

Voorbestraling van de mammae ter voorkoming van gynaecomastie bij de behandeling van prostaatacarcinoom met oestrogenen

Oestrogenen worden algemeen toegepast bij de behandeling van prostaatkanker. De bijwerking, gynaecomastie, met overgevoeligheid van tepel en klier en het begeleidende psychologisch effect veroorzaken ongemak en angst bij de patiënten. Voorbestraling van de mammae vermindert deze bijwerking aanzienlijk. COOK e.a. (1973) hebben ervaring met 70 patiënten. Zij dienen 900 r, oppervlakte-dosis, in één keer toe over een veld van 5 cm doorsnee met een stralenkwaliteit van 2,4 mm Al of 0,5 mm Cu H.V.D. (halveringsdikte). Voorbestraling heeft een beter effect dan bestraling van reeds ontwikkelde gynaecomastie. In een referaat (1963) werd, in dit verband, de invloed van ioniserende stralen op het borstklierweefsel beschreven.

Literatuur: COOK, S. en A. RODRIGUEZ-ANTUNEZ (1973) Pre-estrogen irradiation of the breast to prevent gynaecomastie. *Amer. J. Roentg.* 117, 662. — Referaat (1963) *Ned. T. Geneesk.* 107, 91.

B. VERBEETEN Sr.

Verloskunde en vrouwenziekten

Het effect van ultrageluid op menselijke chromosomen

Ultrageluid wordt in de verloskunde en gynaecologie steeds vaker toegepast voor het vaststellen van de bipariëtale diameter van de foetale schedel, van vroege zwangerschap,

tweelingzwangerschap, mola hydatidosa en van de plaats van de placenta of van onbegrepen weerstanden in het kleine bekken. BROWN en GORDON (1967) toonden beschadiging van de chromosomen van planten en dieren aan bij gebruik van ultrageluid. Er bestond een lineair verband tussen dosis (intensiteit \times tijd) en graad van beschadiging.

MERMUT en medewerkers (1973) gingen na of de bij de genoemde diagnostische ingrepen gebruikte ultrageluid-doseringen beschadiging teweeg kunnen brengen. Twee culturen van menselijke volwassen lymfocyten en 4 culturen van foetaal navelstrengbloed werden gedurende de gehele incubatieperiode, die varieerde van 72 tot 90 uur, blootgesteld aan een diagnostische dosis ultrageluid. Overeenkomstige culturen van dezelfde oorsprong ondergingen geen ultrageluidbehandeling maar dienden als controles. Hierna werden uit de behandelde en de controleculturen 926 cellen dubbel-blind onderzocht op chromosomale aberraties. Hoewel een langere expositietijd werd gebruikt dan gewoonlijk bij diagnostische toepassingen, bleek er geen significant verschil te bestaan tussen de bestraalde en niet bestraalde cellen. De auteurs menen dan ook dat bij het gebruik van ultrageluid, zoals dit nu plaatsvindt in de verloskunde en gynaecologie, geen gevaar voor chromosomale aberraties van moeder en kind zijn te duchten.

Literatuur: BROWN, B. en D. GORDON (1967) *Ultrasonic techniques in biology and medicine*. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. — MERMUT, S., P. KATAYAMA, R. DEL CASTILLO en H. W. JONES (1973) *Obstet. and Gynec.* 41, 4.

P. G. HART

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de redactie; deze behoudt zich het recht voor de stukken te bekorten)

Indicaties en methode voor de maagzuursecretiebepaling

Gaarne zouden wij enige kanttekeningen willen maken bij het artikel van DEKKER, SANDERS en TIJTGAT (1973), in het bijzonder over de waarde van het maagzuursecretieonderzoek voor het stellen van de diagnose Zollinger-Ellison-syndroom (ZE-syndroom).

De mening van de auteurs dat het onderzoek van de maagzuursecretie een waardevol diagnosticum voor het ZE-syndroom kan zijn, onderschrijven wij volledig. Hun mededeling, dat de uitkomsten van de maagzuursecretiebepalingen na een subtotaal maagresectie niet meer zo specifiek zijn, suggereert dat de resultaten bij een intacte maag dat wel zouden zijn. Gegevens uit de literatuur en eigen ervaring wijzen er niet op, dat de uitkomsten van het maagzuuronderzoek bij een intacte maag specifiek zijn voor het ZE-syndroom dan de uitkomsten verkregen bij een resectie-maag. Wel is in het algemeen de uitvoering van het maagzuuronderzoek bij een intacte maag eenvoudiger dan bij een resectie-maag.

