

Meetresultaten van de intermetatarsale en van de metatarsofalangeale hoek bij 31 patiënten die een operatieve behandeling ondergingen wegens hallux valgus

voor operatie (uiterste waarden)	na operatie (uiterste waarden)
intermetatarsale hoek 14° (10°; 20°)	5° (0°; 8°)
metatarsofalangeale hoek 26° (22°; 36°)	13° (0°; 18°)

dig moest worden verwijderd, hetgeen leidde tot verlies van de correctie van de intermetatarsale hoek en de derde complicatie was het ontstaan van een parese van de M. extensor hallucis longus, die werd behandeld met een artrodesse van het metatarsofalangeale gewricht.

#### BESCHOUWING

Behandeling van de hallux valgus als gevolg van een varusstand van het os metatarsale I bij jonge patiënten geschiedt causaal indien de intermetatarsale hoek wordt gecorrigeerd en de contractuur van de capsuloligamentaire structuren aan de laterale zijde van het eerste metatarsofalangeale gewricht (lig. collaterale laterale) wordt opgeheven. Met behulp van deze operatie wordt een anatomische reconstructie van het eerste metatarsofalangeale gewricht bereikt. De valgus- en pronatiestand van de hallux wordt opgeheven, de ossa sesamoidea worden gereponeerd en de voorvoet wordt smaller. Het herstel van het evenwicht van krachten die op de hallux inwerken, in combinatie met een herstel van de anatomi-

sche verhoudingen van de eerste straal van de voorvoet, voorkomen een recidief.

#### SUMMARY

*Surgical treatment of hallux valgus due to a varus position of the first metatarsal bone.* – Hallux valgus at an early age often results from a varus first metatarsal. Causal therapy of this hallux valgus consists of a valgus osteotomy of the base of the first metatarsal and severance of the shortened capsulo-ligamentous structures on the lateral side of the first metatarso-phalangeal joint. The aim of the operation is to abolish the varus position of the first metatarsal and to normalise the increased angle between the first and the second metatarsal. The valgus and pronation position of the hallux disappears, the sesamoid bones return to the normal position and the anterior part of the foot grows narrower. This operation was performed on 51 feet with mostly lasting good results if the correction of the angle between first and second metatarsal proved to be adequate.

#### LITERATUUR

- 1 Imman VT. De Vries' surgery of the foot. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1973.
- 2 Lanz T von, Wachsmuth W. Praktische Anatomie. Bein und Statik. Berlin: Springer, 1972.
- 3 Mann RA, Coughlin MJ. Hallux valgus-etiology, anatomy, treatment and surgical considerations. Clin Orthop 1981; 157: 31-41.
- 4 Hussen FAJ van. Une nouvelle technique d'opération de l'hallux valgus à cause d'un metatarsus primus varus. 1er Congrès de l'AOLF. Monte Carlo, 1986.

Aanvaard op 26 mei 1986

## Overdosis van flunitrazepam en enkele andere benzodiazepinen; ervaringen van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum

P. N. J. LANGENDIJK, A. C. VAN LOENEN EN A. N. P. VAN HEIJST

#### INLEIDING

Flunitrazepam (FNP; Rohypnol) is sinds 1979 in Nederland verkrijgbaar. FNP behoort tot de inmiddels grote groep der benzodiazepinen. Deze middelen zijn thans, dank zij hun betrekkelijk geringe toxiciteit in vergelijking met de middelen die voorheen werden toegepast, de meest voorgeschreven slaapmiddelen. Zij zijn tevens een belangrijk bestanddeel van het aantal informatie-aanvragen bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. De figuur geeft hiervan een overzicht over de laatste twintig jaar.

Gezien het kleine aantal gevallen met dodelijke afloop

#### SAMENVATTING

Bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum werden in 1983 en 1984 411 informatie-aanvragen ontvangen wegens (vermoede) flunitrazepamintoxicaties. In vijf gevallen werd een dodelijke afloop gemeld en in 63 gevallen (sub)coma (Reed I-IV). Deze getallen zijn voor flunitrazepam aanzienlijk hoger dan voor andere benzodiazepine-hypnotica. Opvallend bij flunitrazepam is het vaak ontstaan van ademhalingsdepressie (n = 16) en hypotensie (n = 26) in vergelijking met andere benzodiazepine-hypnotica.

