

## *Subsidies voor klinisch experimenteel kankeronderzoek door de Maurits en Anna de Kock Stichting*

Het fonds van de Maurits en Anna de Kock Stichting heeft voor het jaar 1982 gelden beschikbaar ter ondersteuning van de aanschaf van apparatuur ten behoeve van klinisch experimenteel kankeronderzoek. Onderzoekers die menen voor een dergelijke subsidie in aanmerking te komen dienen een aanvraag in te dienen bij het Bestuur van de Maurits en Anna de Kock Stichting, Laboratorium voor Radiobiologie, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam.

In deze aanvraag moeten de vraagstelling, de methoden en de duur van het onderzoeksproject vermeld worden. Ook dient aangetoond te worden dat de aangevraagde investering niet mogelijk is langs de gebruikelijke kanalen. De aanvraag moet de instemming hebben van de directie van de instelling of het hoofd van het laboratorium.

Prof. dr. G. W. BARENDSEN,  
voorzitter

## INGEZONDEN

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

### *Diazoxide bij de hypertensieve crisis: snelle injectie of langzame infusie?*

De mededeling van collega THIEN e.a. (1981) dat diazoxide bij 7 patiënten met ernstige hypertensie na langzame (30-60 min.) intraveneuze infusie een even sterke daling van de bloeddruk teweegbracht als na snelle injectie is niet zonder praktisch belang. Zeer snelle en drastische verlaging van de bloeddruk kan natuurlijk gevaarlijk zijn en de schrijvers wijzen er terecht op dat een dergelijke behandeling zelden nodig is. De consequentie van deze gedachtengang is echter dat behandeling met diazoxide evenzo zelden nodig is. De vraag is dan ook niet zozeer „snel of langzaam” maar „al of niet”. Mijn antwoord is: niet, behalve een enkele uitzondering. In de eerste plaats is het twijfelachtig of langzame intraveneuze toediening wel zo veilig is. Uit de door Thien e.a. gepubliceerde illustraties blijkt dat de bloeddruk na het stoppen van de infusie nog aanzienlijk verder kan dalen; bij twee van de drie patiënten was de daling van de bloeddruk in het eerste half uur nadat de infusie was stopgezet zelfs even groot als tijdens de infusie. In de tweede plaats heeft diazoxide maar één belangrijk voordeel boven andere krachtige vaatverwijdende middelen, zoals nitroprusside en dihydralazine, namelijk een lang aanhoudende werking, zodat continue toediening met invasieve bloeddrukbeobachting niet noodzakelijk is. Voor het overige heeft diazoxide alleen maar nadelen. Op korte termijn veroorzaakt het tachycardie en renale water- en zoutretentie. Beide effecten belasten het hart. De polsfrequentie kan, zoals blijkt uit een door Thien e.a. gepubliceerde illustratie, verdubbelen. Oedeemvorming is niet zeldzaam. In de derde plaats zijn gedurende de laatste jaren enkele middelen ontwikkeld die een sterke en lang aanhoudende arteriële vaatverwijding geven zonder evenwel aanleiding te geven tot tachycardie en water- en zoutretentie. Een van deze middelen is inmiddels op de markt, namelijk captopril (ATKINSON e.a. 1980; WHITE e.a.

## *Subsidie-aanvraag voor onderzoek op het gebied van reuma en andere verwante stoornissen van het bewegingsapparaat*

De Raad voor Gezondheidsresearch TNO wijst via de door hem ingestelde Commissie voor Onderzoek van reuma en andere verwante stoornissen van het bewegingsapparaat onderzoekers in dit gebied op de mogelijkheid tot het doen van een subsidie-aanvraag. Vóór 1 maart 1982 kunnen onderzoekers projecten waarvoor subsidie voor 1983 gevraagd wordt, indienen bij de coördinator reumaresearch van het Bureau van de Raad voor Gezondheidsresearch TNO, mw. M. B. J. A. Janssens, arts, Postbus 297, 2501 BD Den Haag, telefoon 070-814481, toestel 230 of 210. De hiervoor benodigde formulieren kunnen op bovenstaand adres aangevraagd worden.

Door de sedert 1972 bijgehouden inventarisatie van het reuma-onderzoek komt de Commissie aan de hand van prioriteitenstelling tot adviezen voor financiële hulpverlening aan de betrokken onderzoekers door bijvoorbeeld de Nederlandse Vereniging tot Rheumatiekbestrijding en het Praeventiefonds.

