

- ¹ McKay AJ, McArdle CS. Cimetidine and perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 1982; 69: 319-20.
- ² Peterson WL, Richard AL, Sturdevant RAL, et al. Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. *N Engl J Med* 1977; 297: 341-5.
- ³ Binder HJ, Cocco A, Crossley RJ, et al. Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer: a multicenter doubleblind study. *Gastroenterology* 1978; 74: 380-8.

Eindhoven, september 1985

S.H.A. PETERS

Algehele malaise, hoge koorts en artralgieën als zeldzame bijwerkingen van azathioprine

De mededeling van Bosch et al. (1985; 1593-5) geeft belangrijke en praktisch nuttige informatie op grond van zorgvuldige klinische observatie. Enkele zinsneden uit de inleiding zouden echter ongewild de indruk kunnen wekken dat azathioprine in het algemeen een nuttig middel is „in de rijke variatie van aandoeningen waarbij een immunologische genese waarschijnlijk is”. Dit is, met uitzondering van transplantatierejectie, in de nefrologie niet het geval. Voor zover het diverse vormen van glomerulopathie betreft, zijn er geen vergelijkende onderzoeken verricht waarbij het nut van dit middel duidelijk is aangetoond. Wel zijn er vrij overtuigende gegevens waaruit het gebruik van „alkylerende stoffen”, zij het bij zeer beperkte indicaties, doeltreffend bleek. Het artikel was uiteraard niet bedoeld om deze problemen te bespreken, maar als een waarschuwing tegen onbekende bijwerkingen. Het lijkt mij nuttig hiertegenover de dubieuze voordelen te benadrukken.

Utrecht, augustus 1985

E.J. DORHOUT MEES

Pre- of posthysterectomiesyndroom?

Met verwondering las ik de discussie tussen heren over de rol van de uterus bij het vrouwelijk orgasme (1985; 1392). De enigen die dit kunnen weten zijn vrouwen zelf, en een aantal van hen (waaronder ikzelf) die hun eigen seksualiteit hebben ontdekt en ervaren, weten dat de uteruscontracties wel degelijk onderdeel uitmaken bij bepaalde vormen van orgasme. Het is zelfs therapeutisch te gebruiken door bij dysmenorroe zichzelf een orgasme te bezorgen dat de pijnlijke krampen „verdrijft”.

Rocca di Papa (Italië), augustus 1985

Y. KOLK-KAS

Met de conclusies van collega Kolk-Kas heb ik enige moeite. Weliswaar worden bij de vrouw bepaalde spiergroepen van het kleine bekken gedurende haar orgasme reflectoirtot clonische contracties gebracht maar of het corpus uteri daarin participeert, is nu juist de vraag. Of, en hoe, dit laatste door inzendster is vastgesteld, werd niet door haar vermeld. De door haar vermelde ervaringen bij dysmenorroe bewijzen zeker niet onomstotelijk dat tijdens orgasme de baarmoeder contraheert. Want indien de dysmenorroe veroorzaakt wordt door vulling van het cavum uteri, welke pijn door orgasme verdwijnt, zou dit erop wijzen dat:

– óf het orgasme de dysmenorroïsche krampen stilt, hetgeen dus pleit voor afwezigheid van orgastische baarmoedercontracties;

– óf de uitdrijving van de inhoud van het cavum door orgasme wordt versterkt. Dit betekent dan dat, zo al de uterus bij orgasme tot sterke contracties komt, deze tevens de uitdrijving bevorderen en dan nog bovendien buiten de

menstruatie onpijnlijk zouden zijn. Dit lijkt toch weinig waarschijnlijk. Bovendien zouden dergelijke de uitdrijving begunstigende krampen, hoe nuttig ook om het cavum bij de menstruatie te ledigen, ook gedurende de conceptietijd werkzaam zijn en dan de vloeibare endometriumucus plus de zich eventueel daarin bevindende zaadcellen uitdrijven en daarmee het bevruchttingsproces tegengaan. Dit lijkt mij bijzonder onwaarschijnlijk.

Ligt het niet eerder voor de hand te veronderstellen dat die dysmenorroe het gevolg is van extra-uteriene oorzaken (endometriose?) en dat orgasme de pijn stilt zonder dat de uterus contraheert? Trouwens, tal van vrouwen, wellicht het merendeel, hebben ook na hysterectomie hun volledige orgastische potentie behouden. Ook dit wijst erop dat de uterus bij orgasme geen overwegende rol speelt.