Op grond van deze gegevens lijkt bij (vermoede) flunitrazepamintoxicaties eerdere klinische observatie noodzakelijk, waardoor respiratoire en cardiovasculaire complicaties tijdig onderkend en behandeld kunnen worden.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, Bilthoven.

Drs. P. N. J. Langendijk, apotheker (thans: Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit, afd. Apotheek, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam); prof. dr. A. N. P. van Heijst, klinisch toxicoloog.

Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit, Amsterdam.

Afd. Apotheek: drs. A. C. van Loenen, ziekenhuisapotheker.

Correspondentie-adres: drs. P. N. J. Langendijk.

ten gevolge van een overdosis van benzodiazepinen en het algemeen geaccepteerde feit dat de benzodiazepinen wat betreft hun schadelijkheid na overdosis tot de veilige geneesmiddelen behoren,<sup>1</sup> zou men wellicht geneigd zijn aan patiënten met een dergelijke intoxicatie minder aandacht te schenken. Een eerste inventarisatie van

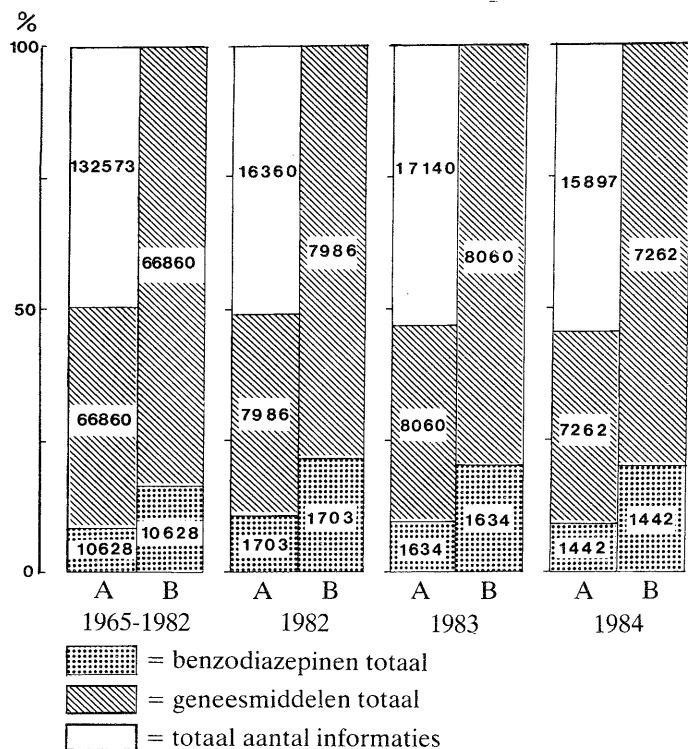
verstrekke informaties over (vermoede) FNP-vergiftigingen toonde echter een opvallend hoog aantal gevallen van coma, ademhalingsdepressie en bloeddrukdaling, alsmede vijf gevallen met dodelijke afloop. Dit bracht ons ertoe de opgegeven verschijnselen van vergiftigingen met FNP en drie andere veel als hypnotica voorgeschreven benzodiazepinen: nitrazepam (o.a. Mogadon, Dumolid, Nitradorm, Nitrazephar en Nitrazepamum), flurazepam (o.a. Dalmadorm en Flurazepamum) en temazepam (o.a. Normison, Euhypnos, Levanxol en Temazepamum) nader aan een onderzoek te onderwerpen. Hieraan vooraf wordt ingegaan op enkele eigenschappen van FNP.

#### EIGENSCHAPPEN VAN FLUNITRAZEPAM EN COMPLICATIES

**Farmacologie en farmacokinetiek.** FNP is een van de meest actieve vertegenwoordigers van de benzodiazepinen.<sup>2</sup> Dit blijkt o.a. uit de lage therapeutische doseringen (1-2 mg) en de lage concentratie die nodig is om specifiek gevonden <sup>3</sup>H-diazepam van de benzodiazepinereceptor te verdringen.<sup>3</sup> Na orale toediening wordt het snel en voor 80-90% geabsorbeerd.<sup>4,6</sup> FNP is zeer lipofiel en penetreert snel en gemakkelijk in het centrale zenuwstelsel. De grote lipofiliteit van FNP komt o.a. tot uiting in het grote verdelingsvolume ( $V_d = 3-7 \text{ l/kg}$ )<sup>4,6,7</sup> en de lange distributiefase van 20-24 uur,<sup>6,8</sup> waarin het zich onderscheidt van de meeste andere benzodiazepinen. Tevens is de plasma-eiwitbinding minder dan bij andere benzodiazepinen (77-79% resp. 90-99%).<sup>4</sup> De eliminatiehalfwaardetijd van FNP bedraagt 15-30 uur.<sup>4,6,7</sup>