1980). Na orale toediening veroorzaakt dit middel een geleidelijke daling van de bloeddruk binnen 30-90 min. Bij patiënten die tevoren zeer krachtig met diuretica zijn behandeld kan men voorzichtig beginnen met 12,5 mg. In andere gevallen begint men met 25 mg. Wordt na 30 minuten nog geen effect gezien dan kan de dosis worden herhaald. Blijft de bloeddruk dan nog steeds te hoog dan kan men furosemide geven waardoor het effect van captopril wordt gepotentieerd. Vooral bij patiënten met coronaire sclerose en (of) decompensatio cordis is captopril veiliger dan diazoxide. Alleen bij die patiënten, bij wie men er vrijwel zeker van wil zijn dat de bloeddruk in 30 minuten een aanvaardbare waarde bereikt, is diazoxide eventueel te verkiezen boven captopril omdat captopril op deze korte termijn misschien minder vaak effectief is. Daar staat tegenover dat bij zulke patiënten continue bewaking van bloeddruk en hartfrequentie zeer gewenst is, zodat het belangrijkste voordeel van diazoxide, de lang aanhoudende werking, wegvalt. Trouwens in deze spoedgevallen wordt vaak veel tijd verloren met het inbrengen van catheters, terwijl in die zelfde tijd een oraal middel zijn werk al had kunnen doen. Blijven over eclampsie en pre-eclampsie. Er is bijna geen ervaring met captopril in deze toestanden, ook niet bij proefdieren en men beschouwt zwangerschap voorlopig nog als een contra-indicatie.

*Literatuur:* ATKINSON, A. B., J. J. BROWN, A. F. LEVER e.a. (1980) *Lancet I*, 105. — THIEN, TH., F. TH. M. HUYSMANS en R. A. P. KOENE (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 1823. — WHITE, N. J., H. YAMAYA, B. RAJAGOPALAN e.a. (1980) *Lancet II*, 108.

Rotterdam, november 1981 M. A. D. H. SCHALEKAMP

Wij zijn het met collega Schalekamp eens, dat de tachycardie, welke optreedt na toediening van diazoxide, een extra belasting voor het hart vormt. Onlangs hebben wij echter kunnen aantonen, dat dit probleem op eenvoudige

wijze kan worden opgelost door direct vóór de diazoxide-infusie propranolol (0,2 mg/kg lichaamsgewicht) of metoprolol (0,25 mg/kg lichaamsgewicht) intraveneus toe te dienen (HUYSMANS e.a. 1982). Dit geeft een vrijwel volledige blokkade van de tachycardie, terwijl het bloeddrukverlagende effect van diazoxide niet versterkt wordt. Hoewel natriumretentie en oedeemvorming bij chronische (orale) behandeling met diazoxide vrijwel altijd ontstaan, spelen deze neveneffecten bij de acute behandeling nauwelijks een rol.

Het is inderdaad juist, dat bij twee van de drie patiënten de daling na het staken van de diazoxide-infusie nog vrij groot was. Het betreft hier echter bijzondere gevallen, nl. een patiënte die tweemaal een infuus kreeg en een patiënte met eclampsie. Bij een grote groep niet-eclampsiepatiënten (n=74) was de daling van de gemiddelde arteriële druk (MAP) tijdens de diazoxide-infusie 18,2% en na het staken nog slechts 3,3%. De grootste absolute dalingen, die werden gevonden, waren resp. 11 mmHg voor de systolische en 13 mmHg voor de diastolische bloeddruk (bij twee verschillende patiënten). Bij drie patiënten werd de infusie onderbroken omdat een voldoende bloeddrukdaling was bereikt. De laagst gemeten bloeddruk in deze groep was 126/58 mmHg. Deze gegevens illustreren dat diazoxide per infuus een veilige methode is.

Dit kan niet zonder meer gezegd worden van de acute behandeling met captopril. Het is ongetwijfeld juist, dat dit middel een welkome aanvulling vormt in ons therapeutisch arsenaal, maar voorzichtigheid blijft voorlopig geboden. Ook bij captopril dient toediening onder zorgvuldige bewaking plaats te vinden. Met name bij patiënten die diuretica gebruiken, bij patiënten met een renovasculaire hypertensie en bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, dient onzes inziens met lagere doses, bijv. 3 of 6 mg, te worden begonnen. Bij twee patiënten zagen wij 60 tot 75 minuten na een gift van 12,5 mg captopril dalingen van de MAP met 47,4 en 42%. Hiermee komt men in het gebied waar neurologische complicaties dreigen (LEDINGHAM en RAJAGOPALAN 1979). Bij een andere patiënt ontstond zelfs een MAP-daling van 36%. Ook andere auteurs manen tot voorzichtigheid (HOORNTJE en DONKER 1981) of houden een zoutinfuus bij de hand om plotselinge grote bloeddrukdalingen op te vangen (LARAGH e.a. 1981).

De conclusie, dat captopril veiliger zou zijn dan de door ons aanbevolen diazoxide-infusie lijkt dan ook voorbarig en vindt onvoldoende steun in klinische waarnemingen.

*Literatuur:* HOORNTJE, S. J. en A. J. M. DONKER (1981) *Hypertension* 3, 507. — HUYSMANS, F. T. M., Th. THIEN en R. A. P. KOENE (1982) *Amer. Heart J.* Ter perse. — LARAGH, J. H., D. B. CASE, S. A. ATLAS e.a. (1981) *Hypertension* 3, 507. — LEDINGHAM, J. G. G. en B. RAJAGOPALAN (1979) *Quart. J. Med.* 48, 25.

