

Jaren geleden heeft ondergetekende een onderzoek gedaan naar het verband tussen tijdstip van conceptie/geboorte en maanstand. Het onderzoek had betrekking op ruim 9000 geboorten in Nederland in het jaar 1958, waarbij allerlei informatie verzameld was door 228 huisartsen via het Nederlands Huisartsen Genootschap. Voor het onderzoek werd alleen uitgegaan van de spontaan levend geboren met een zwangerschapsduur tussen de 260 en 309 dagen. De aldus verkregen 7951 geboorten bleken gelijkelijk verdeeld te zijn over de vier kwartieren van de maancyclus. Werd echter gekeken naar de eerste dag van de laatste menstruatie welke voorafging aan de conceptie (totale $n=9049$), dan bleken significant meer menstruaties begonnen te zijn bij afnemende maan (derde en vierde kwartier) ($P<0,05$). Aannemende dat conceptie plaatsvond circa twee weken na de eerste dag van de menstruatie, dan kon geconcludeerd worden dat er bij wassende maan meer concepties plaatsvonden dan bij afnemende maan.

Voor wat betreft grote huisdieren is het wellicht interessant te vermelden dat voor koeien gevonden is dat er significant meer geboorten plaatsvinden in de twee kwartieren omstreeks nieuwe maan (SLOB 1968). Voor paarden bleken de geboorten random verdeeld te zijn over de maancyclus (SLOB 1967).

Samenvattend kunnen we stellen dat er voldoende gegevens voorhanden zijn om in bepaalde gevallen een eventuele relatie te veronderstellen tussen menstruatie (ovulatie/conceptie) en maancyclus. Mogelijk had ook LINTHORST (1981) een verband gevonden, wanneer de proefpersonen jonger waren geweest en (of) wanneer de gegevens van de vrouwen met regelmatige, 29-daagse menstruatiecycli apart waren geanalyseerd.

Literatuur: CUTLER, W. B. (1980) *Am. J. Obstet. Gynec.* 137, 834. – LINTHORST, G. (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 1340. – McDONALD, R. L. (1966) *J. Genet. Psychol.* 108, 81. – MENAKER, W. en A. MENAKER (1959) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 77, 905. – OSLEY, M., D. SUMMERVILLE en L. B. BORST (1973) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 117, 413. – POCHOBRADESKY, J. (1974) *Amer. J. Obstet. Gynec.* 118, 1136. – SLOB, A. K. (1967) *Veeteelt & Zuivelberichten* 10, 505; (1968) *Veeteelt & Zuivelberichten* 11, 23.

Rotterdam, september 1981

A. K. SLOB

Het onderwerp van bovenaangehaalde brief aan de Redactie betrof uitsluitend begintdata van de menstruatie van 150.000 verschillende vrouwen en dus niet periodes van 7 of 15 dagen of zelfs van 9 maanden. Het niet vermelden van elkaar steeds tegensprekende artikelen over dit onderwerp heeft geen betekenis voor de resultaten van eigen onderzoek. In een brief aan de Redactie is opgave van literatuur niet noodzakelijk. Ovulatie, menstruatie en bevalling zijn fysiologisch onvergelykbare gebeurtenissen die niet in één onderzoek betrokken kunnen worden zonder elks specifieke eigenschappen en variaties in beschouwing te nemen.

Het onderzoek van Cutler (1979) heeft weer betrekking op periodes van 31 dagen, verdeeld in een lichte (16 dagen) en een donkere (15 dagen) periode. Haar uitspraken gelden voor enkele kleine sub-groepen van de in totaal geregistreerde studentes, waarbij de mogelijke invloeden van exogene factoren (studie-stress; examen e.d.) niet zijn vermeld. 191 van de 312 studentes hielden zich overigens niet aan hun regels (61%). Voor tweevoeters blijft het sprookje recht overeind!

