

Langdurige behandeling met anticoagulantia in de algemene praktijk

DOOR DR. C. A. M. HAANEN

Leider van de Trombosediens van het Nederlandsche Roode Kruis, afdeling Nijmegen (Hoofd: Prof. Dr. J. A. M. J. Enneking).

Tengevolge van de ontwikkeling van vooral technisch omslachtige en dure methodieken ter diagnose-stelling en behandeling heeft de huisarts de laatste decennia grote arbeidsterreinen aan de specialist moeten afstaan.

Daartegenover openen zich voor de huisarts geheel nieuwe mogelijkheden, vooral wat betreft de profylaxe en behandeling van vroeger als ongemeslyk beschouwde ziekten. Het is niet moeilijk hiervan voorbeelden te vinden, indien wij slechts denken aan de behandeling van hypertensie en decompensatie; van infectieziekten; deficiëntieziekten; allergieën, enz.

Een nog weinig bekend gebied, hetwelk zeker op het terrein van de huisarts ligt, is de langdurige behandeling van atheromateus vaatlijden met anticoagulantia.

Het is algemeen bekend hoe enorm de toeneming is van deze vaataandoening, welke de mens, vooral de man, zo vaak in de kracht van zijn leven of op het hoogtepunt van zijn carrière bedreigt.

Alleen al in Nederland sterven per jaar bijna 24.000 mensen aan hart- of vaatziekten. Dit betekent dat, aangenomen dat er 4000 praktiserende huisartsen zijn, iedere huisarts gemiddeld zes patiënten per jaar aan deze ziekte verliest.

Afgezien van de pathogenese van de atheromatose zelf, is de directe oorzaak van het optreden van bijvoorbeeld een hartinfarct of het gangreen van een lichaamsdeel in de meeste gevallen een tromboembolische complicatie van een reeds langer bestaand vaatlijden. Men komt met de anticoagulerende behandeling in een dergelijk geval eigenlijk te laat, al wordt de prognose van de complicatie er wel mee verbeterd. Te verkiezen ware geweest, indien de complicerende trombose geheel niet was

opgetreden. Dit was de overweging, die *Owren* (1957) als eerste en na hem vele anderen er toe leidden deze vaataandoening langdurig profylactisch met anticoagulantia te behandelen. Op deze wijze zag *Owren* de mortaliteit van hen, die een hartinfarct hadden overleefd, in het eerste jaar na dit infarct dalen van 15-17% zonder behandeling tot 2% bij profylactische doorbehandeling. *Bjerkelund* (1956) vergeleek twee gelijkwaardige groepen patiënten, die een myocardinfarct hadden overleefd, en vond significant minder recidieven bij de groep die met anticoagulantia werd doorbehandeld. De verschillen zijn aangegeven in onderstaande tabel, waaraan wij de bescheiden ervaring op de trombosediens te Nijmegen hebben toegevoegd (tabel I).

Ook de resultaten van langdurige behandeling met anticoagulantia van obliterende vaatziekten zijn hoopgevend. Zo vond bijvoorbeeld *Benda* (1954) van 76 gevallen 58 duidelijk verbeterd, 7 onveranderd en 11 verergerd. Wij zelf vonden bij 28 gevallen eveneens zeer gunstige resultaten, die wij in tabel II hebben weergegeven:

Zoals uit de beide tabellen blijkt en zoals we ook hieronder zullen zien, kan men met langdurige toediening van anticoagulantia bij atherosclerose niet alleen de recidiefkans verminderen maar in meer dan 65% der gevallen een positieve verbetering zien optreden. Voor we dit nog nader zullen bespreken, geven we eerst twee ziektegeschiedenissen om dit te illustreren:

Patiënt A, van beroep schilder, kreeg op drieënveertigjarige leeftijd, medio 1954, typische dysbasische klachten. Begin oktober constateerde hij, dat

Tabel I.

Recidieven van hartinfarct bij patiënten, die de eerste aanval minstens acht weken hebben overleefd				
	aantal patiënten	totale observatieduur	aantal recidieven	recidiefpercentage per behandelingsjaar
Controlegroep (Bjerkelund)	118	360 pat. - jaren	47	13
Behandelde patiënt (Bjerkelund)	119	418 pat. - jaren	26	6,2
Behandelde patiënt (Tromb. d. Nijmegen)	56	33,8 pat. - jaren	2	5,9

de tenen van de linkervoet blauw verkleurd waren en enkele weken later ontstonden er necrotische plekken op de derde en vierde teen van de linkervoet en blauwe vlekken op de linkervoetzool. Eind december werd hij naar de polikliniek *) verwezen, van waaruit hij werd opgenomen. Behalve necrose van de eindfalangen van de derde en vierde teen werden aan de linkervoetzool nog enkele blauw lvide plekjes gevonden. De voetarteriën waren links nog wel voelbaar, rechts waren vanaf de knie geen arteriepulsaties vast te stellen. Deze bevindingen werden oscillografisch bevestigd. Overigens was er bij lichamelijk onderzoek geen afwijking aantoonbaar. De bezinkingssnelheid bedroeg 18/24, in de urine waren geen afwijkingen, de luesreacties waren negatief, het cholesterinegehalte bedroeg 2.4 g/l.