**Bijwerkingen.** De meest voorkomende bijwerkingen zijn sufheid, vermoeidheid, coördinatiestoornissen ('hang-over'-effecten) en kortdurend geheugenverlies. Paradoxe reacties (agitatie, agressie en opwinding) kunnen vooral bij kinderen en bejaarden optreden. Na intraveneuze toediening ontstaan bovendien vaak ademhalingsdepressie en hypotensie.<sup>9-12</sup> Zowel een toe- als afname in ademfrequentie kan daarbij worden waargenomen. Arteriële bloedgaswaarden veranderen in belangrijke mate ten opzichte van hun uitgangswaarden (stijging  $P_{aCO_2}$  en daling  $P_{aO_2}$ ).<sup>10</sup> Het primaire cardiovasculaire effect van FNP is perifere vasodilatatie.<sup>12</sup> Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een direct relaxerend effect op de gladde spieren van de arteriële vaatwand.<sup>13</sup> Hiermee onderscheidt FNP zich van bijv. diazepam, waarbij een dergelijk verschijnsel niet aangetoond is. De daling van de bloeddruk is hoofdzakelijk terug te voeren op deze vasodilatatie.<sup>12</sup>

**Toxicologie.** Na overdosis van FNP kunnen ernstige intoxicatiesymptomen, zoals bewustzijnsdaling tot coma toe, ataxie, hypotensie en ademhalingsdepressie optreden. Een versterkte hypotonie verklaart de zo karakteristieke spierverslapping met complicaties als asfyxie, doordat de kaakspieren verslappen waardoor de tong naar achteren kan zakken en de luchtweg kan worden afgesloten. Overige verschijnselen kunnen teruggevoerd worden op farmacologische effecten (dysartrie, hyporeflexie, visusstoornissen door verslapping van de oogspieren), op reeds bekende bijwerkingen (agitatie, agressie



kolom A = percentage van het totaal aantal informaties  
kolom B = percentage van het aantal geneesmiddel-informaties

Aantal verzoeken aan het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum om inlichtingen, 1965-1984.

en opwinding) of op specifieke prikkeling van het maag-darmepitheel (misselijkheid, braken).<sup>14</sup>

**Behandeling.** In principe verschilt een FNP-intoxicatie niet van andere benzodiazepine-intoxicaties, zodat de behandeling dezelfde kan zijn. Deze dient gericht te zijn op het voorkómen van absorptie door de maag te spoelen (nog zinvol tot vele uren na ingestie), gevolgd door het toediënen van geactiveerde kool en een osmotisch werkzaam laxans (zoals natriumsulfaat). Het grote distributievolume, de eiwitbinding, het vrijwel volledige metabolisme (tot inactieve metabolieten) en de relatief hoge klaring van FNP maken versnelde eliminatie door middel van geforceerde diurese, hemodialyse en hemoperfusie onmogelijk en niet zinvol. Met het gebruik van antagogenen zoals Ro-15-1788, een specifieke benzodiazepine-antagonist, en 4-aminopyridine is nog onvoldoende klinische ervaring opgedaan om algemene toepassing te rechtvaardigen.<sup>15,16</sup>

In de praktijk blijkt een symptomatische therapie te voldoen. Door ondersteuning van vitale functies als ademhaling (eventueel beademen) en bloeddruk voorkomt men enerzijds primaire aandoeningen ten gevolge van (hersens)ischemie en verminderde perfusie, anderzijds wordt hiermee de klarende werking van lever en nieren in stand gehouden, zodat geen patstelling ontstaat in het vergiftigingsverloop. De symptomatische therapie dient tevens gericht te zijn op het voorkómen van secundaire aandoeningen zoals aspiratiepneumonie (algemeen: infecties). (Intensieve) klinische observatie is hiervoor noodzakelijk, zeker in de eerste 24 uur.

## METHODE

Gegevens over aantal en ernst van de vier onderzochte benzodiazepine-derivaten die in overdosis werden ingenomen, werden verkregen uit de informatieverzoeken en de 'follow-up'-vragenformulieren, binnengekomen bij het NVIC.<sup>14</sup> Voor dit onderzoek zijn in ca. 60% van de gemelde benzodiazepine-intoxicaties follow-up-vragenformulieren verzonden. De respons hierop was ca. 70%.