Utrecht, november 1981

G. LINTHORST

Het „maligne” neuroleptische syndroom

De collegae GELMERS en DE SMIT (1981) vragen terecht aandacht voor het maligne neuroleptica-syndroom. In hun artikel wordt een overgang gesuggereerd van acute dystone reacties (in navolging van SIGWALD e.a. 1959 door Gelmers en De Smit dyskinetisch-hypertone syndromen genoemd) naar het maligne neurolepticasyndroom. Van de patiënten, die neuroleptica gebruiken, krijgt 2% acute dystone reacties (MARSDEN en JENNER 1980) en Gelmers en De Smit zien kennelijk deze bijwerking als een voorbode van het maligne neurolepticasyndroom, maar de gepresenteerde ziektegeschiedenissen, de literatuur, noch onze eigen ervaringen leveren hieraan veel steun. Meestal ontwikkelt zich een stuporeus katatoon beeld met snel in ernst toenemende vegetatieve verschijnselen zonder dat er een acute dystonie aan voorafgaat (GELENBERG en MANDEL 1977; REGESTEIN e.a. 1977; WEINBERGER en KELLY 1977). Het is heel goed mogelijk, dat een acute dystonie en het maligne neurolepticasyndroom bij dezelfde patiënt voorkomen. De pathofysiologische verklaring van beide verschilt echter. De acute dystone reacties bij het proefdier en de mens worden veroorzaakt door een combinatie van verhoogde dopamine-afgifte secundair aan de toediening van neuroleptica en een verhoogde gevoeligheid van de striataire post-synaptische dopaminereceptoren (MARSDEN en JENNER 1980). Daarentegen zou de dopamineblokkade bij het maligne neurolepticasyndroom vermoedelijk in de hypothalamus en mogelijk ook in het mesolimbische systeem plaatsvinden (ENDERSON en WOOTEN 1981). De acute dystone reacties reageren daarbij prompt op toediening van anticholinergica (MARSDEN en JENNER 1980), terwijl een gunstige reactie daarvan bij het maligne neuroleptica-syndroom pas na dagen gezien kan worden (WEINBERGER en KELLY 1977) en soms helemaal niet optreedt (MORRIS e.a. 1980).

Gelmers en De Smit schrijven het ontstaan van dit syndroom toe aan een acute toxische reactie door *overdosering* van neuroleptica. Het woord overdosering verdient enige nuancering. De literatuurgegevens – ook de door de schrijvers aangehaalde artikelen – geven aan, dat het syndroom vroeg of laat bij een behandeling met neuroleptica kan optreden en ook kan ontstaan na een eenmalige therapeutische standaarddosering (GERLE 1964; MELTZER 1973; WEINBERGER en KELLY 1977; GELLER en GREYDANUS 1979; GRUNHAUS e.a. 1979; ENDERSON en WOOTEN 1981).

De differentiatie met de acute pernicioze psychose kan moeilijk of zelfs onmogelijk zijn, vooral wanneer het jonge patiënten betreft met een in korte tijd ontstaan psychiatrisch ziektebeeld. Ter illustratie de volgende ziektegeschiedenis:

Enige tijd geleden behandelden wij een jongeman van 21 jaar, die in aansluiting aan een psychotrauma toenemend angstig en verward werd. Patiënt werd op de dag van het optreden van deze angsttoestand in een ziekenhuis elders opgenomen, waar hij gesedeerd werd middels injecties met 25 mg clopentixol (Sordinol), 100 mg chloorprotixeenhydrochloride (Truxal) en 50 mg levomepromazine (Nozinan) 2 x per dag, gedurende 4 dagen. Reeds de 1e dag ontstond een tachycardie (150/min.), de 2e dag ontstond koorts, die na 4 dagen 38,8°C bedroeg; bovendien ontstond een stuporeus beeld met katatonie; patiënt was vanaf de 2e dag van opname incontinent voor urine, later ook voor faeces. Het beeld werd toen geduid als een zich ontwikkelende pernicioze psychose en de temperatuur daalde inderdaad op een medicatie met corticosteroiden (en staken van de neuroleptica) om snel weer op te lopen nadat begonnen was met haloperidolmedicatie (max. 20 mg. dd), waarbij

orfenadrine (Disipal) tot 150 mg per dag werd gegeven. Een snel toenemende vegetatieve dysregulatie met hyperthermie (39,6°C), hypertensie, tachycardie, bleekheid, profuus zweten en incontinentie met daarbij stupor en katatonie en bovendien een snel oplopende CPK-spiegel waren aanleiding tot overplaatsing. Het was ons toen niet duidelijk of het een psychogeen bepaalde pernicioze psychose of een iatrogeen bepaald maligne neuroleptica-syndroom betrof. Er was geen reactie op orfenadrine parenteraal, noch op fysostigmine (dat gegeven werd ter uitsluiting van een anticholinerge crise). Omdat er geen verbetering optrad en er geen aanwijzingen waren voor een primair neurologisch lijden, en omdat bovendien een spontaan insult, enkele dagen tevoren, resulteerde in een tijdelijk verdwijnen van het stuporeuze katatone beeld, werd door ons besloten tot elektroshocktherapie. Reeds na de eerste shock daalde de temperatuur. Na 3 elektroshocks was patiënt duidelijk minder hypertoon en sprak hij spontaan enkele zinnen. In totaal werden in één week 10 elektroshocks toegediend, waarna het uiterst alarmerende beeld verdwenen was.

