

Wanneer diabetische ketoacidose zich manifesteert als acute buik

M.F.VAN DE LAAK, E.W.M.T.TER BRAAK EN D.W.ERKELENS

Dames en Heren,

Diabetische ketoacidose is een metabole toestand waarbij er een absolute of relatieve insulinedeficiëntie is, vrijwel altijd in meerdere of mindere mate gepaard gaande met hyperosmolaire dehydratie.¹ Symptomen waarmee dit acuut levensbedreigende beeld zich manifesteert, zijn polyurie, polydipsie, algehele malaise met misselijkheid, braken en buikpijn, sufheid die kan overgaan in een coma, eventueel Kussmaul-ademhaling en acetongeur.² In deze klinische les bespreken wij enkele patiënten met een bijzonder aspect van diabetische ketoacidose dat aandacht verdient omdat herkenning ervan onnodig therapeutisch handelen kan voorkomen.

Patiënt A, een vrouw van 21 jaar met in de voorgeschiedenis een appendectomie, is sinds haar 3e levensjaar bekend wegens diabetes mellitus type 1. Zij wordt behandeld met continue subcutane insuline-infusietherapie. Zij bezocht de afdeling Spoedeisende Hulp van ons ziekenhuis in verband met buikpijn die acuut ontstaan was en gepaard ging met misselijkheid, braken en dorst. Door haarzelf gemeten bloedglucosewaarden waren verhoogd. Bij lichamelijk onderzoek werd een suffe, licht gedehydrateerde vrouw gezien. De bloeddruk was 170/70 mmHg, de pols 100/min, regulair en equaal, en de temperatuur 37,2°C. Bij auscultatie van de buik werd een normale peristaltiek gehoord. De buik was diffuus drukpijnlijk met tekenen van peritoneale prikkeling. Overig lichamelijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op. Het laboratoriumonderzoek gaf de volgende uitslagen: glucose: 29,8 mmol/l; arteriële bloedgasanalyse: pH: 7,0; P_{CO_2} : 2,7 kPa; P_{O_2} : 15,3 kPa; bicarbonaat: 5,5 mmol/l; overige waarden: Na: 136 mmol/l; K: 5,6 mmol/l; leukocyten: $51,9 \times 10^9/l$ (2% staafkernigen, 84% segmentkernigen); leverenzymen- en amylaseactiviteit: niet afwijkend. Er werd besloten tot een spoedlaparotomie, waarbij een opvallend lang mesenterium van de dunne darm werd aangetroffen met op twee plaatsen een steeldraaiing, die ongedaan gemaakt werd. De ketoacidose werd op de gebruikelijke wijze behandeld met intraveneuze vocht- en insulinetoediening. Na 10 dagen werd patiënte in goede toestand ontslagen.

Twee maanden later werd zij opnieuw met spoed door de chirurg gezien in verband met sinds een dag bestaan-

de acute pijn rechts in de bovenbuik welke gepaard ging met misselijkheid en braken. Sinds 3 dagen waren haar bloedglucosewaarden verhoogd en moeilijk onder controle te krijgen met extra insuline. Bij lichamelijk onderzoek zag men een zieke vrouw met een bloeddruk van 130/75 mmHg, een pols van 112/min, regulair en equaal, en een normale temperatuur. Er was een normale peristaltiek aanwezig. De buik was soepel, iets drukpijnlijk in epigastrio. Er waren geen tekenen van peritoneale prikkeling. De laboratoriumuitslagen van het bloedonderzoek waren op dat moment: glucose: 26,7 mmol/l; Na: 137 mmol/l; K: 5,6 mmol/l; leukocyten: $31,6 \times 10^9/l$ (2% staafkernigen, 82% segmentkernigen). De zuur-basenstatus werd aanvankelijk niet bepaald. Er werd besloten tot een proeflaparotomie. Hierbij werd geen verklaring voor het klinisch beeld gevonden. Postoperatief werd arteriële bloedgasanalyse verricht: pH: 6,6; P_{CO_2} : 5,6 kPa; P_{O_2} : 24,1 kPa; bicarbonaat: 7,9 mmol/l; basenoverschot: -26,3 mmol/l. Achteraf werden de verschijnselen toegeschreven aan een ketoacidotische ontregeling van de diabetes zonder een evident luxerend moment.