In de literatuur worden een aantal criteria voorgesteld betreffende de maagzuursecretie, die zouden pleiten voor een ZE-syndroom, te weten een basale zuursecretie van meer dan 15 mmol H⁺/h voor een intacte maag, meer dan 5

mmol H⁺/h voor een resectie-maag (AOYAGI e.a. 1966) en een ratio tussen basale en maximale zuursecretie van meer dan 0,6 (MARKS e.a. 1961). Ook andere criteria worden gebruikt, bv. die, welke betrekking hebben op de nachtelijke zuursecretie (ELLISON e.a. 1964). Zoals de tabel toont, voldoen lang niet alle patiënten met een ZE-syndroom aan deze criteria. Daarentegen beantwoorden de uitkomsten, verkregen bij een aantal patiënten met een ulcus duodeni of ulcus jejunum pepticum en soms zelfs bij gezonde personen, wel aan de genoemde criteria. Het maagzuuronderzoek bij het ZE-syndroom geeft dus geen ondubbelzinnige uitkomsten. Veel-er is er een geleidelijke overgang tussen de resultaten van het maagzuuronderzoek bij patiënten met een ulcus duodeni en patiënten met het ZE-syndroom. De bepaling van het serum-gastrinegehalte daarentegen maakt het stellen van de diagnose ZE-syndroom doorgaans mogelijk in een stadium, waarin er nog geen sprake is van een maagzuursecretie die aan de gebruikelijke criteria voor het ZE-syndroom beantwoordt. LEWIN e.a. (1972) konden bij 23 van 75 patiënten die verdacht werden van het ZE-syndroom deze diagnose bevestigen door het aantonen van hoge serum-gastrinespiegels. De resultaten van het maagzuuronderzoek bij deze 23 patiënten waren slechts bij minder dan de helft van hen suggestief voor het ZE-syndroom. SANCHEZ e.a. (1972) wijzen erop dat bij patiënten met het Zollinger-Ellison-syndroom de secretie van maagzuur in de loop van enige jaren kan

GEGEVENS OVER DE MAAGZUURSECRETIE VAN PATIËNTEN MET HET ZOLLINGER-ELLISONSYNDROOM, PATIËNTEN MET EEN ULCUS DUODENI OF JEJUNI EN GEZONDE PERSONEN. DE PERCENTAGES HEBBEN BETREKKING OP HET AANTAL PATIËNTEN DAT VOLDOET AAN DE GENOEMDE CRITERIA VOOR HET ZOLLINGER-ELLISONSYNDROOM, DE GROOTTE VAN DE DESBETREFFENDE PATIËNTENGROEP IS TUSSEN HAAKJES AANGEGEVEN

	<i> criterium voor het Zollinger-Ellison-syndroom</i>	<i> Basale zuursecretie Intacte maag > 15 mmol H⁺/h</i>	<i> Resectiemaag > 5 mmol H⁺/h</i>	<i> Ratio: $\frac{\text{basale zuursecretie}}{\text{maximale zuursecretie}} > 0,6$</i>
Patiënten met het Zollinger-Ellison-syndroom	AOYAGI e.a. 1966	68% (n= 31)	55% (n= 17)	56% (n= 16)
	RUPPERT e.a. 1967	60% (n= 5)		60% (n= 5)
	BADER e.a. 1968	62% (n= 21)	60% (n= 5)	76% (n= 17)
	LAMERS e.a. 1973	50% (n= 2)	100% (n= 3)	75% (n= 4)
Patiënten met een ulcus duodeni of je juni	AOYAGI e.a. 1966	3% (n= 42)	6% (n= 17)	2% (n= 58)
	BADER e.a. 1968	3% (n= 100)	13% (n= 30)	14% (n= 100)
	KAYE e.a. 1970	10% (n= 90)		2 (n= 90)
	LAMERS e.a. 1973	6% (n= 30)		6% (n= 30)
Gezonde personen	AOYAGI e.a. 1966	0% (n= 28)	0% (n= 22)	4% (n= 50)
	LAMERS e.a. 1973	0% (n= 20)		0% (n= 20)

toenemen tot waarden, die als karakteristiek worden beschouwd, en zij adviseren, bij verdachte patiënten het onderzoek regelmatig te herhalen. De waarde van de bepaling van de maagzuursecretie voor een vroegtijdige diagnose van het ZE-syndroom is dus beperkt.