Dergelijke patiënten vallen in de literatuur onder verschillende diagnostische rubrieken en ondergaan derhalve ook een verschillende behandeling. Zo wordt gesproken van „psychogene koorts”, die gunstig reageert op elektroshocktherapie (O'TOOLE en DIJCK 1977), van een „pernicioze psychose”, die gunstig reageert op corticosteroiden (CHRISSTOFFELS en THIEL 1970; SILBERMANN en BOER 1975) of elektroshocktherapie (TOLSMA 1967); of van het „maligne neuroleptica-syndroom”, waarbij de nadruk ligt op het staken van de neuroleptica en een behandeling met anticholinergica of amantadine (GELENBERG en MANDEL 1977; GELLER en GREYDANUS 1979; GRUNHAUS e.a. 1979). Een fatale afloop, ondanks staken van neuroleptica en het geven van anticholinergica, is ook reeds beschreven (MORRIS e.a. 1980). Indien de behandeling op deze manier onvoldoende resultaat heeft, lijkt het ons van belang over te gaan op een behandeling met corticosteroiden of elektroshocks. Het feit, dat dit ziektebeeld op zo'n uiteenlopende wijze geïnterpreteerd wordt, wijst op een verschil in visie over de etiologie. Het is bekend (STAUDER 1935), dat deze beelden konden ontstaan in een tijdperk, waarin neuroleptica nog niet beschikbaar waren. Thans worden zij uitsluitend gezien bij psychiatrische patiënten, die behandeld worden met neuroleptica.

Er zijn nu 3 mogelijkheden: Neuroleptica, met name potente neuroleptica zoals flufenazine en haloperidol, zijn in staat het beschreven beeld te veroorzaken. Hiertegen pleit, dat er nooit melding wordt gemaakt van patiënten zonder psychiatrische voorgeschiedenis, die met neuroleptica behandeld worden. MORRIS e.a. 1980 halen twee referenties aan, waarin een maligne neuroleptica-syndroom beschreven zou zijn bij niet-psychiatrische patiënten. Bij nalezen blijkt, dat de eerste publikatie niet een beschrijving betreft van een maligne neuroleptica-syndroom, maar van een chronische dystonie bij een kind (SHIELDS en BRAY 1976), en de tweede een fatale hyperthermie na toediening van haloperidol aan een verslaafde patiënt met ernstige onthoudingsverschijnselen (GREENBLATT e.a. 1978), die toch zeker onder de categorie psychiatrische patiënten valt. Geconcludeerd kan worden, dat er tot op heden geen aanwijzingen zijn, dat neuroleptica een maligne neuroleptica-syndroom bij niet-psychiatrische patiënten kunnen veroorzaken.

Een tweede mogelijkheid is, dat de gevallen, die vroeger vermeld werden in het pre-neuroleptica-tijdperk, nu nog voorkomen, maar dat deze patiënten nu allemaal neuroleptica krijgen. Misschien pleit voor deze mogelijkheid de

bevinding van MELTZER (1975), dat bij hernieuwde toediening van hetzelfde neurolepticum het syndroom niet opnieuw ontstond.

Een derde mogelijkheid is een interactie van neuroleptica en een „farmacologische gevoeligheid” van patiënten, die door hun psychiatrische toestandsbeeld meer ontvankelijk zijn voor deze reactie. Deze mogelijkheid is al in 1970 gesuggereerd door CHRISSTOFFELS en THIEL. Een zelfde idee lanceerden WEINBERGER en KELLY 1977.

Gelmers en De Smit beschreven een intrigerend syndroom, waarover de acten nog lang niet gesloten zijn.