Patiënte is sindsdien nog 2 maal opgenomen geweest wegens een ontregelde diabetes met een beginnende ketoacidose, waarbij 1 maal een urineweginfectie als luxerend moment kon worden aangemerkt.

Patiënt B is een man van 43 jaar met diabetes mellitus type 1 sedert 30 jaar, die de laatste maanden tot zelfverwaarlozing neigde door psychosociale problemen. De voorgeschiedenis vermeldde een appendectomie, diabetische retinopathie en amputatie van de linker hallux vanwege osteomyelitis. Hij werd thuis comateus aangetroffen door de huisarts. Op de afdeling Spoedeisende Hulp werd hij door de neuroloog gezien. Hij zou in de voorafgaande dagen heftig gebraakt hebben. Bij lichamelijk onderzoek werd een comateuze man (E1M1V1: patiënt opende de ogen niet en reageerde motorisch noch verbaal) met tekenen van dehydratie gezien. De bloeddruk was 90/40 mmHg, de pols 90/min, regulair en equaal; de temperatuur was niet verhoogd. Er werd een spaarzame peristaltiek gehoord; de lever was over een breedte van 2 vingers palpabel. De amputatiestomp was rustig. Bloedonderzoek gaf de volgende uitslagen: glucose: 77 mmol/l; arteriële bloedgasanalyse: pH: 6,96; P_{CO_2} : 3,2 kPa; P_{O_2} : 12,0 kPa; bicarbonaat: 5,1 mmol/l; overige waarden: Na: 126 mmol/l; K: 8,1 mmol/l; leukocyten: $21,0 \times 10^9/l$ (4% staafkernigen, 66% segmentkernigen); ureum: 20,9 mmol/l; creatinine: 462 $\mu\text{mol/l}$; lactaat: 4,1 mmol/l; amylase: 125 E/l (normaal: 30-120); leverenzymenactiviteit: normaal; het alcoholpromillage

Universitair Medisch Centrum, afd. Interne Geneeskunde, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.

Mw.M.F.van de Laak, co-assistent (thans: arts-onderzoeker, Julius Centrum voor Patiëntgebonden Onderzoek, Utrecht); mw.E.W.M.T. ter Braak, internist-endocrinoloog; prof.dr.D.W.Erkelens, internist.

Correspondentieadres: mw.E.W.M.T.ter Braak (e-mail e.terbraak@digd.azu.nl).

bedroeg minder dan 0,05; er werden geen benzodiazepinen in het bloed aangetroffen.

Met als diagnose 'diabetisch ketoacidotisch coma' werd hij op de afdeling Intensive Care intraveneus behandeld met vocht- en insulinetoediening. Na een halve dag was zijn toestand enigszins verbeterd. Hij gaf pijn aan rechts in de bovenbuik. Bij lichamelijk onderzoek vond men op die plaats aanwijzingen voor peritoneale prikkeling. Echografisch werden een verdikte galblaaswand en een schilletje vocht rond de galblaas gevonden, geen concrementen. Omdat men een acute cholecystitis vermoedde, werd besloten tot laparotomie; daarbij werd een cholecystectomy verricht. Volgens het verslag van de afdeling Pathologie was er in de galblaas geringe chronische ontsteking. In verband met opnieuw heftig braken, met name na de maaltijd, werd het bovenste deel van de tractus digestivus endoscopisch onderzocht, waarbij het beeld werd gezien van een ernstige oesofagitis met ulcera, mogelijk ten gevolge van braken. Hiervoor werd een behandeling met een protonpompremmer ingesteld, met gunstig resultaat.

Na enkele maanden volgde opnieuw een opname in verband met heftig braken. Opnieuw werd een ernstige oesofagitis (graad III: confluërende erosies over de gehele binnenwand) bij een hiatushernia gevonden. Het gebruik van de protonpompremmer werd hierop hervat.