De informatieverstrekking en follow-up-vragenformulieren over (vermoede) vergiftigingen met de vier benzodiazepinen in 1983 en 1984 werden retrospectief beoordeeld. Een onderlinge vergelijking van vergiftigingen met FNP, nitrazepam, flurazepam en temazepam werd opgesteld voor de frequentie en de melding van ernstige bewustzijnsdaling, ademhalingsdepressie, hypotensie en eventuele sterfte. Hierbij werd onderscheid gemaakt in innemen van uitsluitend benzodiazepine en in combinatie innemen (inclusief andere geneesmiddelen en alcohol). In het kader van dit onderzoek werd niet getracht een verband te leggen tussen ingenomen hoeveelheid en ernst van de intoxicatie, omdat deze gegevens moeilijk op hun betrouwbaarheid zijn te toetsen en slechts in incidentele gevallen FNP-concentraties in het plasma bekend waren.

Onder ernstige bewustzijnsdaling werd de vermelding van subcoma of coma verstaan, eventueel gebaseerd op een indeling volgens Reed. Alle andere gemelde veranderingen in bewustzijnstoestand zoals sufheid, somnolentie, sopor e.d. zijn niet in het overzicht opgenomen, maar uitsluitend apart voor FNP-intoxicaties vermeld. Ademhalingsdepressie werd genoteerd wanneer deze als zodanig was vermeld, of in het geval van beademing. Wanneer sprake was van een systolische bloeddruk lager dan 80 mmHg en (of) een diastolische bloeddruk lager dan 60 mmHg, of als bloeddrukdaling als zodanig was omschreven, werd dit als hypotensie beschouwd.

Om inzicht te verkrijgen in een mogelijke samenhang tussen het vóórkomen van benzodiazepine-intoxicaties en het voorschrijfpatroon is onderzocht of er gegevens waren die inzicht verschaften in het landelijke verbruik van benzodiazepinen. Door de Vereniging van Nederlandse Ziekenfondsen werden deze gegevens betreffende de ziekenfondsverzekerden (ca. 70% van de Nederlandse bevolking) ter beschikking gesteld.

## RESULTATEN

In tabel 1 is een overzicht gegeven van het aantal verzoeken om inlichtingen over FNP, nitrazepam, flurazepam en temazepam in 1983 en 1984 voor personen vanaf 12 jaar. Opvallend is het hoge aantal (vermoede) FNP-vergiftigingen; 411, ca. het dubbele van een van de andere. Het optreden van coma, ademhalingsdepressie en hypotensie wordt eveneens vaker gemeld bij FNP dan bij de andere benzodiazepinen. Dit is het geval zowel in absolute (n) als in relatieve zin (%). Dit onderscheid is ook aantoonbaar voor die gevallen waarin uitsluitend het benzodiazepine is ingenomen.

Naast de eerder vermelde symptomen zijn in volgorde van afnemende frequentie waargenomen: bewustzijns-

TABEL 1. Benzodiazepine-informaties gevraagd aan het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, 1983-1984; aantal (vermoede) intoxicaties en symptomen bij personen van 12 jaar en ouder

benzodiazepine	aantal informaties (%)	symptomen, aantal gevallen (%)			
		(sub)coma stadia I-IV	ademha- lings- depressie	hypo- tensie	over- leden
<b>flunitrazepam</b>					
in combinatie	411 (100)	63 (15,3)	16 (3,9)	26 (6,3)	5 (1,2)
uitsluitend	219 (53,3)	24 (5,8)	3 (0,7)	9 (2,2)	3 (0,7)
<b>nitrazepam</b>					
in combinatie	203 (100)	15 (7,4)	3 (1,5)	2 (1,0)	1 (0,5)
uitsluitend	118 (58,1)	5 (2,5)	2 (1,0)	2 (1,0)	0
<b>flurazepam</b>					
in combinatie	219 (100)	19 (8,7)	1 (0,5)	5 (2,3)	2 (0,9)
uitsluitend	129 (58,9)	8 (3,7)	0	3 (1,4)	0
<b>temazepam</b>					
in combinatie	260 (100)	20 (7,7)	3 (1,2)	8 (3,1)	1 (0,4)
uitsluitend	158 (60,8)	6 (2,3)	0	3 (1,2)	1 (0,4)

daling (53%: sufheid, somnolentie, sopor); ataxie, hypotonie, duizeligheid (8,3%); stemmingsontregeling (4,4%: agitatie, onrust, opwinding, agressie); dysartrie (3,6%); amnesie (1,5%); bradycardie (0,7%) en nystagmus (0,5%).