Een door de auteurs niet besproken, maar onzes inziens niet onbelangrijke kwestie, is het nut van langdurige maagzuurmetingen, zoals de bepalingen van de nachtelijke zuursecretie, ter vaststelling van de mate van hypersecretie van maagzuur. Wij zelf zagen een patiënt met een histologisch bewezen ZE-syndroom die slechts voldeed aan één criterium betreffende de zuursecretie, namelijk een nachtelijke zuurproductie van meer dan 100 mmol H⁺/12 uur (ELLISON e.a. 1964). De resultaten van het maagzuuronderzoek bij deze patiënt waren als volgt: basale zuursecretie 4,28 mmol/h; basale zuurconcentratie 52 mmol H⁺/l; ratio tussen basale en maximale zuursecretie 0,15; nachtelijke maagsapsecretie 975 ml met 120 mmol H⁺/12 uur. Ongeveer dezelfde waarden werden bij herhaling gemeten.

Een laatste kanttekening betreft de tabel van gemiddelde waarden van basale en maximale zuursecretie naar gegevens van SEGAL (1965). Daar bij patiënten met een ZE-syndroom de pariëtale cellen van de maag ten gevolge van de hypergastrinemie onder basale omstandigheden reeds sterk gestimuleerd zijn, zal na toediening van een stimulant zoals pentagastrine, slechts een matige stijging van de zuursecretie ontstaan. Uitgaande van deze waarneming hebben MARKS e.a. (1961) een criterium voorgesteld, dat een aanwijzing zou bieden om de diagnose ZE-syndroom te stellen, nl. een ratio tussen basale en maximale zuursecretie van meer dan 0,6. Uit vele literatuurgegevens blijkt, dat een ratio van meer dan 0,6 bij ongeveer 60% van de patiënten met het ZE-syndroom wordt gevonden (zie bv. de tabel). Indien men deze ratio uit de gegevens van SEGAL, genoemd in de tabel in het artikel van DEKKER e.a., berekent, komt men tot de conclusie dat een waarde kleiner dan 0,58 typisch zou zijn voor het ZE-syndroom. Dit komt in het geheel niet overeen met wat in werkelijkheid bij het merendeel van deze patiënten wordt gevonden. De genoemde uitslagen van het maagzuuronderzoek naar de gegevens van SEGAL zijn wat betreft het ZE-syndroom dus zeker niet instructief, nog afgezien van het feit, dat het opgeven van een gemiddelde waarde van de maagzuursecretiebepaling bij groepen patiënten met een ulcus duodeni, een ulcus ventriculi, een maagcarcinoom of

een ZE-syndroom geen nut heeft, daar de overlap tussen de verschillende groepen groot is.