Patiënt C, een 67-jarige vrouw, bekend wegens chronische obstructieve longziekte (COPD) en overmatig alcoholgebruik in het verleden, klaagde over sinds enkele dagen bestaande pijn in de bovenbuik welke gepaard ging met misselijkheid en braken. De defecatie was normaal, de feces waren mogelijk wat dun. Toen zij in toenemende mate kortademig werd, werd zij op verzoek van de huisarts door de longarts gezien. Bij lichamelijk onderzoek zag deze een zieke, hyperventilerende, bejaarde vrouw met een bloeddruk van 150/95 mmHg, een pols van 88/min, regulair en eequaal, een niet verhoogde temperatuur en een ademfrequentie van 40/min. Zij maakte een gedehydrateerde indruk. Over de longen werd normaal ademgeruis gehoord. Er was een normaal klinkende peristaltiek; patiënte had drukpijn in epigastrio zonder evidente peritoneale prikkeling. De uitslagen van bloedgasanalyse waren: pH: 7,22; P_{CO_2} : 2,1 kPa; P_{O_2} : 15,6 kPa; bicarbonaat: 6,3 mmol/l; basenoverschot: 20,5 mmol/l, passend bij een metabole acidose. De overige laboratoriumuitslagen waren: glucose: 34,1 mmol/l; Na: 129 mmol/l; K: 5,9 mmol/l; leukocyten: $9,0 \times 10^9/l$ (0% staafkernigen, 81% segmentkernigen); lactaat: 1,7 mmol/l; amylase: 150 E/l; lipase: 559 E/l (normaal: < 30); de leverenzymenactiviteit was niet afwijkend. Echografie van de bovenbuik liet behoudens een steatotische lever geen afwijkingen zien. Als luxerend moment werd een acute exacerbatie van een chronische pancreatitis overwogen. Patiënte herstelde na intraveneuze toediening van insuline en vocht, in enkele dagen van haar diabetische ketoacidose. Er bleven nog enige tijd verhoogde amylase- en lipasewaarden bestaan. Poliklinisch waren deze 6 weken na ontslag volledig normaal geworden. Ook liet een CT-scan een normaal beeld van het pan-

creas zien. Patiënte werd ingesteld op 2 maal daags een injectie met een mengsel van kort- en middellang werkende insuline.

Bij patiënten die tevoren bekend waren wegens diabetes mellitus type 1 is de oorzaak van diabetische ketoacidose vaak een infectie of een fout in de zelfbehandeling. Bij 7% van de patiënten met diabetische ketoacidose blijkt de oorzaak gelegen te zijn in een acute buik, niet zelden een pancreatitis (tabel).^{3,4} De patiënten A en B vormen een duidelijke illustratie van het diagnostische dilemma dat kan ontstaan wanneer klachten passend bij een acute buik bij een patiënt met een (bekende) diabetes mellitus op de voorgrond treden. Hun ziektegeschiedenissen illustreren welke verstreckende gevolgen het ten onrechte als chirurgisch interpreteren van symptomen passend bij acute buik in geval van diabetische ketoacidose kan hebben. Omdat bij patiënt C drukpijn in epigastrio bestond samen met een persisterend verhoogde amylaseactiviteit werd aan een exacerbatie van een chronische pancreatitis bij (voorafgaand) chronisch overmatig alcoholgebruik gedacht, te meer omdat dit de op die leeftijd toch minder gebruikelijke manifestatie van de diabetes met een diabetische ketoacidose mede zou kunnen verklaren.

De drie patiënten werden op de afdeling Spoedeisende Hulp in eerste instantie gezien door respectievelijk de chirurg, de neuroloog en de longarts, veelal na verwijzing door de huisarts. Dit illustreert dat diabetische ketoacidose zich klinisch op uiteenlopende manieren kan manifesteren, zodat veel specialismen met dit ziektebeeld te maken kunnen krijgen.

In Europa vinden per jaar ongeveer 8,6 ziekenhuisopnamen per 100 patiënten met diabetes mellitus type 1 plaats wegens diabetische ketoacidose.⁵ De sterfte onder patiënten die werden opgenomen met diabetische ketoacidose is de laatste 30 jaar gelijk gebleven, tussen 3,4 en 9%.^{3-6,8} Van de ketoacidotische episoden wordt 20% vastgesteld bij patiënten die zich voor het eerst presenteren met diabetes mellitus.⁹ Bij patiënten die behandeld worden met continue subcutane insuline-infusie komt diabetische ketoacidose vaker voor dan bij degenen die conventionele therapie krijgen.^{10,11} De oorzaak hiervan is vaak een onderbreking van de insulinetoevoer door technische problemen,^{10,11} bij afwezigheid van insuline-reserve.

Frequentie (in %) van luxerende factoren voor diabetische ketoacidose bij patiënten bekend wegens diabetes mellitus type 1^{3,4}

infectie	46
fout/verging in zelfbehandeling	27
geneesmiddelen, drugs en alcoholgebruik*	12
endocrinologische oorzaken	6
pancreatitis en andere abdominale oorzaken	7
myocardinfarct	6
overige†	22

*Onder andere thiaziden, β -receptorblokkers, calciumantagonisten en corticosteroïden.

