* 1979; 48: 577-91.

Amsterdam, oktober 1982

L.OFFERHAUS

Wij zijn het *niet* eens met collega Offerhaus, dat de patiënt die wij bespraken „... twee verschillende problemen had, die geen direct duidelijke samenhang leken te vertonen”. Ook wij zagen niet direct de samenhang tussen de twee problemen van deze patiënt, doch die blijkt bij nadere beschouwing wel degelijk te bestaan. Uiteraard dachten wij in eerste instantie aan overdosering van methadon, zoals voor de hand lag bij de klinische beschrijving en de reactie op Narcan.

De opmerking over de halfwaardetijd van methadon kunnen wij ook volledig onderschrijven; in de praktijk blijkt echter, dat de dosering welke patiënt - overigens op geleide van zijn pijnklachten en uitgaande van een normale pre-operatieve leverfunctie - kreeg, zonder probleem bij patiënten gegeven kan worden en ook gegeven wordt, hoewel enige cumulatie bij een doseringsinterval van 8 uur zeker te verwachten is. De vraag is dan ook: waarom reageert juist onze patiënt op de gegeven medicatie, die bepaald niet ongebruikelijk is, op deze speciale manier? (Dosering bij patiënt: dag 0: 7,5 mg; dag 1 p.o.: 3 x 7,5 mg; dag 2: 2 x 7,5 mg → comateus.) De oplossing ligt naar onze mening in de plotseling verminderde lever- en nierdoorbloeding (zich uitend in sterk gestegen transaminasen en een verdubbeling van het kreatininegehalte) bij een patiënt met dehydratie (en forward failure) op basis van een gefixeerde grote diurese in de post-operatieve fase. Deze gefixeerde diurese moet worden toegeschreven aan lithiumschade van de nier na langdurig lithiumgebruik in het verleden.

Men kan berekenen dat methadon (in tegenstelling tot morfine) een zg. „low-clearance drug” is, hetgeen betekent dat het first-pass effect in de lever na orale toediening minimaal is. Dit resulteert in een biologische beschikbaarheid welke na orale toediening bijna even groot is als na parenterale toediening.<sup>1,2</sup> Een eigenschap van „low clearance drugs” is dat de klaring van deze geneesmiddelen door de lever bijna alleen afhankelijk is van de activiteit van het daarvoor verantwoordelijke enzymstelsel (de zg. intrinsieke klaring).<sup>2</sup>

Zoals collega Offerhaus al opmerkt, is de N-desalkylering, welke een belangrijke rol speelt bij de afbraak van methadon, een uiterst kwetsbare leverfunctie. Het is dan ook heel goed mogelijk, dat bij onze patiënt door verminderde leverperfusie de N-desalkylering van methadon gestoord raakte, met als gevolg extra hoge spiegels van methadon.

Aangezien in Nederland veel mensen lithium gebruiken of gebruikt hebben, leek het ons aan de hand van de

ziektgeschiedenis van deze patiënt zinvol om nog eens te wijzen op het gevaar dat een niet tijdig onderkende polyurie kan opleveren, in een fase waarin een patiënt zijn eigen vochttoevoer niet kan regelen (zoals bijvoorbeeld bij een operatie). Ook andere schrijvers hebben reeds op dit gevaar gewezen.<sup>3</sup>

Ten einde onze boodschap zo duidelijk mogelijk over te brengen, hebben wij bewust beschouwingen als die van collega Offerhaus achterwege gelaten.

#### LITERATUUR

<sup>1</sup>Paalzow L, et al. Pharmacokinetic basis for optimal methadone treatment of pain in cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; (Suppl 74): 55-8.

<sup>2</sup>Wilkinson GR, et al. A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 377-90.

<sup>3</sup>Bucht G, et al. Impairment of renal concentrating capacity by lithium. *Lancet* 1978; i: 778-9.

Amsterdam, oktober 1982

R.B.A. VAN DEN BRINK

J.M. WILMINK

J. VREEKEN

### *Hoedt u voor het etiket*

Graag wil ik mijn waardering uitspreken over de uitstekende klinische les van de collegae CARLIER en VAN DER DOES (1982). De les bevat een duidelijk leerelement en aanwijzingen voor een juiste attitude bij recidiverende klachten. Niet alleen de huisarts, maar elke behandelende arts behoort zich een dergelijke attitude eigen te maken, zoals ook mijn eigen dagelijkse praktijk maar al te pijnlijk leert. Van harte ondersteep ik het uitgangspunt dat de huisarts de leider van het onderzoek behoort te zijn. De bewering van de blokkerende leermeester-leerlingverhouding gaat voor de grote stad met zijn vele keuzemogelijkheden echter niet op. Het is ook een te gemakkelijk alibi voor een eventueel gebrek aan communicatie.