Er werd aortografie verricht en hierop bleek een afsluiting te bestaan van de rechter arteria femoralis superficialis en een uitgebreide atheromatose van de overige arteriën, die zich uitte in een rafelig aspect van de vaatwanden.

Patiënt kreeg vanaf februari 1955 anticoagulantia, en werd daarmee tot nu toe doorbehandeld. De necrotische tenen demarkeerden zich snel en genazen, de dysbasie verbeterde in de loop der jaren enorm. De oscillografische uitslagen van beide benen zijn niet geheel normaal geworden, maar zijn veel verbeterd. Aanvankelijk kon patiënt nog geen 100 m lopen zonder te rusten, momenteel is hij geheel zonder klachten en werkt hij voor 100%.

Patiënt B kreeg op zestigjarige leeftijd typisch angineuze klachten. Hij kwam hiervoor 30 maart 1955 in onderzoek en vertoonde toen afgbezien van een licht verhoogde bloeddruk bij lichamelijk onderzoek weinig afwijkingen. De bezinkingssnelheid was 3/7, het cholesterinegehalte bedroeg 2.6 g/l, elektrocardiografisch bestonden er tekenen van coronairinsufficiëntie in de vorm van een negatieve T-top in de eerste standaardafleiding en in de precordiale afleidingen. Ondanks gebruik van nitroglycerine en spasmolytica verbeterden zijn klachten niet. Een half jaar later, begin september 1955, werd wegens het voortduren der klachten een behandeling met anticoagulantia begonnen waarbij patiënt werd medegeleid, dat deze behandeling niet meer dan een proef was. Het resultaat was buiten alle verwachting. Reeds na enige weken bespeurde patiënt

*) Polikliniek van de Interne Afdeling van het St. Canisius-Ziekenhuis, hoofd: Prof. Dr. J. A. M. J. Enneking.

Tabel II.

Resultaten van langdurige behandeling met anticoagulantia bij obliterende vaatziekten				
	aantal patiënten	verbeterd	onveranderd	verergerd
Atherosclerosis Benda Trombosedienst Nijmegen	28 25	20 17	3 7	5 1
Arteritis obliterans Benda Trombosedienst Nijmegen	48 3	38 3	4 —	6 —

verbetering en medio januari 1956 bleek hij geen nitrobaat meer nodig te hebben.

Aanvankelijk kon deze patiënt geen 200 m lopen zonder enkele keren te moeten rusten in verband met zijn angine d'effort, een half jaar na het begin der behandeling liep hij 1,5 km zonder klachten en nog een half jaar later was hij geheel klachtenvrij. Inmiddels is ook het cardiogram verbeterd. De negatieve T-toppen zijn verdwenen en patiënt vertoont nu nog slechts enkele sporadische ventriculaire extrasystolen.

Tot heden toe is hij geheel zonder klachten gebleven en werkt hij voor de volle 100% in zijn oude beroep van chef de bureau van een grote modezaak.

Deze ziektegeschiedenis zouden met talrijke andere aangevuld kunnen worden. Alvorens wij een overzicht geven over onze resultaten met langdurige behandeling met anticoagulantia bij meer dan 100 patiënten met atheromatose, willen wij eerst een korte beschouwing geven over de theoretische achtergrond hiervan. Zoals zal blijken, kan mogelijk een verklaring worden gegeven niet slechts van de geringere kans op recidief maar zelfs van de verbetering die na enige tijd bij meer dan 65% der behandelde optreedt.