In tabel 2 is het gebruik van hypnotica door de ziekenfondsverzekerden in 1983 ter referentie weergegeven. Bij vergelijking met tabel 1 blijkt dat het voorschrijfpatroon van de onderzochte benzodiazepinen (cursief

TABEL 2. Gebruik van hypnotica door ziekenfondsverzekerden in 1983

hypnotica*	aantal afleveringen** (%)
<b>BENZODIAZEPINEN</b>	8.962.000 (98,7)
<i>nitrazepam</i>	1.719.000 (18,9)
<i>oxazepam</i>	2.368.000 (26,1)
<i>diazepam</i>	2.041.000 (22,5)
<i>lorazepam</i>	1.461.000 (16,1)
<i>flurazepam</i>	573.000 (6,3)
<i>flunitrazepam</i>	415.000 (4,6)
<i>temazepam</i>	344.000 (3,8)
<i>lormetazepam</i>	41.000 (0,5)
<b>BARBITURATEN</b>	55.000 (0,6)
<b>OVERIGE HYPNOTICA</b>	59.000 (0,7)
enkelvoudige preparaten	30.000 (0,3)
combinatiepreparaten	29.000 (0,3)
<b>totaal</b>	<b>9.076.000 (100)</b>

\* Als hypnotica zijn opgenomen de geneesmiddelen die in het *Farmacotheapeutisch Kompas 1985* op bl. 18-20 genoemd worden onder hypnotica. Omdat de indicatie van voorschrijven onbekend is, is van deze geneesmiddelen het totale publieksgebruik opgenomen.

\*\* Onder een aflevering wordt verstaan de vastgestelde standaardhoeveelheid resp. het standaardaantal van elke afzonderlijke toedieningsvorm van een (al dan niet samengesteld) geneesmiddel. Het gebruik heeft betrekking op geneesmiddelen afgeleverd via openbare apotheken en apotheekhoudende huisartsen aan patiënten. (De oorspronkelijke gegevens, die betrekking hebben op 75% van de ziekenfondsverzekerden, zijn geëxtrapoleerd naar de totale ziekenfondspopulatie.)

weergegeven) in het geheel niet overeenstemt met de frequentie van (vermoede) vergiftigingen, noch met de incidentie van de waargenomen symptomen.

#### BESCHOUWING EN CONCLUSIE

De benzodiazepinen worden in het algemeen beschouwd als middelen met een grote therapeutische breedte, waarvan de intoxicaties een minder ernstig verloop hebben dan de voorheen gebruikte barbituraten.<sup>1 17-21</sup> Op grond van de hier gepresenteerde gegevens lijkt echter een zekere nuanciering van het verloop van intoxicaties van enkele benzodiazepinen op haar plaats. In meer dan 15% van FNP-vergiftigingen treedt coma op, al of niet gepaard gaande met ademhalingsdepressie (3,9%) en (of) hypotensie (6,3%); meer dan tweemaal zo vaak als bij de andere drie beschouwde benzodiazepinen. Direct of indirect ten gevolge hiervan zijn in 1983 en 1984 bij het NVIC vijf gevallen met dodelijke afloop gemeld.

In een vergelijkend onderzoek van vijf benzodiazepinen door de Oostenrijkse vergiftigingsinformatiecentrale werd geconcludeerd dat FNP het meest toxisch is in vergelijking met bromazepam, diazepam, lorazepam en oxazepam.<sup>22</sup> Bij FNP werd in 18% van de vergiftigingsgevallen (n = 22) coma gemeld, in 9% ademhalingsdepressie en in 36% van de gevallen hypotensie. In dit onderzoek werden geen dodelijke intoxicaties genoemd. De frequentie van de symptomen bij FNP was ca. 1½-3 maal zo hoog als bij de andere vier benzodiazepinen.

In Frankrijk werden in de eerste 15 maanden na introductie van FNP maar liefst 706 FNP-intoxicaties gemeld aan het vergiftigingsinformatiecentrum in Parijs,<sup>23</sup> één van de in totaal 18 centra in Frankrijk. De meest opvallende bevindingen hierbij waren: het optreden van depressie van het centrale zenuwstelsel na een in het algemeen lagere dosering van FNP dan bij andere benzodiazepinen: ademhalingsdepressie, in 2% van alle intoxicaties; hypotensie, in 9% van de gevallen waarin alleen FNP was ingenomen (n = 131). In dit onderzoek werd geen melding gemaakt van sterfte. De auteurs vermelden verder nog als opvallend symptoom: bradycardie, in ca. 2% van de gevallen.

