

opleveren in die zin dat er een ruime mate van overeenstemming zal kunnen komen over een ubiquitair voorkomende groep van ziektebeelden die men schizofrenie noemt. Ook binnen de gestelde criteria blijft er dan nog een duidelijke heterogeniteit naar overheersende symptomatologie, beloop, duur en dergelijke.

2. Sinds ruim een halve eeuw zijn er minstens een honderdtal theorieën gelanceerd vanuit allerhande invalshoeken, niet zelden met de impliciete en soms met de expliciete pretentie zo niet dé sleutel, dan toch wel de fundamentele toegang tot die sleutel van de complexe etiologie en pathogenese van het schizofrenie-probleem te hebben gevonden.

Eén van die invalshoeken is de biochemie, van waaruit in de loop der jaren enige tientallen verklaringshypothesen zijn ontsproten, die nogal eens met zodanige verve zijn gebracht, dat zij een plaats in de publiciteitsmedia haalden. Al deze meestal enkelvoudige vondsten zijn eendagsvliegen gebleken met de daarmee gepaard gaande desillusies (men herinnere zich van nog vrij recent de „pink spot“!), al zijn sommige bevindingen bij bepaalde varianten van het ziektebeeld en onder bepaalde omstandigheden mogelijk wel een kleine schakel in het waarschijnlijk zeer gecompliceerde proces van de schizofrene pathologie of ten aanzien van bepaalde facetten daarbij.

De reden waarom ik deze aan collega DE WIED in grote lijnen vermoedelijk wel bekende historie van het schizofrenie-vraagstuk ophaal is de volgende:

Op bl. 331 wordt onder andere gerefereerd aan een eerste serie van 6 schizofrene patiënten, die alle 6 op de behandeling met DTyE gunstig hebben gereageerd, zij het dat afname of zelfs een verdwijnen der symptomen bij 3 slechts korte tijd en bij de overige 3 enkele weken stand hielden. Verwezen wordt naar de publikatie van VERHOEVEN e.a. (1978).

Welnu, ook wanneer men er rekening mee houdt dat de zogenaamde „Letters to the Editor“ van de *Lancet* maar zeer kort mogen zijn met slechts summier essentiële informatie, dan nog, of misschien juist door hetgeen wél vermeld wordt over deze patiënten, heb ik ernstige twijfels over de diagnose van deze schizofreen genoemde patiënten. Het zouden onder andere bijvoorbeeld intermitterende psychosen buiten schizofreen kader om kunnen betreffen. Ten einde het risico van nieuwe desillusies te beperken en om te voorkómen dat veelbelovend onderzoek naar factoren die mogelijk een belangrijke rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van bepaalde psychotische stoornissen, opnieuw zou verzanden door o.a. twijfelachtige en later niet reproduceerbaar blijvende uitkomsten, kan aan de groep onderzoekers rond collega DE WIED slechts met klem worden aanbevolen voor de „clinical trials“ goede waarborgen te stellen aan de klinisch-psychiatrische selectie daarvoor. Daarbij zullen voor een kritisch ingesteld psychiatrisch forum de voor het onderzoek aangeboden ziektebeelden – al of niet van schizofrene aard – zo homogeen mogelijk moeten worden samengesteld en overtuigend geadstrueerd dienen te worden.

Hoewel de blikvanger „Schizofrenie en endorfinen: een hypothese“ zijn uitwerking, op mij althans, niet heeft gemist, ware het in dit stadium van het onderzoek beter geweest de term schizofrenie vooralsnog geheel te vermijden en voorlopig niet verder te gaan dan te gewagen van „bepaalde, nog nader te omschrijven psychotische stoornissen“. Het is bijvoorbeeld ook niet ondenkbaar dat endorfinen een rol spelen bij bepaalde circumscripste symptomen, zoals bijv. katatone verschijnselen of een bepaalde soort hallucinaties of agressie-dysregulaties of paranoïde reacties

enz. zonder dat er sprake behoeft te zijn van schizofrenie. Gaarne hoop ik dat mijn bedoeling van deze kritische kanttekeningen in constructieve zin moge worden verstaan.

*Literatuur:* REE, J. M. VAN en D. DE WIED (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 327. — VERHOEVEN, W. M. A., H. M. VAN PRAAG, P. A. BOTTER e.a. (1978) *Lancet* I, 1064.

Rotterdam, maart 1979

G. A. LADEE

Naar aanleiding van het ingezonden stuk van collega LADEE wijs ik de lezers op het artikel van VERHOEVEN e.a. dat zo juist verschenen is in de *Arch. gen. Psychiatry*. Hierin staan de ziektebeelden beschreven van de patiënten die met DTyE zijn behandeld.

Mocht men desondanks nog nadere informatie willen hebben, dan kan men die inwinnen bij de eerste auteurs van dat artikel, de collegae VERHOEVEN en VAN PRAAG.