In het voortreffelijke werk over atherosclerose van *Groen* en *Van der Heide* (1956) worden als bevorderende factoren voor deze ziekte genoemd: foute voeding, verkeerde leefwijze, overmatige geestelijke of lichamelijke inspanning, koude en tabaksmisbruik. Tevens blijken van belang: constitutionele factoren, vetzucht, hypertensie en stofwisselingsstoornissen. In hun beschouwing over de pathogenese noemen zij de theorieën van Leary, Hueper en Winternitz welke geen van alle erg overtuigend zijn. Heel aantrekkelijk echter is de theorie van *Duguid* (1946, 1948, 1949, 1954, 1955, 1957), die in navolging van Rokitansky de atheromatose beschouwt te zijn ontstaan hoofdzakelijk als gevolg van murale trombose. Aanvankelijk lijkt dit een wat vreemde veronderstelling en wij zullen trachten deze gedachtengang wat nader uit te leggen. Duguid heeft op allerlei manieren de gedragingen van het vaatendotheel nagegaan ten opzichte van in het bloedvat aanwezige vreemde voorwerpen. Zo bleek bijvoorbeeld een ingebracht zilverdraadje hetwelk spoedig met fibrine was bedekt, binnen 48 uur met endotheel overgroeid te zijn. Elk vreemd voorwerp, ook een murale trombus, wordt snel met endotheel overdekt en zodoende als het ware in de vaatwand

opgenomen. Hij vond ook dat in een murale trombus, na overgroeiing met endotheel, spoedig veranderingen optreden in de vorm van vettige degeneratie en later organisatie door ingroeiente fibroblasten. Na schrompeling van deze georganiseerde trombus blijft tenslotte een niet meer als bloedstolsel te herkennen verdikking van de vaatwand over, welke verdikking microscopisch zelfs niet te onderscheiden is van wat men atheroma noemt. Experimenteel kon Duguid door het verwekken van herhaalde embolieën in de longarteriën beelden nabootsen, die niet van atheromateuze vaataandoeningen zijn te onderscheiden.

Nu kan men met recht aanvoeren, dat de experimenten van Duguid verre van fysiologisch zijn en dat dergelijke herhaalde arteriële embolieën zeldzaam zijn. Inderdaad komt in deze vorm de atheromatose normaliter niet tot stand. Wel komt de laatste jaren een geheel ander mechanisme naar voren, dat de experimenten van Duguid in alle opzichten evenaart. Het wordt namelijk steeds waarschijnlijker, dat er voortdurend intravitaal een stolling plaats vindt en dat er dus constant een microscopisch filmpje op de vaatwand wordt afgezet. Deze theorie over de voortdurende intravitale stolling steunt o.a. op de volgende argumenten:

- 1) Het ontbreken van een willekeurige stollingsfactor veroorzaakt een abnormale fragiliteit van de vaatwand, die zich uit in spontane bloedingen van kleine of grotere afmeting. Kennelijk is een

ongestoord stollingsmechanisme noodzakelijk voor de instandhouding van de normale vaatwanddichtheid. Dat hiervoor het eindproduct der stolling, het fibrine, noodzakelijk is, wordt waarschijnlijk indien men bedenkt dat zelfs een purpura optreedt wanneer alle stollingsfactoren aanwezig zijn maar de fibrinevorming gestoord is. Dit laatste ziet men bij overmatige fibrinolyse en bij bepaalde dysproteinaemieën, waarbij de overgang van fibrinogeen in fibrine geblokkeerd is.

- 2) Indien de purpura, die optreedt bij een gestoord stollingsmechanisme, wordt veroorzaakt door normale microtraumata, dan moet er bij een intact stollingssysteem wel voortdurend reparatie plaatsvinden in de vorm van een voortdurend optredende stolling op allerlei plaatsen in het vaatstelsel.
- 3) Ook de experimenten van *Lasch* en *Roka* (1953-1954), die konden aantonen dat bij de overgang van protrombine in trombine proconvertine vrijkomt, wijzen sterk in de richting van het bestaan van een intravitale stolling.
- 4) Het snelle verbruik van toegediende stollingsfactoren bij aangeboren of verworven tekorten hieraan, pleit eveneens voor een constant verbruik tijdens intravitale stolling. Zo verdwijnt bijv. het proconvertine in zes tot twaalf uur uit de bloedbaan (*Loeliger* 1957), terwijl wij konden aantonen dat in vitro het gehalte aan proconvertine zelfs toeneemt (*Haanen* 1955-1956). De antihemofiliefactor verdwijnt in 24 uur uit het bloed; accelerine in 48-72 uur; fibrinogeen in 2-3 dagen. Dit alles in tegenstelling tot de betrekkelijke stabiliteit van deze factoren in vitro.
- 5) Tenslotte is de veronderstelling van een constante stolling geheel in overeenstemming met wat bekend is over alle biologische processen. Wij kennen eigenlijk *in vivo* geen enkel enzymatisch gebeuren, dat niet voortdurend bezig is zich te voltrekken, al wisselt de snelheid van de reactie natuurlijk wel.

PAINES & BYRNE LTD. GREENFORD-ENGEELAND

Klinische proeven welke in verschillende publicaties zijn beschreven hebben de waarde van DI-SIPIDIN voor behandeling van ENURESIS voldoende bewezen.