Literatuur: AOYAGI, T. en W. H. J. SUMMERSKILL (1966) Gastric secretion with ulcerogenic islet cell tumor. *Arch. intern. Med.* 117, 667. — BADER, J. P. (1968) Biological diagnosis of the Zollinger-Ellison-syndrome. In: DEMLING en OTTENJANN, *Non-insulin producing tumors of the pancreas*, bl. 41. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. — DEKKER, W., G. T. B. SANDERS en G. N. J. T. TIJTGAT (1973) Indicaties en methode voor de maagzuursecretiebepaling. *Ned. T. Geneesk.* 117, 744. — ELLISON, E. H. en S. D. WILSON (1964) The Zollinger-Ellison syndrome: Re-appraisal and evaluation of 260 registered cases. *Ann. Surg.* 160, 512. — KAYE, M. D., J. RHODES en P. BECK (1970) Gastric secretion in duodenal ulcer, with particular reference to the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 58, 476. — LAMERS, C. B. H., P. J. M. BERRETTY, O. L. M. BIJVOET, H. J. M. JOOSTEN, E. J. C. LUBBERS, H. MULLER, J. H. S. NADORP, D. O. NIELANDER, Wm. PENN, H. PRENEN, P. H. M. SCHILLINGS, U. A. TERMOTE en J. H. M. VAN TONGEREN (1973) Het Zollinger-Ellison syndroom. Waarnemingen bij 8 patiënten. (Wordt gepubliceerd.) — LEWIN, M. R., B. H. STAGG en C. G. CLARK (1972) Acid secretion, plasma gastrin levels and the diagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 13, 849. — MARKS, I. N., G. SELZER, J. H. LOUW en S. BANK (1961) Zollinger-Ellison syndrome in a Bantu woman, with isolation of a gastrin-like substance from the primary and secondary tumors. Case report. *Gastroenterology* 41, 77. — RUPPERT, R. D., N. J. GREENBERGER, F. M. BEMAN en F. M. McCULLOUGH (1967) Gastric secretion in ulcerogenic tumors of the pancreas. *Ann. intern. Med.* 67, 808. — SANCHEZ, R. E., W. P. LONGMIRE en E. PASSARO (1972) Acid secretion and serum gastrin levels in the Zollinger-Ellison syndrome. *Calif. Med.* 116, 1. — SEGAL, H. L. (1965) Physiology of gastric secretion. *Amer. J. Gastroent.* 44, 423.

Nijmegen, 18 juni 1973

C. B. H. LAMERS

J. H. M. VAN TONGEREN

Wij zijn dankbaar voor de opmerkingen en aanvullingen van Dr. LAMERS en Dr. VAN TONGEREN. Wel zijn wij verwonderd, dat zij zo in extenso ingaan op de waarde van de maagzuursecretie bij het Zollinger-Ellisonsyndroom.

De doelstelling van ons artikel was, een meer gestandaardiseerde methode van maagzuursecretiebepaling te beschrijven en op de beperkte klinische indicaties van het maagzuursecretie-onderzoek te wijzen. Het was zeker niet de bedoeling het maagzuursecretiepatroon bij het syndroom van Zollinger-Ellison te analyseren zoals Dr. LAMERS en Dr. VAN TONGEREN dit doen.

Van de overlapping tussen de waarden van maagzuursecretiebepaling bij groepen patiënten met ulcus duodeni, ulcus ventriculi, maagcarcinoom, een Zollinger-Ellisonsyndroom en normalen zijn wij ons bewust, de cijfers in onze tabel dienen dan ook alleen als oriëntatie omtrent de grootteorde van de verkregen uitkomsten. Juist deze variabiliteit was één van de redenen dit artikel te publiceren.

Of de nachtelijke 12-uurs-maagzuursecretiebepaling superieur is aan die van de basale zuursecretie blijft onzes inziens ondanks de door de collegae LAMERS en VAN TONGEREN beschreven waarneming bij één van hun Zollinger-Ellisonpatiënten, nog een open vraag.

Amsterdam, 9 juli 1973

W. DEKKER

G. T. B. SANDERS

G. N. TIJTGAT

Combinatie van geneesmiddelen; mogelijkheden en beperkingen

In het zeer lezenswaardige artikel van Prof. ARIËNS (1973) wordt de indruk gewekt, door de wijze van literatuurvermelding, dat zowel de publikatie van ELIS e.a. (1967) als die van CUTHBERT e.a. (1969) betrekking hebben op fenylpropanolamine. ELIS e.a. toonden echter aan, dat van oraal toegediende fenylefrine de bloeddrukverhogende werking zeer sterk gepotentieerd werd door de behandeling met een monoamino-oxydase-remmer; de parenteraal toegediende fenylefrine werd daarentegen in geringe mate gepotentieerd. Dit wijst erop dat althans voor fenylefrine de verklaring voor de potentiëring na orale toediening wél gezocht dient te worden in een sterke toename van de hoeveelheid fenylefrine die de bloedbaan bereikt. Voor fenylpropanolamine zou de wijze van potentiëring inderdaad kunnen overeenkomen met die bij de verwante efedrine: hiervan werden de orale en de parenterale doses gelijkkelijk in hun werking versterkt door een MAO-remmer (ELIS e.a. 1967).

