

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

OPROEP VAN GEGADIGDEN VOOR FELLOWSHIPS, INGESTELD DOOR HET KONINGIN WILHELMINA FONDS

Door het „Koningin Wilhelmina Fonds” zijn „Fellowships” ingesteld, welke door de Wetenschappelijke Raad van de Landelijke Organisatie voor de Kankerbestrijding worden toegekend.

Deze fellowships zijn in principe bestemd voor afgestudeerde artsen, biologen, chemici, fysici, farmaceuten, veterinairen en tandartsen, bij wie het voornemen bestaat om in de toekomst hun werkkraft in dienst te stellen van het kankeronderzoek.

Doctorandi in de geneeskunde, veeartsenijkunde of tandheelkunde kunnen eventueel ook in aanmerking komen. Zij, die met goed gevolg het examen arts, dierenarts of tandarts hebben afgelegd, genieten de voorkeur.

Voor de gekozen „fellow” wordt een bij zijn (haar) verlangen en aanleg passende werkgelegenheid gezocht in één of achtereenvolgens meer instituten, waar hij (zij) zich in diverse methodes van wetenschappelijk onderzoek kan bewakemen onder supervisie van ervaren onderzoekers. De opleiding zal gericht zijn op vorming tot zelfstandig werker op het gebied van de kanker. Elk „fellowship” wordt telkens voor een jaar (tot een maximum van drie jaar) toegekend. Verwacht wordt, dat na deze periode van wetenschappelijke vorming voor de fellow de mogelijkheid zal zijn ontstaan, in Nederland een passende positie in het kankeronderzoek te verwerven bv. aan een instituut voor kankeronderzoek, een kankercentrum, een universiteitslaboratorium of enig ander wetenschappelijk instituut, waar onderzoek in verband met het kankervraagstuk wordt verricht.

Verder worden senior-fellowships ingesteld voor hen, die met succes de termijn van drie jaar als opleidings-fellow hebben volbracht, of op andere wijze een geëigende vooropleiding hebben doorgemaakt en voor wie niet onmiddellijk een passende vaste positie aan een der bovengenoemde instituten of laboratoria beschikbaar is, of gecreëerd kan worden. In elk zodanig geval wordt door de Wetenschappelijke Raad overwogen, of de hoedanigheden van de opgeleide van dien aard zijn, dat het als een nadeel voor het kankeronderzoek in Nederland moet worden beschouwd als hij daarvoor wegens het ontbreken van een voor hem geschikte plaats toch nog verloren zou gaan.

Een senior-fellowship wordt toegekend voor een periode van ten hoogste vijf jaren.

De opleidings-fellow ontvangt een toelage, die gelijk is aan het salaris van een assistent aan een Rijksuniversiteit. De senior-fellow ontvangt een toelage die gelijk is aan het salaris van een wetenschappelijk ambtenaar 1e klas. Deze toelage zal tenslotte kunnen stijgen tot het salaris van een wetenschappelijk hoofdamtenaar A.

Men kan zich voor een fellowship te allen tijde schriftelijk aanmelden bij het Bestuur van de Landelijke Organisatie voor de Kankerbestrijding, de Lairessestraat 33, Amsterdam-Z. Aan deze aanmelding dienen alle van belang zijnde persoonlijke gegevens te worden toegevoegd, t.w. redenen der keuze, bijzondere belangstelling enz., evenals mogelijke referenties.

Indien de Wetenschappelijke Raad zulks wenselijk acht, ontvangt de sollicitant een oproep voor een persoonlijk onderhoud.

Een beslissing kan in het algemeen (vakantie-periodes

uitgezonderd) na ongeveer twee maanden worden verwacht.

Per jaar kunnen drie opleidings-fellowships worden toegekend. Niet meer dan drie senior-fellows kunnen gelijktijdig in functie zijn.

Amsterdam, 25 februari 1959

C. W. SCHÜLLER,
directeur L.O.K.

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; ter bevordering van spoedige plaatsing van de stukken behoudt de Redactie zich het recht voor, deze zo nodig te bekorten).

ÉTUDE DU COMPORTEMENT DU SITOSTÉROL ET DE LA PHÉNYLÉTHYLACÉTAMIDE (HYPOSTÉROL) SUR L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE

Dans les conditions où ils se sont placés, les auteurs hollandais (DOORENBOS, VALKEMA et SPEELMAN, 1958) n'ont pas observé d'action hypocholestérolémiant avec le phényléthylacétamide. D'après leur travail, le lecteur est amené à conclure que ce corps ne possède aucune action hypocholestérolémiant. De nombreux faits ne sont pas en accord avec une telle conclusion.

Au point de vue expérimental, le phényléthylacétate de soude a été trouvé actif chez la souris, le rat, le lapin; le phényléthylacétamide a été trouvé actif chez le poulet, le lapin, le chien. Ce sont là des faits irréfutables que nous ne détaillerons pas; M. DOORENBOS et ses collaborateurs s'étant placés uniquement du point de vue clinique, il était cependant utile de les affirmer.