Hoewel de casus bedoeld is als voorbeeld van procedurele aspecten, kan misschien toch nog wat meer licht op de zaak geworpen worden. Het voorkomen van drie primaire carcinen in ongeveer dezelfde tijdsperiode is te waarschijnlijk om dit direct te kunnen accepteren, te meer daar ze alle drie ongedwongen vanuit een zelfde gezichtspunt verklaard kunnen worden.

Het ontstaan van het endometriumcarcinoom is direct gerelateerd aan endogene of exogene oestrogenen. Het oestrogenengebruik van patiënte is te gering om hiermee het ontstane endometriumcarcinoom te associëren. Blijft over een andere hormonale bron zoals adipositas of een ovariële aandoening. In het (rechter?) ovarium werd een mesonefroge carcinoom vastgesteld. Zeer zeker is dit een carcinoom dat in de postmenopauze voorkomt, maar veel minder zeker komt het in het late senium voor (LANGLEY 1982). Waarschijnlijker is dat het om een ovariumtumor gaat met mesonefroïde kenmerken en dat met deze tumor een metastase gegeven is van een darmtumor. Deze ovariële darmmetastasen prikkelen het ovariële stroma tot hormonale activiteit en kunnen aanleiding zijn voor het ontstaan van een endometriumcarcinoom. Hoe men ook over deze hypothese mag denken, m.i. had in ieder geval reeds na de gynaecologische operatie met alle moderne middelen gezocht moeten worden naar een darmtumor.

*Literatuur:* CARLIER, T. en E. VAN DER DOES (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 1945. – LANGLEY, F.A. (1982) Ovarian tumors of the germinal epithelium. In: G. DALLENBACH-HELLWEG, *Ovarialtumoren*, bl. 128. Springer, Berlijn.

Rotterdam, oktober 1982

F.W. WORST

Wij zijn collega Worst zeer dankbaar voor zijn reactie op de inhoud van onze klinische les. De leerling-leermeester-verhouding die wij signaleerden in het contact huisarts-specialist strekt naar onze mening verder dan de daadwerkelijke leermeesters van de huisarts, en betreft evenzeer andere specialisten.

Dit fenomeen treedt vooral op bij academisch werkende klinici, maar kan zich wel degelijk ook voordoen in het contact met andere klinici. Deels is dat ook goed, als het maar bewust beleefd wordt; deels niet. Hoe dat komt? Misschien doordat de meeste huisartsen nog opgeleid zijn door specialisten en doordat van de huisartsen die de beroepsopleiding hebben gehad de (basis)opleiding voornamelijk door specialisten gegeven wordt. Kennelijk zijn huisartsen zich lang niet altijd bewust van een eigen identiteit waar deels specifieke kennis en vaardigheden toe behoren. Wij hebben dit willen signaleren en zijn het helemaal eens met collega Worst dat dit nooit een alibi mag zijn voor het communicatiegebrek.

De discussie over de origine van de tumoren bij de beschreven patiënte en de relatie tussen deze tumoren laten wij gaarne aan oncologische en andere deskundigen over. In deze discussie stellen wij ons dan gaarne bewust als leerlingen op.

Rotterdam, november 1982

T. CARLIER  
E. VAN DER DOES

### *Hitteberoerte door inspanning*

Het is goed dat Thijs e.a. het gevaar van hitteberoerte door inspanning onder de aandacht brengen van de lezer van dit tijdschrift.<sup>1</sup> De auteurs larden hun betoog over dit onderwerp met gecollabeerde marathonlopers tijdens de Zevende Amsterdamse Marathon. De vraag is echter of deze „ziektegeschiedenissen” illustratief zijn voor het beschreven fenomeen. Naar verluidt zouden alle gevallen goed getrainde mannen zijn geweest. Zo ja, dan is zonder gebruik van prestatie beïnvloedende middelen of methoden (bijv. vochtbeperking voor de wedstrijd zoals in het verleden bij wielrenners in zwang was) bij 22°C en een vochtigheidsgraad van 54-86% geen hitteberoerte te duchten na 15-17 km hardlopen. Een goed getrainde marathonloper begint nl. pas na 15 km (minder dan 1 uur arbeid) goed warm te lopen. In dit verband betekent dat, dat zijn kerntemperatuur zal zijn opgelopen tot rond de 38°C. De door de auteurs met vertraging gemeten kerntemperaturen met een maximale waarde van 38,9°C zijn zeker niet bewijzend voor de diagnose hitteberoerte. Immers, Pugh e.a. en Maron e.a. registreerden bij marathonlopers na de wedstrijd kerntemperaturen van 39°C met uitschieters van boven de 41°C.<sup>2,4</sup>