Utrecht, april 1979

D. DE WIED

### *Oestrogeen en „de overgang“: een opeenhoping van hypothesen*

LAPPOHN (1979) beschrijft in zijn lezenswaardig commentaar het climacterieel syndroom aan de hand van de indeling van NOVAK (1947) en WIESEL (1924). NOVAK (1947) onderscheidt drie vaste verschijnselen die het climacteriële syndroom vormen: anovulatie, menopauze en vasomotore stoornissen. WIESEL (1924) meent, dat de vegetatieve en psychische constitutie van de vrouw de verschijnselen van het climacterium bepaalt.

De auteur vermeld niet het vele klinisch-epidemiologisch onderzoek van recentere datum (PRILL en LAURITSEN 1970; VAN KEEP en HASPELS 1977; UTIAN 1977). Dit vinden wij jammer omdat deze auteurs een indeling hanteren, die niet alleen mogelijkheden biedt voor een medische, maar ook voor een gedragswetenschappelijke benadering van het klachtenbeeld. Men onderscheidt nu een climacterieel syndroom en een oestrogeen-deficiëntiesyndroom. Wat het climacterieel syndroom betreft, hierbij komen typische en steeds terug te vinden klachten voor zoals opstijgingen, zweetaanvallen en paresthesiën.

Hiernaast vindt men een aantal klachten van psychische aard, waarvan prikkelbaarheid, neerslachtigheid en depressie wel de meest bekende zijn, maar die zich in verschillende vormen kunnen manifesteren. Wat het oestrogeendeficiëntiesyndroom betreft, ook hierbij komen zeker opstijgingen en zweetaanvallen voor, maar bovendien symptomen die terug te voeren zijn op morfologische veranderingen in het lichaam en waaraan ten grondslag ligt het wegvalen van de ovariële oestrogeenproductie. De meest bekende van deze symptomen zijn de dyspareunie door atrofie van het vagina-epitheel, en incontinentieklachten door atrofie van het trigonum urogenitale en de urethra.

Voorts onderbouwt de auteur de opmerking van STURDEE e.a. (1978), dat er geen direct verband bestaat tussen oestrogeentekort en vegetatieve stoornissen met literatuur, waaruit een duidelijk gunstig effect van placebo op de hevigheid en frequentie van „hot flushes“ zou blijken (COOPE e.a. 1975; THOMSON en OSWALD 1977). Het onderzoek van COOPE e.a. (1975) toont echter aan, dat er weliswaar een verbetering is van de „menopausal index score“ op place-

bo, maar dat deze significant beter is met oestrogeentherapie. Dan is er na de cross-over, waarbij de placebogroep voort gaat met oestrogeen en de oestrogeengroep voort gaat met placebo een verdere daling op oestrogeen en niet op placebo. Integendeel, ook wanneer het weekgemiddelde aan „hot flushes” geteld werd, bleek wanneer placebo na oestrogeen werd toegediend, er een sterke stijging van het weekgemiddelde te ontstaan. Dit komt ons voor als een markant oestrogeeneffect boven placebo. THOMSON en OSWALD (1977), die het effect van piperazine-oestron-sulfaat op climacterische symptomen nagingen in vergelijking met placebo, vinden een goed effect van beide maar een extra effect van oestrogeentoedieningen en wel, dat de periodes van slapeloosheid verminderen. Eén groep kreeg eerst placebo, daarna oestrogeen, de andere groep alleen placebo. Een „cross-over” vond niet plaats, de ene groep onderging dus het effect van oestrogeen na voorbehandeling met placebo, de andere groep bleef continu op placebo. Was de volgorde anders geweest, dan toont juist het onderzoek van COOPE e.a. (1975) aan, hoezeer de uitkomsten kunnen verschillen. Onverlet blijft dus het gunstige effect van oestrogeen op enige zekere en mogelijk een gunstig effect op enige onzekere symptomen van deze levensfase. Dit neemt niet weg, dat wij ons gaarne aansluiten bij de opmerking van de auteur, dat de beschikbare therapieën symptomatisch zijn en zeker wat betreft de oestrogeensubstitutie niet zonder risico.

Het ware wellicht duidelijker geweest, als de auteur deze risico's nog eens naar voren gebracht had, zoals het endometriumcarcinoom, de veranderingen in stollingsfactoren (COOPE 1975) en leverfunctiestoornissen. Niet alleen de maatschappij zou haar visie op het naderend senium moeten herzien zoals LAPPÖHN stelt, maar onzes inziens zeker ook de vrouw zelf. Een instelling die de vrouw hierbij helpt is de VIDO (Vrouwen In De Overgang). De VIDO heeft zich o.a. ten doel gesteld de vrouw in de overgang te informeren over de fysiologische veranderingen die zich in haar lichaam voltrekken en hoe deze veranderingen in haar beleveniswereld kunnen doorwerken. Als gunstig effect van deze activiteiten kan de medicus verwachten, dat de vrouw niet alleen meer inzicht krijgt in haar eigen lichaamsprocessen, maar bovendien kan meedenken over de wenselijkheid van oestrogeentherapie.