In de literatuur zijn verder casuïstische mededelingen over FNP-vergiftigingen gepubliceerd waarin coma, ademhalingsdepressie, hypotensie en zelfs tweemaal hartstilstand worden genoemd.<sup>16 24-26</sup> Weliswaar hebben deze gevallen betrekking op vier risicopatiënten (coma na anesthesie als gevolg van het voor anesthesie innemen van FNP,<sup>16</sup> chronische hypercapnie,<sup>24</sup> hoge leeftijd,<sup>25</sup> en decompensatio cordis met bradycardie<sup>26</sup>), maar de in deze situaties gebruikte doses (1-4 mg) bevestigen de relatieve toxiciteit van FNP.

Verklaringen voor dit afwijkende gedrag van FNP kunnen liggen in de eigenschappen van het geneesmiddel zelf en (of) bij de gebruikers ervan. Wat betreft de eigenschappen van FNP belichtten wij reeds farmacokinetische en farmacologische aspecten die een mogelijk verschil in toxiciteit na een overdosis kunnen verklaren. Een zeer snelle absorptie na orale toediening (de halfwaardetijd van absorptie is ca. 11 min. bij therapeutische doseringen),<sup>6</sup> gecombineerd met de relatief lage plasma-

eiwitbinding en hoge lipofiliteit kunnen snel tot hoge concentraties FNP in het centrale zenuwstelsel leiden.<sup>27</sup> Door deze eigenschappen heeft orale toediening of overdosis van FNP mogelijk hetzelfde effect als een intraveneuze bolusinjectie. Ademhalingsdepressie en hypotensie na intraveneuze toediening van benzodiazepinen is als bijwerking geen onbekend verschijnsel. Het direct relaxerende effect op gladde-spierweefsel zou het verhoogde voorkomen van hypotensie bij FNP-vergiftigingen in belangrijke mate (mede) kunnen verklaren.<sup>13</sup>

Wat betreft de gebruikers zij opgemerkt dat FNP in de regel voorgeschreven wordt bij ernstige slaapstoornissen die niet op andere middelen (inclusief andere benzodiazepinen) reageren. Ook in kringen van drugsverslaafden is FNP een populair middel; misschien is het effect van de sterke anterograde amnesie voor hen van belang.<sup>28 29</sup>

Als laatste vormt het feit dat het aantal (vermoede) FNP-vergiftigingen evenals de frequentie van de symptomen bij FNP (zie tabel 1) hoger is dan op grond van het aantal afleveringen verwacht zou kunnen worden (zie tabel 2) een aanwijzing voor een verhoogde intoxicerende werking van de stof.

*De conclusie* is dat bij het NVIC frequenter om informatie wordt gevraagd over FNP dan over andere benzodiazepinen. Daarbij worden tevens vaker ernstige verschijnselen als coma, ademhalingsdepressie en hypotensie vermeld. Het lijkt daarom gerechtvaardigd bij een (vermoede) FNP-intoxicatie eerder tot klinische observatie over te gaan om dergelijke symptomen tijdig te onderkennen en te kunnen behandelen.

De auteurs danken de Vereniging van Nederlandse Ziekenfondsen (C.Landheer Jr. en drs.C.de Klein) voor het beschikbaar stellen van de gebruiksstatistieken van hypnotica in Nederland en prof.dr.B.Sangster (NVIC) voor zijn bruikbaar commentaar.

#### SUMMARY

*Overdose of flunitrazepam and some other benzodiazepines; experience of the National Poison Control Centre.* – In 1983 and 1984, 411 information requests on (suspected) flunitrazepam intoxications were received by the Dutch National Poison Control Centre. Mortality was reported in five cases and (sub) coma (Reed I-IV) in 63 cases. These numbers are substantially higher for flunitrazepam than for other benzodiazepine hypnotics. The frequent mention of respiratory depression (n = 16) and hypotension (n = 26) differed markedly in comparison with other benzodiazepine hypnotics.

These data imply that early clinical observation appears necessary in cases of (suspected) flunitrazepam poisoning, so that respiratory and cardiovascular complications may be diagnosed and treated in time.