Leur bibliographie est très incomplète et donc quelque peu partielle: nous voudrions la compléter. Le phényléthylacétamide a été trouvé hypocholestérolémiant par: ROSSI et RULLI (1955), JOYEUSE (1954), FOURATI (1956), BOUCHE (1956), ARRABIE-AUBIES (1954), GADRAT et QUERCY (1955), BOULIN e.a. (1956), et DRIESSEN et SCHULTZ (1957).

Depuis la parution du travail de M. DOORENBOS, LOEBL et SCHINDEL (1958) ont montré l'effet hypocholestérolémiant réel du phényléthylacétamide. GARRONE et BOSSONEY sont revenus sur la question, réaffirmant les résultats de 1958 et en apportant des observations portant sur 11 mois (*Praxis* 1958) et en utilisant une posologie faible.

L'action hypocholestérolémiant du radical phényléthylacétique a été prouvée, toujours chez l'homme, par FRANZINI, par SADA et FIOCCA, par VAILATI et INVERNIZZI, par MININNI et LE BRUN, par BREGANI et SACHSEL, par GIORDANO, SCHIANO et GALLO, par BARBONI, GOLINELLI et NONATO, par CUGUDDA et BARLETTA, par SEGA et BONAZI.

Pourquoi ces différences d'opinion? Les auteurs qui ont trouvé une activité au phényléthylacétate de soude ont utilisé des doses modérées, et aussi certains d'entre eux ont traité leurs malades très longuement. Des travaux expérimentaux poursuivis chez l'animal, et non encore publiés, montrent que la dose efficace doit être modérée; avec l'augmentation de la posologie, l'action hypocholestérolémiant cesse. D'autre part, chez l'homme, la cholestérolémie baisse, non pas de façon continue, mais en marquant des dents de scie; il faut donc, dans certains cas, un long recul pour juger de l'action du médicament.

Or, dans leur intéressant travail, M. M. DOORENBOS et ses collaborateurs se sont contentés de périodes d'observation atteignant exceptionnellement 12 semaines. Remarquons aussi que la posologie qui paraît la plus efficace, soit 1,20 g par jour, a été utilisée seulement chez 3 malades et dans des cas bien particuliers, puisqu'il s'agissait de très importantes hypercholestérolémies familiales: notons cependant

que dans le seul de ces 3 cas où le médicament a été utilisé pendant 20 semaines à une posologie faible, lipides totaux et cholestérol ont été, à la fin du traitement à un taux légèrement inférieur aux taux les plus bas de la période de contrôle.

M. DOORENBOS nous reproche de ne pas avoir eu, avant le traitement, un contrôle suffisant des variations spontanées de la cholestérolémie. En admettant la critique de M. DOORENBOS, nous lui répondrons qu'il était déjà intéressant, en 1953, époque à laquelle nous ne possédions aucun médicament hypocholestérolémiant, et où nous avons proposé le phényléthylacétamide, d'avoir un médicament permettant de maintenir aux taux les plus bas les variations spontanées de la cholestérolémie d'un malade hypercholestérolémique. Actuellement encore, un tel médicament n'est pas négligeable.

Nous avons tenus à cette mise au point indispensable, restant fermement convaincus de l'action hypocholestérolémiante du radical phényléthylacétique, premier hypocholestérolémiant proposé en thérapeutique.

Disons encore, que le phényl-méthyl-acétate de soude (dont nous avons signalé l'action hypocholestérolémiante en 1953, avec VIGNALAR, REDEL et COLS BELCOUR et dont le mécanisme d'action me paraît le même que celui du phényléthylacétate de soude) a une action freinatrice sur la cholestérolémie et l'athérosclérose du poulet, soumis à un régime athérogène (SUPNIEWSKI, A. CHRUSCIEL, T. CHRUSCIEL, GRYGLEWSKI et CZEKAJ, 1958).

Littérature: ARRABIE-AUBIES, H. (1954) Thèse Bordeaux. — BOUCHE, J. (1956) *Rev. Prat. (Paris)* 6, 21 sept. — BOULIN et col. (1956) *Diabète* No. 1. — DOORENBOS, H., A. J. VALKEMA et J. J. SPEELMAN (1958) *Ned. T. Geneesk.* 102, 1149. — DRIESSEN, F. M. L. et A. SCHULTZ (1957) *Ned. T. Geneesk.* 101, 1991. — FOURATI, M. (1956) Thèse Paris. — GADRAT, J. et P. QUERCY (1955) *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* 71, 841. — JOYEUSE, H. (1954) Thèse Paris. — LOEBL, K. et L. E. SCHINDEL (1958) *Lancet* II. — GARRONE et BOSSONEY (1958) *Praxis* 317. — ROSSI et RULLI (1955) *G. Biochim.* 4, 240.