Literatuur: ARIËNS, E. J. (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117, 434. — CUTHBERT, M. F., M. P. GREENBERG en S. W. MORLEY (1969) *Brit. med. J.* I, 404. — ELIS, J., D. R. LAURENCE, H. MATTIE en B. N. C. PRICHARD (1967) *Brit. med. J.* II, 75.

Leiden, 21 juni 1973

H. MATTIE

Gaarne dank ik collega MATTIE voor de door hem terecht gemaakte opmerking en de daarbij gegeven toelichting.

Nijmegen, 19 juli 1973

E. J. ARIËNS

Antistofproductie na influenzavaccinatie bij enkele hematologische ziektebeelden

SYBESMA e.a. (1973) vonden bij patiënten met maligne hematologische ziektebeelden na influenzavaccinatie minder vaak een significante titerstijging dan bij een controlegroep. Als grenswaarde voor deze significante titerstijging nemen zij een viervoudige titerstijging aan. Het komt ons voor, dat een meer kwantitatieve vergelijking bij deze groepen goed mogelijk is. Wanneer men mag aannemen, dat in een homogene groep de logaritmen van de titerstijging (als quotiënt van de titer na en vóór de vaccinatie) ongeveer normaal verdeeld zijn (HINTZEN, 1971), kan men de gemiddelde titerstijging bij patiënten en controlepersonen berekenen. Het is namelijk opmerkelijk dat HINTZEN geen significant verschil in titerstijging vond tussen patiënten onder immunosuppressieve therapie na niertransplantatie en dialysepatiënten. Dit is daarom van belang, omdat een niet significante titerstijging niet per se hetzelfde is als een onvoldoende titerstijging.

Op vergelijkbare wijze zou berekend kunnen worden hoe de correlatie is tussen titerstijging en het gehalte van de verschillende immunoglobulinen.

Literatuur: HINTZEN, A. H. J., Proefschrift, Leiden 1971. — SYBESMA, J. PH. H. B., J. D. HOLTZER en B. J. M. ZEGERS (1973) *Ned. T. Geneesk.* 117, 672.

Leiden,

Maastricht, 21 juni 1973

H. MATTIE

A. H. J. HINTZEN

De door collega MATTIE aangegeven methode is mogelijk wanneer de homogeniteit en de omvang der groepen voldoende zijn om een meer kwantitatieve bewerking te rechtvaardigen. Dit is bij de meeste proefgroepen in ons onderzoek niet het geval. Vandaar dat wij ons hebben beperkt tot het vastleggen van het relatieve aantal personen dat volgens een algemeen gebruikt criterium al dan niet antistof had gevormd. Hiervoor eist men in een gegeven serumpaars een viervoudige titerstijging. Deze eis geldt voor een afzonderlijk geval en hangt samen met de foutenspreiding in de uitkomsten van de gebruikte serologische methode. Wij hebben dan ook niet gesproken over een „significante titerstijging” in statistische zin. Voor de bepaling van antistofvorming in een grotere groep is het geometrisch gemiddelde van de titerstijgingen als uitgangspunt bruikbaar en komt de viervoudseis niet aan de orde.

Overigens vonden wij, evenals HINTZEN, géén direct aanwijsbare invloed van medicamenteuze immunosuppressieve therapie op de antistofproductie na influenzavaccinatie.

Utrecht,

Leiden,

Utrecht, juli 1973

J. PH. H. B. SYBESMA

J. D. HOLTZER

B. J. M. ZEGERS

BERICHTEN

Buitenland

WERELDBERICHTEN

World Medical Association. De wereldorganisatie heeft een belangrijk lid verloren: de American Medical Association heeft namelijk voor het lidmaatschap bedankt. Reeds in het begin van dit jaar hadden de Amerikanen aangekondigd dat

zij van plan waren, uit de WMA te stappen. De beslissing hieromtrent werd op de jaarvergadering van de AMA genomen op grond van de overweging, dat na beraad over de kosten en de voordelen „in view of the continuing need for fiscal restraint” het lidmaatschap niet meer werd begeerd.