Amsterdam, augustus 1985

L.H. LEVIE

Wij zijn ingenomen met het feit dat collega Kolk-Kas als vrouw op de discussie over de fysiologie van het vrouwelijk orgasme wilde reageren. Subjectief kan zij het optreden van uteruscontracties bij orgasme bevestigen. Wetenschappelijk is er wel de vraag of en, zo ja, hoe de vrouw zeker kan weten dat bepaalde in de onderbuik gevoelde sensaties contracties van de uterus zijn en niet bijv. contracties van parametriumweefsel of zelfs iets geheel anders. Dat opwekken van een orgasme de pijnlijke krampen bij dysmenorroe kan verdrijven, hoeft geenszins te betekenen dat het orgasme uteruscontracties opwekt.

Rotterdam, augustus 1985

J. VAN EYCK
A.C. DROGENDIJK
A.P. BAK

Komen de monoamine-oxydaseremmers weer terug?

Bij dit artikel van Nolen (1985; 1571-6) maken wij gaarne enkele kanttekeningen. Niet geheel ten onrechte bespreekt Nolen alleen de toepassing van MAO-remmers in de psychiatrie. Toch is er ook in de neurologie, theoretisch en praktisch, de laatste jaren een steeds grotere plaats gekomen voor MAO-remmers, met name bij behandeling van de ziekte van Parkinson (ZP) waarbij MAO-B-remmers worden gebruikt om de dopamine-afbraak (oxydatieve desaminering) te reduceren, d.w.z. specifieke en zuivere dopaminerge werking.

Bij deze ziekte, waar als werkhypothese een dopaminerge hypofunctie in het nigrostriatale baansysteem vigeert, zijn MAO-B-remmers dus te beschouwen als adjuvans bij de overige medicamenteuze behandelingen met levodopa en dopamine-agonisten, vooral in die behandelingsfase waarin ZP wordt gekenmerkt door sterke schommelingen in motorisch presentatieniveau. MAO-B-remmers hebben een gunstig effect bij de „end of dose deterioration”; waarschijnlijk verlengt toevoeging ervan de werkingsduur van levodopa, veel meer dan dat het levodopa-effect wordt versterkt. De mate van effect van deze MAO-B-remmers bij ZP wordt nogal wisselend aangegeven.¹⁻⁴

Onlangs is bij retrospectief onderzoek gebleken dat MAO-remmers de progressie van degeneratie van dopaminerge neuronen in de substantia nigra kunnen verminderen.⁵ Ze hebben hier een soort beschermende/preventieve werking in de dopaminerge zenuwcellen tegen de autooxydatieproducten van het dopamine-metabolisme (zoals peroxyden en vrije radicalen). Dit blijkt vooral duidelijk

uit het door 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) geïnduceerde parkinsonisme.⁶ Dit synthetische heroïneproduct is sterk neurotoxisch en kan parkinsonisme veroorzaken door degeneratie van het nigrostriatale baansysteem, hetgeen MAO-B-remmers zoals pargyline en selegiline (Deprenyl) volledig kunnen voorkomen. Toediening van perifere dopadecarboxylaseremmers bij de levodopasubstitutietherapie om de cardiale en gastro-intestinale bijwerkingen te voorkomen, verhogen de cerebrale concentratie van MAO-B.⁷ Dit kan een averechts en destabiliserend effect van deze „perifere” decarboxylaseremmers betekenen: een versnelde afbraak van het zojuist gesynthetiseerde dopamine wordt gerealiseerd. Het carbidopa en het benzeraside hebben wat dit betreft in kwalitatieve zin geen onderscheiden werking, wel is er een aanzienlijk verschil in werkingssterkte tussen deze twee decarboxylaseremmers. Toevoegen van MAO-B-remmers zal dit averechtse effect teniet kunnen doen.

Tenslotte zijn de bekende MAO-B-remmers niet geheel „zuiver”: meestal hebben ze ook een beduidende heropname remmende functie,⁸ zodat ze wat dit betreft niet wezenlijk verschillen van de zogenaamde heropnameremmers (zoals bij ZP met amantadine). Er zijn dus meer redenen voor het gebruik van MAO-B-remmers bij de behandeling van ZP. Het is niet onwaarschijnlijk dat MAO-B-remmers zoals selegiline binnenkort als standaardmedicament worden gebruikt in de vroegste fase van ZP, en daarna levenslang. Het wachten is daarbij op voldoende prospectief onderzoek.