*Literatuur:* COOPE, J., J. M. THOMSON en L. POLLER (1975) *Brit. med. J. IV*, 139. — KEEP, P. A. VAN en A. A. HASPELS (1977) *Oestrogeen therapie in climacterium en postmenopauze*. Excerpta Medica, Amsterdam — LAPPÖHN, R. E. (1979) *Ned. T. Geneesk. 123*, 396. — PRILL, H. J. en C. LAURITZEN (1970) In: H. SCHWALM en G. DÖDERLEIN, *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Vol. 8, bl. 339. Urban & Schwarzenberg, München. — NOVAK, E. R. (1954) *J. Amer. med. Ass. 154*, 217. — THOMSON, J. en I. OSWALD (1977) *Brit. med. J. II*, 1317. — STURDEE, D. W., K. A. WILSON, E. PIPILI e.a. (1978) *Brit. med. J. II*, 79. — UTIAN, W. H. (1977) *Obstet. Gynec. Survey*, 32, 193.

Utrecht,  
Leiden, april 1979

E. G. C. VAN SEUMEREN  
C. D. VAN DER DOES

Ik dank de collegae VAN SEUMEREN en VAN DER DOES voor hun reactie op mijn commentaar. Zij zullen zeker begrepen hebben dat het niet mijn bedoeling is geweest de staf te breken over de behandeling van climacteriële klachten met oestrogene hormonen — een richtlijn voor deze behandeling, zoals die in de Groninger Vrouwenklinik wordt gehanteerd, zal in een van de volgende

nummers van dit Tijdschrift verschijnen — doch wél over het lichtvaardig voorschrijven van potente middelen, waarvan de werkwijze niet duidelijk is en waarvan de neveneffecten op lange termijn niet zijn te overzien.

Ik proef in de reactie een pleidooi voor multidisciplinaire aanpak van het climacteriële syndroom. Indien dit zou inhouden dat de behandeling van niet-somatische verschijnselen bij de individuele patiënt zou worden „afgeschoven” naar een beoefenaar van de gedragswetenschappen, verklaar ik mij tot een tegenstander van een dergelijke aanpak. De existentiële problemen van de vrouw in het climacterium vragen om een zeer directe arts-patiëntrelatie waarin de arts — na eventueel multidisciplinair ingewonnen advies — geen symptoombestrijding zou moeten bieden, maar hulp aan de gehele patiënt. Mijs inziens is de VIDO daarbij een niet te onderschatten bondgenoot vanuit de maatschappij.

Groningen, april 1979

R. E. LAPPÖHN

### *Antimicrobiële therapie van bacteriële endocarditis*

Over het caput selectum van MICHEL (1979) willen wij de volgende opmerkingen maken:

1. Betreffende het laboratorium-onderzoek: MICHEL adviseert, de serumbactericidie te meten als de therapie niet snel aanslaat en noemt een verdunningsfactor 8 voldoende; hij vermeldt echter niet bij welke wijze van toediening van het antibioticum en (indien intermitterende therapie wordt bedoeld) op welk tijdstip van het doseringsinterval; de genezingskans zal veel lager zijn bij een serumbactericidie 1:8 tijdens een continu druppelinfuus dan wanneer dezelfde factor wordt gevonden aan het einde van het doseringsinterval bij intermitterende toediening en dit geldt zeker als de nierfunctie van de patiënt goed is.

2. Naar aanleiding van de therapie van endocarditis door zeer gevoelige streptokokken ( $MRC \leq 0,2$  E/ml) stelt MICHEL, dat BARZA e.a. (1974) zouden hebben aangetoond dat intermitterende intraveneuze toediening de voorkeur verdient boven toediening als continu druppelinfuus. Naar onze mening toonden BARZA e.a. echter slechts aan dat intermitterende toediening sneller hogere piek-spiegels gaf in subcutaan geïmplanteerde fibrinestolsels dan een continu infuus. Theoretisch zal in de zg. „steady state” in weefselvloeistof gemiddeld dezelfde niet-(eiwit)gebonden antibioticumspiegel (hetzelfde „oppervlak onder curve”) worden gevonden als in serum (CRONBERG 1978a,b — zoals onlangs experimenteel werd aangetoond door PETERSON e.a. (1978) — onafhankelijk van de wijze van toediening. Misschien wordt bij intermitterende toediening van hoge doses het evenwicht sneller bereikt doordat de bindingsplaatsen op de eiwitten verzadigd raken en er aldus meer niet-eiwitgebonden antibioticum circuleert dan normaal. Anderzijds zou intermitterende toediening nadeliger kunnen zijn doordat de weefselspiegel dan sterker zou kunnen fluctueren en daardoor gedurende een gedeelte van het interval onder de MRC zou kunnen dalen. De betrekkelijk snelle hergroei van gevoelige streptokokken nadat de concentratie van penicillines onder de MRC daalt (SHANSON e.a. 1978; WILSON en ROLINSON 1979, weliswaar door toevoeging van penicillinase) maakt een continu werkzame concentratie wenselijk. Wij zijn daarom van mening dat het voordeel van intermitterende toediening van penicilline onzeker is. Dit voordeel is overigens alleen