Nijmegen, december 1981

TH. THIEN  
F. T. M. HUYSMANS  
R. A. P. KOENE

## Menstruatie en maanstanden

Kort geleden verscheen een berichtje in dit tijdschrift waarin gepoogd werd het verhaaltje over menstruatie en maanstanden tot sprookje te promoveren (LINTHORST 1981). Auteur had tevergeefs geprobeerd een samenhang te vinden tussen begindatum van de menstruatie en maanstanden. Proefpersonen waren een zeer groot aantal vrouwen be-

trokken bij het bevolkingsonderzoek cervixcarcinoom van Cyt-U-Universitair. Een vergelijking met literatuurgegevens van andere onderzoeken ontbrak geheel. Zo'n vergelijking is, voorzichtig geformuleerd, een wetenschappelijke noodzaak om tot een gefundeerde uitspraak te komen of er wel of geen verband bestaat tussen menstruatie en maanstanden.

Naar de relatie tussen schijngestalten van de maan en voortplanting van de mens is reeds lang onderzoek gedaan. Voor wie de literatuur bestudeert, zal het duidelijk worden dat de resultaten lang niet altijd in overeenstemming zijn met elkaar. Zo vonden MENAKER en MENAKER (1957) bij een totaal van ruim 120.000 geboorten dat er significant meer plaatsvonden in de halve maancyclus beginnend een dag of 2 voor volle maan, dan in de halve cyclus beginnend een dag of 2 voor nieuwe maan. Ook kwamen ze met de suggestie dat „the peak of conception and probably ovulation appears to occur at full moon or a day before it, ...”. McDONALD (1966) vond significant meer geboorten tijdens volle en nieuwe maan dan in het eerste en laatste kwartier (totaal aantal geboorten: 1907). Minder zeker van hun zaak waren OSLEY en medewerkers (1973) toen ze vonden dat, bij een totaal van 500.000 geboorten, in de halve maancyclus voorafgaande aan volle maan meer geboorten plaatsvonden dan in de halve maancyclus volgend op volle maan. Deze onderzoekers relativeren hun bevindingen met de woorden: „A firm claim cannot be made for the reality of the lunar effect, for the effect is not large compared to the probable error. It is near the boundary of statistical significance.” Voor wat betreft menstruatie en ovulatie komt PCHOBRADSKY (1974) tot de conclusie dat in zijn onderzoek bij 43 vrouwen (ruim 6000 menstruatiecycli) geen verband bestond met de schijngestalten van de maan.

Onlangs zijn gegevens gepubliceerd waarbij een positieve samenhang bleek te bestaan tussen maanstanden en menstruatie (CUTLER 1980). De gegevens werden verzameld in een 14 weken durend dubbelblind prospectief onderzoek, gedurende de herfst van 1977. Proefpersonen waren studentes van 19-22 jaar, gynaecologisch volwassen, nullipaar, die geen IUD of orale anticonceptie gebruikten. Van de 312 onderzochte vrouwen waren er 68 met een menstruatiecycclus die parallel bleek te lopen met de maancyclus ( $29,5 \pm 1$  dag; „lunar period cyclers”). Van deze vrouwen menstrueerden er 47 (69%) in de twee kwartieren omstreeks volle maan ( $P < 0,001$ ). (In een oriënterend onderzoek bij 127 vrouwen werden ook 29 „lunar period cyclers” gevonden, waarvan er 22 (76%) in hetzelfde lichte deel van de maancyclus bleken te menstrueren;  $P < 0,01$ .) Voorts bleken er van de 312 vrouwen 53 te zijn met onregelmatige menstruatiecycli. In deze groep vrouwen werd ook gevonden dat van de in totaal 110 menstruaties er 64 plaatsvonden in de lichte helft van de maancyclus, significant meer dan bij kans verwacht mocht worden ( $P < 0,04$ ). In de overblijvende groep van 191 vrouwen kon geen duidelijke samenhang tussen menstruatie en maancycli worden aangetoond. Toch komt Cutler tot de conclusie dat zowel vrouwen met duidelijk regelmatige cycli, als vrouwen met duidelijk onregelmatige cycli vaker ovuleren in de twee kwartieren omstreeks nieuwe maan, wanneer de maan de grootste aantrekkingskracht op de aarde heeft. Deze vondsten zijn onlangs bevestigd door een vrijwel identiek opgezet onderzoek bij 305 vrouwen gedurende de herfst van 1979 (dr. E. Friedmann 1981, persoonlijke mededeling). Ook zij vond dat bij vrouwen met een regelmatige menstruatiecycclus („lunar period cyclers”; n=97, 32%) er meer (n=63, 65%) met de menstruatie begonnen omstreeks volle maan dan in de kwartieren omstreeks nieuwe maan (n=34, 35%) ( $P < 0,01$ ).