Naarden, février 1959

J. COTTET

De reactie van collega COTTET op ons artikel geeft ons de gelegenheid opnieuw met nadruk te wijzen op de moeilijkheden verbonden aan de beoordeling van de werkzaamheid van een bepaald geneesmiddel, in het bijzonder wanneer het effect moet worden nagegaan op een variabele, die reeds aan grote spontane wisselingen onderhevig is. Zoals uit ons artikel bleek, is het onmogelijk de cholesterol-verlagende werking van enig agens te beoordelen bij een groep patiënten, die niet in stabiele klinische conditie zijn, terwijl hun voeding voorzover mogelijk constant is. Het lichamelijke en geestelijke welbevinden van de patiënt heeft meer invloed op het niveau van de cholesterolspiegel van het bloed dan diëtetische of medicamenteuze maatregelen.

Wij hebben geen ervaring over de cholesterol-verlagende werking van fenylethylacetamide bij dieren en hebben hieromtrent dan ook geen standpunt ingenomen. Wel willen wij er nu op wijzen, dat een eventueel effect op de bij dieren teweeggebrachte hypercholesterinemie volstrekt niet een analoge werking in de kliniek inhoudt.

Wanneer nu het effect van fenylethylacetamide berust op remming van het acetylcoënzym-A en het daardoor de cholesterol synthese belemmert, lijkt het onwaarschijnlijk, dat een lagere dosis van dit middel een betere uitwerking zou hebben. Trouwens ROSSI en RULLI, die in een later artikel (1957) succes vermeldden bij poliklinische patiënten op een vetarm dieet, volgden eveneens de door ons toege-

paste, door COTTET aangeraden dosering. Dezelfde ervaring hadden de andere door COTTET aangehaalde auteurs, met uitzondering van GARRONE en BOSSONEY. LOEBL en SCHINDL vonden een gemiddelde cholesterol daling van 36 mg/100 ml ofwel 10 pct van de uitgangswaarde bij 10 patiënten, die het advies hadden gekregen vooral niet zwaarder te worden; 5 patiënten reageerden echter niet.

GADRAT en QUERCY gaven korte tijd hyposterol aan een patiënte die het beeld toonde van xanthomateuze cirrose; in dit geval daalde het cholesterolgehalte echter met het verbeteren van de klinische toestand en van de gestoorde leverfunctie tot de norm.

Ook de waarnemingen van ARRABIE-AUBIES (één geval van „xanthomatose”, twee cholesterolbepalingen met drie maanden tussentijd, waarbij halverwege veertien dagen hyposterol werd gegeven) en van FOURATI (in 11 van 27 gevallen een daling van het cholesterol van 30 mg/100 ml of meer; in 12 gevallen geen daling van deze grootte, vaak zelfs een stijging; van de overige gevallen geen gegevens) kunnen toch bezwaarlijk als argument in deze discussie naar voren worden gebracht.

DRIESSEN en SCHULTZ brachten xanthomen tot verdwijning door lokale infiltratie met heparine, terwijl gelijktijdig hyposterol werd gegeven.

Ook na kennis genomen te hebben van de door COTTET aangehaalde gegevens, menen wij ons standpunt te kunnen handhaven, dat fenylethylacetamide onwerkzaam is bij de mens.

Literatuur: ROSSI, B. VAN en V. RULLI (1957) *Amer. Heart J.* 53, 277.

Groningen, 25 februari 1959

H. DOORENBOS
A. J. VALKEMA
J. J. SPEELMAN

HET THERAPEUTISCHE DILEMMA BIJ RESPIRATOIRE ACIDOSE

Naar aanleiding van de klinische les van Prof. FORMIJNE over de behandeling bij respiratoire acidose, zou ik enkele opmerkingen willen maken.

De genoemde verschijnselen bij emphysema pulmonum zijn uiteraard bekend, al of niet intermitterend. Op grond hiervan wordt in verschillende klinieken in deze gevallen carbogeen toegediend. Door het hierin aanwezige koolzuur (ongeveer 5 pct) zou het ademhalingscentrum, dat alleen nog maar op sterkere dan normale prikkels reageert, toch nog worden gestimuleerd. De resultaten van deze wijze van behandeling zijn waarschijnlijk afhankelijk van de ernst van de acidose. De enige mogelijkheid om zowel de hypoxie als ook de hypercapnie te bestrijden, is dus gelegen in een verbetering van de ventilatie, zoals ook door Prof. FORMIJNE wordt opgemerkt.

Inderdaad zijn er infectiegevaaren (en andere, met name bloedingen) verbonden aan tracheotomie. In respiratiecentra (waar lijdens aan poliomyelitis en andere ademhalingsverlammingen worden verpleegd) worden echter talloze tracheotomieën gedaan, terwijl hier slechts zelden infecties voorkomen.

Alvorens tot deze ingreep over te gaan overwege men echter, dat er eenvoudiger mogelijkheden zijn. Men kan kunstmatige ademhaling toepassen met behulp van compressie van de thorax door middel van bv. een ijzeren long. Het bezwaar van deze uitwendige compressie is mij niet duidelijk, tenminste indien deze lege artis wordt uitgevoerd en uitsluitend wordt gebruikt bij een acute, levensgevaarlijke toestand.

Veel minder ingrijpend kan men tewerk gaan door ge-