†Onder andere hypokaliëmie en stress (fysiek, soms emotioneel).

Al in 1935 beschreef Beardwood abdominale symptomen zoals buikpijn, misselijkheid, braken en pijnlijke palpatie bij diabetische ketoacidose.¹² De buikpijn is meestal gegeneraliseerd of wordt in epigastrio gevoeld.¹³ Hoewel abdominale symptomen bij diabetische ketoacidose vaker voorkomen bij kinderen,¹²⁻¹⁴ moet men hier ook bij volwassenen zeker op bedacht zijn. Tenminste 20-30% van de patiënten met diabetische ketoacidose heeft symptomen die zozeer lijken op die van een acute buik dat er een diagnostisch probleem kan ontstaan en dat ten onrechte verwijzing naar de chirurg kan plaatsvinden.^{4 13}

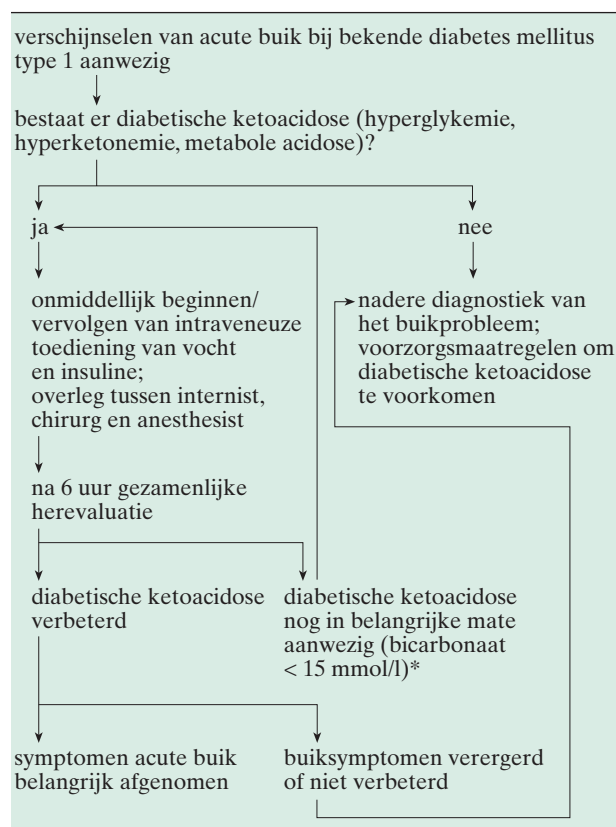
De literatuur geeft geen eenduidige verklaring voor de verschijnselen van acute buik bij diabetische ketoacidose. De buikpijn zou kunnen ontstaan door spasmen van het maag-darmkanaal,¹² maagdilataties of een vergrote lever.^{13 15} Een andere mogelijkheid die wordt genoemd is dat er krampen in de hulpademhalingspijpen ontstaan door veranderingen in plasma-elektrolytconcentraties.^{15 16} Bij 60-79% van de patiënten met een diabetische ketoacidose is de serumamylasewaaarde verhoogd.^{17 18} De vraag is of een verhoogde amylasewaaarde bij diabetische ketoacidose moet worden geïnterpreteerd als een teken van pancreatitis en zo ja, of de pancreatitis oorzaak of gevolg is van diabetische ketoacidose.¹⁹ Oudere publicaties schrijven een verhoogde serumamylasewaaarde in combinatie met gastro-intestinale symptomen toe aan acute pancreatitis. Latere publicaties bevestigen dit niet.^{17 19} Iso-enzymbepalingen wijzen uit dat 50-60% van de verhogingen van de amylaseactiviteit betrekking heeft op amylase van het speekselklierstype of op een mengsel van pancreas- en speekselklieramylase.^{18 20} Er is geen relatie gevonden tussen de ernst van de diabetische ketoacidose en de hoogte van de amylasewaaarde.¹⁸ Bij obductie van patiënten die overleden aan een ketoacidotisch coma dat gepaard ging met een hoge amylasewaaarde wordt in het algemeen geen pancreatitis gevonden.²¹