#### LITERATUUR

- 1 Greenblatt DJ, Shader RI. Benzodiazepines in clinical practice. New York: Raven Press, 1974: 231-61.
- 2 Sternbach LH, Randall LO, Banziger R, Lehr H. Structure activity relationships in the 1,4-benzodiazepine series. In: Burger A, ed. Drugs affecting the central nervous system. New York: Marcel Dekker, 1968; 2: 237-64.

- <sup>3</sup> Möhler H, Okada T. The benzodiazepine receptor in human brain. In: Priest RG, Pletscher A, Ward J, eds. Sleep research. Lancaster: MTP Press, 1979: 3-12.
- <sup>4</sup> Boxenbaum HG, Posmanter HN, Macasieb T, et al. Pharmacokinetics of flunitrazepam following single and multiple dose oral administration to healthy human subjects. *J Pharmacokinet Biopharm* 1978; 6: 283-93.
- <sup>5</sup> Cano JP, Soliva M, Hartmann D, Ziegler WH, Amrein R. Bioavailability of various galenic formulations of flunitrazepam. *Arzneimittelforsch* 1977; 27: 2383-8.
- <sup>6</sup> Jochemsen R, Boxtel CJ van, Hermans J, Breimer DD. Pharmacokinetics of five benzodiazepine hypnotics in the same panel of healthy subjects. In: Jochemsen R, ed. Clinical pharmacokinetics of benzodiazepine hypnotics. Leiden, 1983: 81-94. Proefschrift.
- <sup>7</sup> Amrein R, Cano JP, Hügin W. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Befunden nach einmaliger intravenöser, intramuskulärer und oraler Applikation von 'Rohypnol'. In: Hügin W, Hossli G, Gemperle M, eds. Bisherige Erfahrungen mit 'Rohypnol' (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivtherapie. Basel: Hoffmann-La Roche, 1976: 39-56.
- <sup>8</sup> Amrein R. Zur Pharmakokinetik und zum Metabolismus von Flunitrazepam. In: Ahnefeld FW, Bergmann H, Burri C, et al, eds. Rohypnol (Flunitrazepam): Pharmakologische Grundlagen – klinische Anwendung. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1978: 8-24.
- <sup>9</sup> Schmitz JE, Lotz P, Bock KH, Fisscher A, Ahnefeld FW. Auswirkungen des Flunitrazepam auf die Atmung. In: Ahnefeld FW, Bergmann H, Burri C, et al, eds. Rohypnol (Flunitrazepam): Pharmakologische Grundlagen – klinische Anwendung. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1978: 67-81.
- <sup>10</sup> Doenicke A, Suttman H, Sohler W. Der Einfluss von Flunitrazepam und Lormetazepam auf die Blutgase. In: Ahnefeld FW, Bergmann H, Burri C, et al, eds. Rohypnol (Flunitrazepam): Pharmakologische Grundlagen – klinische Anwendung. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1978: 93-8.
- <sup>11</sup> Tarnow J, Hess W, Schmidt D, Eberlein HJ. Wirkung von Flunitrazepam und Diazepam auf den Kreislauf koronar chirurgischer Patienten bei der Narkoseeinleitung und während der extrakorporalen Zirkulation. In: Ahnefeld FW, Bergmann H, Burri C, et al, eds. Rohypnol (Flunitrazepam): Pharmakologische Grundlagen – klinische Anwendung. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1978: 119-29.
- <sup>12</sup> Mattila MAK, Larni HM. Flunitrazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1980; 20: 353-74.
- <sup>13</sup> Pasch Th, Bugsch LA. Beeinflussung der glatten Muskulatur kleiner Arterien durch Analgetika, Droperidol, Diazepam und Flunitrazepam. *Anesthesist* 1979; 28: 283-9.
- <sup>14</sup> Heijst ANP van, Pikaar SA. Vergiftingen. Amsterdam, Brussel: Elsevier Medica, 1984: 100-2.
- <sup>15</sup> Hover P, Scollo-Lavizzari G. Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in self poisoning: diagnostic and therapeutic use. *Arch Intern Med* 1985; 145: 663-4.
- <sup>16</sup> Schmutzler S, Uges D, Agoston S, Langehr D. Rohypnol Intoxikation als Ursache eines postanaesthetischen Kommas und Behandlungserfolg mit 4-Aminopyridin. *Anesthesist* 1984; 33: 294-5.
- <sup>17</sup> Greenblatt DJ, Allen MD, Noel BJ, Shader RI. Acute overdose with benzodiazepine derivatives. *Clin Pharmacol Therap* 1977; 21: 497-514.
- <sup>18</sup> Davis JM, Bartlett E, Termini BA. Overdose of psychotropic drugs: a review. *Dis Nerv Syst* 1968; 29: 157-64.
- <sup>19</sup> McBay AJ. Toxicological findings in fatal poisonings. *Clin Chem* 1973; 19: 361-5.
- <sup>20</sup> Matthew H. Are there safer hypnotics than barbiturates? *Lancet* 1974; i: 224.
- <sup>21</sup> Withlock FA. Suicide in Brisbane, 1956 to 1973: the drug death epidemic. *Med J Aust* 1975; i: 737-43.
- <sup>22</sup> Jäger U, Hruby K, Haubenstock A, Fasching I. Vergleichende klinische Toxikologie von 5 Benzodiazepinderivaten. *Nervenarzt* 1984; 55: 150-3.
- <sup>23</sup> Migné C, Garnier R, Conso F, Efthymiou ML, Fournier E. Intoxication aiguë par le flunitrazepam. *Thérapie* 1980; 35: 581-9.
- <sup>24</sup> Kirchmair W, Drexel H. Atemstillstand bei 19-jährigen nach Benzodiazepinen in niedriger Dosierung. *Munch Med Wochenschr* 1983; 125: 941-2.
- <sup>25</sup> Horwitz N. Akut sovemiddelforgiftning med flunitrazepam (Rohypnol) hos en ældre patient. *Ugeskr Laeg* 1980; 142: 2429-30.
- <sup>26</sup> Janda Á, Wagner G. Intraoperativer Herzstillstand und postoperatives Koma durch Flunitrazepam (Rohypnol). *Anasth Intensivther Notfallmed* 1980; 15: 432-6.
- <sup>27</sup> Breimer DD. Pharmacokinetics and biopharmaceutical aspects of hypnotic drug therapy. In: Gouveia W, Tognoni A, Kleijn E van der, eds. Clinical pharmacy and clinical pharmacology. Amsterdam: Elsevier North-Holland Biomedical Press; 1976: 17-42.
- <sup>28</sup> Fraenkel HM. Toelating van midazolam als slaapmiddel ongewenst. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986; 130: 1709.
- <sup>29</sup> Roorda PA. Rohypnol: een 'hard drug'. *Med Contact* 1986; 41: 990.