Literatuur: CHRISSTOFFELS, J. en J. H. THIEL (1970) *Psychiat. Neurol. Neurochir.* 73, 177. — GELENBERG, A. J. en M. R. MANDEL (1977) *Arch. gen. Psychiat.* 34, 947. — GELLER, B. en D. E. GREYDANUS (1979) *J. clin. Psychiat.* 40, 102. — GELMERS, H. J. en A. DE SMIT (1981) *Ned. T. Geneesk.* 125, 1535. — GERLE, B. (1964) *Acta psych. scand.* 40, 65. — GREENBLATT, D. J., P. L. GROSS, J. HARRIS e.a. (1978) *J. clin. Psychiat.* 39, 673. — GRUNHAUS, L., S. SANCOVICI en R. RIMON (1979) *J. clin. Psychiat.* 40, 99. — HENDERSON, V.W. en G. F. WOOTEN (1981) *Neurology (Minneap.)* 31, 132. — MARSDEN, C. D. en P. JENNER (1980) *Psychol. Med.* 10, 55. — MELTZER, H. Y. (1973) *Psychopharmacol. (Berl.)* 29, 337. — MORRIS, H. H., W. F. Mc.CORMICK en J. A. REINARZ (1980) *Arch. Neurol.* 37, 462. — REGESTEIN, Q. R., J. S. ALPERT en P. REICH (1977) *J. Amer. med. Ass.* 238, 618. — SHIELDS, W. D. en P. F. BRAY (1976) *J. Pediat.* 88, 301. — SIGWALD, J. D., D. BOUTTIER en S. COURVOISIER (1959) *Rev. Neurol.* 100, 53. — SILBERMANN, R. M. en F. BOER (1975) *Ned. T. Geneesk.* 119, 693. — STAUDER, K. H. (1935) *Arch. gen. Psychiat.* 102, 614. — O'TOOLE, J. K. en G. DIJCK (1977) *Dis. nerv. Syst.* 38, 852. — TOLSMA, F. J. (1967) *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)* 70, 1. — WEINBERGER, D. P. en M. J. KELLY (1977) *J. nerv. ment. Dis.* 165, 263.

Groningen, oktober 1981

J. W. SNOEK

R. H. VAN DEN HOOFDAKKER

R. HAAXMA

De beide door ons beschreven patiënten ontwikkelden een maligne neuroleptisch syndroom, terwijl reeds (acute) dystone reacties waren opgetreden; het moet duidelijk zijn, dat dit een overgang is. Uit onze beschrijving — ook slechts als zodanig bedoeld — valt onzes inziens niet af te leiden, dat wij hieraan consequenties verbinden ten aanzien van de pathofysiologie. De verklaring, die Snoek c.s. hiervoor geeft, daarbij HENDERSON en WOOTEN (1981) aanhalend, is met de toevoeging „vermoedelijk” overigens weinig zeggend.

Met de constatering, dat in de literatuur de diagnostische rubricering van de verschillende extrapiramidale ziektebeelden na het toedienen van neuroleptica nogal verwarrend is, kunnen wij instemmen, maar dat GELENBERG en MANDEL (1977) bij hun patiënten een maligne neuroleptisch syndroom zouden beschrijven, zonder ook maar bij één van hun acht patiënten de lichaamstemperatuur te vermelden, gaat ons te ver!

Hoewel wij door aan het Editorial (1973) alsmede aan DELAY en DENIKER (1968) te refereren duidelijk meenden te stellen, dat het maligne neuroleptische syndroom kan optreden na gebruikelijke neuroleptica-doses, is het goed dat Snoek c.s. hierop nog eens de nadruk leggen. Wel wordt algemeen gewaarschuwd voor het toedienen van hoge doses potente neuroleptica (AYD 1961; KORCZYN 1980).

Uit ervaring is ons bekend, dat differentiatie met de

acute pernicioze psychose grote moeilijkheden kan opleveren en wij zijn dankbaar, dat Snoek c.s. dit opnieuw met een ziektegeschiedenis illustreren.

Literatuur: AYD, F. J. (1961) *J. Amer. med. Ass.* 175, 1054. – DELAY, J. en P. DENIKER (1961) In: P. J. VINKEN en G. W. BRUIJN, *Handbook of clinical neurology*. Deel 6, bl. 248. North Holland Publ. Co., Amsterdam. – Editorial

(1973) *Arch. gen. Psychiat.* 28, 463. – GELENBERG, A. J. en M. R. MANDEL (1977) *Arch. gen. Psychiat.* 34, 947 – HENDERSON, V. W. en G. F. WOOTEN (1981) *Neurology* 31, 132. – KORCZYN, A. D. (1980) In: M. N. G. DUKES, *Meylers side effects of drugs*, bl. 76. Excerpta Medica, Amsterdam.

Raalte, november 1981

H. J. GELMERS
A. DE SMIT

Buitenland

GROOT-BRITANNIË

De onvermijdelijke nosocomiale infecties. – Vermelding van ziekenhuisinfecties, vooral die op intensive care- en op chirurgische afdelingen, geschiedt met een regelmaat die doet vermoeden dat de bestrijding ervan weinig succes heeft; waarschijnlijk zijn de aanbevolen maatregelen te ingewikkeld om in de praktijk door te voeren. EASMON e.a. (*Brit. med. J.* (1981) 283, 459) berichten nu dat met eenvoudige middelen toch veel kan worden bereikt. Zij vergeleken het aantal besmettingen met streptokokken van groep B op een zuigelingenafdeling voor bijzondere verzorging met dat op gewone zuigelingenafdelingen. Het belangrijkste verschil was dat op de eerstgenoemde afdeling een strenge discipline van handen wassen bestond, waarbij gebruik werd gemaakt van chloorhexidine bevattende desinfectantia, en het bezoek beperkt was tot de naaste familie; de voeding en verzorging door de beide ouders werden echter aangemoedigd. Het dragen van maskers of overschorten behoorden niet tot de routinevoorschriften. Op de andere afdelingen bestond géén bijzondere regeling voor handen wassen en bezoek.