Omdat de buikpijn bij diabetische ketoacidose in het algemeen sterk vermindert binnen enkele uren na het beginnen van conservatieve behandeling gericht op het bestrijden van de diabetische ketoacidose en de dehydratie en elektrolytstoornissen, wordt nogal eens beschreven dat dehydratie een factor zou kunnen zijn die bijdraagt tot het ontstaan van de buikpijn. Er is echter geen relatie tussen het op de voorgrond treden van buikpijn en de ernst van de dehydratie of de hoogte van de glucoseconcentratie in het bloed gevonden.^{12 13} Wel vonden Campbell et al. een samenhang met de ernst van de ketoacidose.¹³ Buikpijn kwam méér voor bij patiënten bij wie de bicarbonaatconcentratie kleiner dan 10 mmol/l was.¹³

Wanneer proeflaparotomie wordt overwogen, moet worden meegewogen dat patiënten met diabetes mellitus op het moment dat hierbij diabetische ketoacidose als complicatie optreedt, een beduidend hoger risico lopen tijdens operatie.²² Door stress tijdens de operatie zullen de toch al verhoogde concentraties van catecholaminen en cortisol verder stijgen, waardoor de metabole situatie verder kan verslechteren.²³ Indien het niet

duidelijk is of de acute buik oorzaak of gevolg is, is de beste aanpak om te proberen de metabole situatie te verbeteren door middel van intraveneuze toediening van vocht, elektrolyten en insuline. Buikpijn die louter het gevolg is van diabetische ketoacidose neemt dan in het algemeen af binnen enkele uren na het begin van de behandeling.^{15 24} Als de verschijnselen van acute buik persisteren, moet vanzelfsprekend verdere diagnostiek verricht worden naar de oorzaak hiervan. Indien een chirurgische interventie noodzakelijk blijkt, verdient het de voorkeur om de operatie enkele uren uit te stellen tot de metabole toestand op een acceptabel niveau is gekomen (figuur).^{22 23}

Dames en Heren, patiënten met diabetes mellitus kunnen zich presenteren met een diabetische ketoacidose gepaard gaande met verschijnselen die passen bij een acute buik. Men moet zich realiseren dat de verschijnselen bij een diabetische acute buik zowel oorzaak als gevolg van de metabole ontregeling kunnen zijn en men moet zich afvragen of aan de diabetische acute buik een chirurgische oorzaak ten grondslag ligt of dat de buikverschijnselen gezien moeten worden als symptoom van diabetische ketoacidose per se. Ook moet bij elke patiënt met een acute buik, speciaal bij kinderen, diabetische ketoacidose in de differentiaaldiagnose voorkomen.



Stroomdiagram van het aanbevolen beleid bij een patiënt met diabetes mellitus type 1 en verschijnselen van een acute buik.

*Het afkappunt voor de bicarbonaatwaarde werd eerder gepubliceerd.¹

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis presenting as acute abdomen. – Three patients, two women aged 21 and 67 and a man aged 43 years, presented at the emergency department with diabetic ketoacidosis and abdominal symptoms mimicking an acute abdominal condition. In two of them laparotomy was performed which proved to be negative. Abdominal symptoms resolved after correction of metabolic, fluid and electrolyte disturbances. Symptoms indicating a possible diagnosis of acute abdomen have to be regarded as being compatible with diabetic ketoacidosis per se. However, a potential acute abdominal problem prompting surgical intervention should not be overlooked; it may have been the precipitating factor for diabetic ketoacidosis.

LITERATUUR

- ¹ Krentz AJ, Nattrass M. Acute metabolic complications of diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis, hyperosmolar non-ketotic syndrome and lactic acidosis. In: Pickup J, Williams G, editors. Textbook of diabetes. Oxford: Blackwell; 1997. p. 39.1-39.23.
- ² Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycaemic, hyperosmolar nonketotic state. In: Kahn CR, Weir GC, editors. Joslin's diabetes mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. p. 738-70.
- ³ Snorgaard O, Eskildsen PC, Vadstrup S, Nerup J. Diabetic ketoacidosis in Denmark: epidemiology, incidence rates, precipitating factors and mortality rates. J Intern Med 1989;226:223-8.
- ⁴ Siperstein MD. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. Endocrinol Metab Clin North Am 1992;2:415-32.
- ⁵ The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB complications study. Diabetologia 1994;37:278-85.
- ⁶ Soler NG, Bennett MA, FitzGerald MG, Malins JM. Intensive care in the management of diabetic ketoacidosis. Lancet 1973;1:951-4.
- ⁷ Basu A, Close CF, Jenkins D, Krentz AJ, Nattrass M, Wright AD. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. Diabet Med 1993;10:282-4.
- ⁸ Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. Am J Epidemiol 1983;117:551-8.