Aanvaard op 18 augustus 1986

## Psychische gezondheid bij Nederlandse kinderen

F. C. VERHULST

### INLEIDING

Afgezien van bevolkingsonderzoek naar het vóórkomen van enkele geïsoleerde symptomen zoals slaapstoornissen en enuresis,<sup>1,2</sup> was er tot voor kort in ons land geen epidemiologisch onderzoek naar het gehele spectrum van gedrags- en emotionele stoornissen op de kinderleeftijd. Bovendien bestond er voor de Nederlandse kinderen geen standaard om de mate van psychische problemen vast te leggen. Om in deze leemtes te voorzien werd het huidige bevolkingsonderzoek verricht,<sup>3,5</sup> waarbij de belangrijkste doelstellingen waren:

– Inventarisatie van specifieke gedrags- en emotionele problemen bij kinderen van 4 tot en met 16 jaar.

### SAMENVATTING

Bij Nederlandse kinderen werd de prevalentie onderzocht van psychische stoornissen. Van 8- en 11-jarige kinderen uit de algemene bevolking bleek 7% een ernstige en 24% een matige of ernstige stoornis te hebben. In een steekproef van 2076 kinderen van 4 tot en met 16 jaar werden de effecten van demografische variabelen en van het al dan niet aangemeld zijn van het kind bij een GGZ-instelling op het vóórkomen van een groot aantal symptomen nagegaan. De gebruikte oudervragenlijst bleek bruikbaar te zijn voor research en praktijk om de mate van psychische problemen bij kinderen vast te leggen.

– Onderzoek naar de bruikbaarheid van een uit de Verenigde Staten afkomstige vragenlijst, de Child Behavior Checklist (CBCL),<sup>6</sup> om gedrags- en emotionele stoornissen bij Nederlandse kinderen te herkennen.

Sophia Kinderziekenhuis, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie, Gordelweg 160, 3038 GE Rotterdam.  
Dr. F. C. Verhulst, kinder- en jeugdpsychiater.