LITERATUUR

- ¹ Birkmayer W. Long term treatment with L-Deprenyl. *J Neural Transm* 1978; 43: 239-44.
- ² Eisler T. Deprenyl in Parkinson's disease. *Neurology (NY)* 1981; 31: 19-23.
- ³ Lees A. Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; ii: 791-6.
- ⁴ Parkes JD. Variability in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1983; Suppl 95: 27-35.
- ⁵ Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, Youdim MB. Deprenyl leads to prolongation of L-dopa efficacy in Parkinson's disease. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1983; 19: 170-6.

- ⁶ Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Brain Res* 1984; 292: 390-4.
- ⁷ Oxenkrug GF, McIntyre IM, Novak EA, et al. Differential effect of carbidopa on the concentration of rat pineal and hypothalamic idolaemines. *J Pineal Res* 1984; 1: 359-453.
- ⁸ Knoll J, Deprenyl: The history of its development and pharmacological action. *Acta Neurol Scand* 1983; Suppl 95: 57-80.

Enschede,
Rotterdam, september 1985

E.N.H. JANSEN
J.D. MEERWALDT

Mijn dank aan collegae Jansen en Meerwaldt voor hun aanvulling. De toepassing van deze middelen is inderdaad niet beperkt tot de psychiatrie. Werden ze in het verleden wel toegepast als antihypertensiva (!), het huidige onderzoeksterrein strekt zich ook uit tot de neurologie, met name de ziekte van Parkinson, waarbij diverse MAO-B-remmers waaronder selegiline (L-Deprenyl) effectief zijn gebleken. De onderzoeken met selegiline bij depressie hebben echter tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Veelal werd pas een gunstig effect gezien bij doseringen van minstens 20 mg per dag, terwijl 10 mg al doeltreffend lijkt te zijn bij de ziekte van Parkinson.^{1,2} In de hogere doseringen verliest selegiline zijn selectiviteit en remt het ook MAO-A.²

Tenslotte over de „zuiverheid” van MAO-remmers. Ook niet alle tricyclische antidepressiva zijn zuivere heropnameremmers. Verschillende middelen remmen in geringe mate ook de activiteit van MAO-B, hoewel de fysiologische betekenis van deze remming nog onduidelijk is.³

LITERATUUR

- ¹ Mendis N, Pare CMB, Sandler M, Glover V, Stern GM. Is the failure of (-)deprenyl, a selective monoamine oxidase B inhibitor, to alleviate depression related to freedom from the cheese effect? *Psychopharmacology (Berlin)* 1981; 73: 87-90.
- ² Quitkin FM, Liebowitz MR, Stewart JW, et al. L-Deprenyl in atypical depressives. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 777-81.
- ³ Fowler CJ, Ross SB. Selective inhibitors of monoamine oxidase A and B: biochemical, pharmacological, and clinical properties. *Med Res Rev* 1984; 4: 323-58.

's-Gravenhage, oktober 1985

W.A. NOLEN

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

Subsidies van de Nederlandse Lever-Darm-Stichting

De Nederlandse Lever-Darm-Stichting verleent op beperkte schaal subsidies voor wetenschappelijk onderzoek met betrekking tot lever- en maagdarmpjeskten, voorlopig binnen de volgende kaders: (1) onderzoek betreffende gal- en galsteenvorming; (2) onderzoek naar aangeboren stofwisselingsziekten bij kinderen; (3) onderzoek naar de ziek-

te van Crohn; (4) onderzoek naar preventie van hepatitis B en (5) onderzoek met betrekking tot levertransplantatie.

Aanvragen kunnen voor 18 november 1985 worden ingediend bij het Bureau van de Nederlandse Lever-Darm-Stichting, Wilhelminastraat 45, 3621 VG Breukelen, met gebruikmaking van de voor FUNGO-ZWO gebruikelijke aanvragen voor nieuwe projecten. De betekenis van het project moet in korte bewoordingen (maximaal 100 woorden) en in voor de „leek” begrijpelijke taal worden aangegeven.