- ⁹ Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis. In: Porte jr D, Sherwin RS, editors. Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus. Stamford, Conn.: Appleton & Lange; 1997. p. 827-44.
- ¹⁰ Mecklenburg RS, Benson EA, Benson jr JW, Fredlund PN, Guinn T, Metz RJ, et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. JAMA 1984;252:3265-9.
- ¹¹ Peden NR, Braaten JT, McKendry JB. Diabetic ketoacidosis during long-term treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Care 1984;7:1-5.
- ¹² Beardwood jr JT. The abdominal symptomatology of diabetic acidosis. JAMA 1935;105:1168-72.
- ¹³ Campbell IW, Duncan LJ, Innes JA, MacCuish AC, Munro JF. Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation. Clinical significance. JAMA 1975;233:166-8.
- ¹⁴ Winegrad AI, Clemens jr RS. Diabetic ketoacidosis. Med Clin North Am 1971;55:899-911.
- ¹⁵ Valerio D. Acute diabetic abdomen in childhood. Lancet 1976;1:66-8.
- ¹⁶ Acute diabetic abdomen [letter]. BMJ 1961;i:1703.
- ¹⁷ Knight AH, Williams DN, Ellis G, Goldberg DM. Significance of hyperamylasaemia and abdominal pain in diabetic ketoacidosis. BMJ 1973;3:128-31.
- ¹⁸ Vinicor F, Lehrner LM, Karn RC, Merritt AD. Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: sources and significance. Ann Intern Med 1979;91:200-4.
- ¹⁹ Sonnenberg E van, Pitchumoni CS. Prolonged hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis. JAMA 1976;236:482-3.
- ²⁰ Warshaw AL, Feller ER, Lee KH. On the cause of raised serum amylase in diabetic ketoacidosis. Lancet 1977;1:929-31.
- ²¹ Finn R, Cope S. The plasma amylase in diabetic coma. Diabetes 1963;12:141-3.
- ²² Carey LC, Ellison EC. The endocrine pancreas. In: Dudrick SJ, Baue AE, Eiseman B, Maclean LD, Rowe MI, Sheldon GF, editors. Manual of preoperative and postoperative care. Philadelphia: Saunders; 1983. p. 570-7.
- ²³ Alberti KGMM. Diabetes and surgery. In: Porte jr D, Sherwin RS, editors. Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus. Stamford, Conn.: Appleton & Lange; 1997. p. 875-85.
- ²⁴ Wicks A. A case of diabetic ketosis presenting as an acute surgical abdomen. Cent Afr J Med 1970;16:163-4.

Aanvaard op 6 september 1999

Capita selecta

Het sinus-cavernosussyndroom

J.J.VAN OVERBEEKE, R.H.M.A.BARTELS EN J.M.PIETERS

Voor velen is de sinus cavernosus een doos van Pandora: een niet goed te plaatsen structuur binnen de schedel waardoorheen de A. carotis interna, venen en zenuwen op onduidelijke wijze lopen. Echter, niets is minder waar. De wanden van de sinus cavernosus zijn vast omschreven en het verloop van de A. carotis interna en de zenuwen is nagenoeg constant, zozeer zelfs dat neurotopografische diagnostiek mogelijk is. Op basis hiervan bespreken wij in dit artikel de klinische beelden die ma-

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

nifest worden bij een afwijking in en rondom de sinus cavernosus, na een anatomisch overzicht.

ANATOMIE

De sinus cavernosus bevindt zich op de schedelbasis ter weerszijden van de sella turcica van het os sphenoidale. De schedelbasis is bekleed met periost en met dura mater. De dura mater bestaat uit twee lagen: een laag die aansluit op het periost en een eigenlijke meningeale laag.¹ Beide lagen zijn nauw met elkaar verbonden tot één durabladd. Ter plaatse van de intracranieële veneuze

Academisch Ziekenhuis St. Radboud, afd. Neurochirurgie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Prof.dr.J.J.van Overbeeke en R.H.M.A.Bartels, neurochirurgen; J.M. Pieters, assistent-geneeskundige.

Correspondentieadres: prof.dr.J.J.van Overbeeke.