Het is jammer dat uit de verstrekte gegevens geen goede indruk verkregen kan worden over de hydratatie-toestand van de betrokkenen. Dit is daarom zo jammer, omdat het alles te maken heeft met hitteberoerte door inspanning.<sup>5</sup> Kortom, of de gepresenteerde ziektegeschiedenissen de lading

van het artikel dekken is op zijn minst twijfelachtig. De Tweede Amsterdamse Marathon bij een temperatuur van 32°C zou beter materiaal hebben geleverd.

### LITERATUUR

<sup>1</sup>Thijs JC, Felt-Bersma RJF, Kate RW ten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 1811.

<sup>2</sup>Pugh LGCE, Corbett JL, Johnson RH. *J Appl Physiol* 1967; 23: 347.

<sup>3</sup>Maron MB, Horvath SM, Wilkerson JE, *Eur J Appl Physiol* 1975; 34: 173.

<sup>4</sup>Maron MB, Wagner JA, Horvath SM. *J Appl Physiol* 1977; 42: 909.

<sup>5</sup>Gebert G. *Dtsch Z Sportmed* 1978; 6: 159.

Utrecht, oktober 1982

J.F.M. VERBERNE

Met belangstelling las ik het artikel van Thijs, Fels-Bersma en Ten Kate, waarin een aantal patiënten wordt beschreven met een hitteberoerte na inspanning, allen goed getrainde en naar wij aannemen gezonde jonge mannen. Opvallend is dat de symptomen en complicaties een sterke gelijkens tonen met die van maligne hyperthermie, een syndroom met een hoge mortaliteit dat bij daarvoor gevoelige, doch klinisch gezonde personen kan optreden na toediening van krachtige dampvormige anaesthetica zoals halothane, of van depolariserende spierrelaxantia zoals succinylcholine. Klinisch uit zich dit syndroom in een snelle temperatuurstijging, metabole en respiratoire acidose, tachycardie en andere tekenen van circulatoire en metabole stress. Bij 75% van de patiënten treedt een spierrigiditeit op.<sup>2</sup> Hoewel de ontstaanswijze niet nauwkeurig bekend is, vermoedt men op klinische gronden en na laboratoriumonderzoek dat het verlies van controle over de intracellulaire calciumspiegel een rol speelt.<sup>2</sup> Dantroleen, dat de vrijmaking van intracellulair calcium vermindert, is zowel in het dierexperiment, als bij de mens het enige effectieve middel om een aanval van maligne hyperthermie te couperen.

Mede op grond van het bovenstaande en gezien de klinische symptomen van de door Thijs et al. beschreven patiënt A, verdient het wellicht aanbeveling bij patiënten met een hitteberoerte en hypertonie van de skeletspieren dantroleen in het therapeutische arsenaal op te nemen. Verder kan men zich afvragen waarom juist deze goed getrainde atleten onder relatief gunstige weersomstandigheden een hitteberoerte krijgen. Met andere woorden: de klinische waarnemingen van Thijs et al. roepen de speculatieve gedachte op dat er een verband zou kunnen bestaan tussen het krijgen van een hitteberoerte na inspanning en een maligne hyperthermiesyndroom na toediening van halothane of succinylcholine. Voor zover mij bekend is bestaat er geen onderzoek waarin dit verband systematisch is onderzocht.

### LITERATUUR

<sup>1</sup>Thijs JC, Felt-Bersma RJF, Kate RW ten. *Hitteberoerte door inspanning*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 1811-4.

<sup>2</sup>Gronert GA. Malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1980; 53: 395-423.

Amsterdam, oktober 1982

D.R. BUITELAAR

De uitspraak van collega Verberne, dat onder de beschreven weersomstandigheden door marathonlopers géén hitte-