Op beide afdelingen werd een vrij sterke besmetting met streptokokken groep B gevonden van patiënten en staf. Op de afdeling bijzondere verzorging werd in 6 maanden van het onderzoek op het totaal van 249 baby's slechts 1 maal een zuigeling positief bevonden van wie de moeder onbesmet was. Op de algemene afdeling (op een totaal van 600 baby's) was dit voor 21 kinderen en hun moeders het geval. De schrijvers wijzen erop dat de besmetting met groep B streptokokken bij pasgeborenen sepsis kan verwekken, hetgeen naar hun mening kan worden voorkomen.

De produktie van het groeihormoon. – In Engeland zijn 800 kinderen onder behandeling met groeihormoon. Het wordt vervaardigd uit de menselijke hypofyse. Tot voor kort kon men daartoe beschikken over 50.000 hypofysen uit de ziekenhuizen en 20.000 uit de public mortuaries. Deze werden respectievelijk in Cambridge en in Londen bewerkt onder auspiciën van de Medical Research Council. De opbrengst was ruim voldoende en men beschikte over reserve. Toen verscheen de Zweedse firma Kabi Vitrum op de markt. Zij had de rechten voor de fabricage en verhandeling in Europa verworven van de Amerikaanse firma Genentech, die erin slaagt om het groeihormoon door genetisch gemanipuleerde bacteriën te produceren. Het Britse departement van Volksgezondheid sloot met de Zweedse firma een overeenkomst waarbij de verwerking van de hypofysen uit de openbare mortuaria werd toegewezen, terwijl het departement de verwerking van de hypofysen uit de ziekenhuizen in haar eigen nieuwe laboratorium in Porton

Down is gaan verrichten. Tegelijkertijd werden de premies voor het mortuariumpersoneel voor de levering van de hypofysen in de lonen opgenomen; men veronderstelt dat dit de animo om de hypofysen te verzamelen heeft doen afnemen, en wel tot 60%. De reservevoorraden zijn verdwenen en men overweegt om de aan de patiënten toegewezen doses te verlagen.

De fabrieksmatige vervaardiging van het groeihormoon verloopt niet naar wens. Het door Genentech bereide produkt bleek bij de patiënten koorts en lysis van monocytten te veroorzaken; men weet dit aan bijmenging van bacteriële toxinen. Na verdergaande zuivering van het produkt zou deze moeilijkheid zijn overwonnen en heeft men de klinische toetsing hervat. Er dreigt echter nog een ernstiger tegenvaller; het door de bacteriën geproduceerde hormoon bevat aan een van de uiteinden van het molecuul een overtollig aminozuur (methionine). Het vermoeden bestaat dat dit antistoffen kan opwekken tegen het hormoon. Hierdoor zou een langdurige behandeling tenslotte haar effect verliezen. (*Nature (Lond.)* (1981) 294, 200.)

A. L. NOORDAM

CONGRESSEN

Het 12e Wereldcongres van de *Israel Medical Association* zal worden gehouden van 23-26 mei 1982 in Jeruzalem en Tel-Aviv.

Inlichtingen bij prof. dr. L. Kater, Twentsestraat 20, 1079 PV Amsterdam; tel. 020-440413.

De *Societas Internationalis Medicinæ Generalis* zal van 13-18 september 1982 in Klagenfurt haar 30e internationale congres houden over huisartsengeneeskunde.

Inlichtingen bij het algemeen secretariaat: Bahnhofstrasse 22/I, A-9020 Klagenfurt; tel. 04222-70615.

Binnenland

VERGADERINGEN, CONGRESSEN, CURSUSSEN

Van Hoytema cursus „Acute hart-long problematiek voor huisartsen”. – De Dr. G. J. van Hoytema Stichting zal op 27 en 28 januari a.s. (twee identieke cursusedagen) op de Technische Hogeschool Twente te Enschede een cursus houden over „Acute hart-long problematiek voor huisartsen”. Aanvang: 8.30 uur.