Bij behandeling van diabetes insipidus wordt reeds 25 jaar Di-sipidin toegepast.

Nasale applicatie door middel van Insufflator met Disipidin capsules welke 30 E. pituitrine in snuifpoeder basis bevatten.

*Verpakking: Di-sipidin Insufflatie Set
Di-sipidin flacon met 25 en 100 capsules*

Voor Nederland:

APHARMO

Gabriëlstraat 53, Arnhem
Telefoon 21953 (K 8300)



kon elektronenmicroscopisch op de binnenwand van konijnenorta vezelachtige structuren aantonen, die hij als fibrine meende te kunnen identificeren.

Indien er dus normaliter een evenwicht bestaat tussen fibrineafzetting enerzijds en fibrinolyse of fibrineorganisatie anderzijds, dan kan men zich voorstellen dat een verstoring van dit evenwicht op den duur kan leiden tot een sterke vaatvernauwing, die wij atheromatose plegen te noemen.

Nu is het bekend, dat een hoog vet- en cholesterinegehalte in het bloed de stollingsneiging vergroot, zoals nog onlangs werd aangetoond door O'Brien (1955-1956), Barkhan c.s. (1956) en door Maclagan en Billimoria (1956). Op deze wijze wordt ons het zo algemeen bekende en tot dusverre onbegrepen verband tussen vet- en cholesterinespiegel in het bloed en de ontwikkeling van atheromatose verklaard. Ook andere factoren, zoals stress, koude en emotie komen in een ander licht indien men bedenkt dat deze factoren de stollingstendens doen toenemen.

Schematisch kunnen wij dit samenvatten als hieronder is aangegeven.

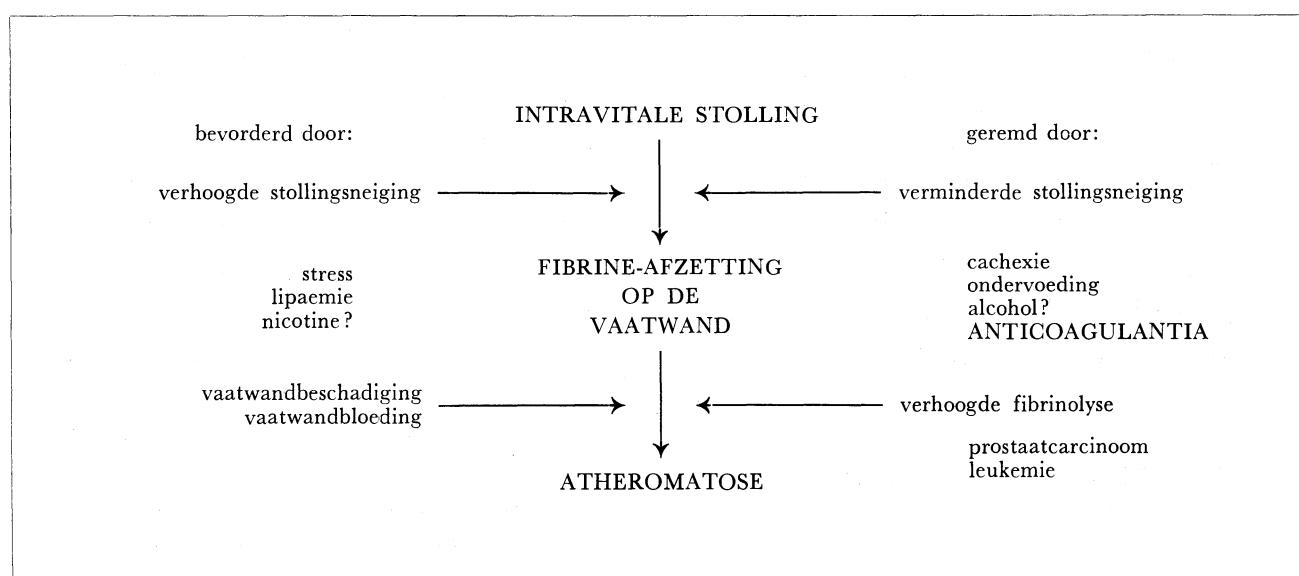
Zoals uit het schema is af te lezen, zou een atheromatose voorkomen kunnen worden door langdurig gebruik van anticoagulantia. De dosering hiervan zal minder hoog behoeven te zijn dan gebruikelijk is bij de therapie van trombo-embolische processen, daar het voldoende moet zijn het evenwicht enigszins te verschuiven in de richting van de stollingsremming, zonder dat er nochtans een sterke stollingsstoornis zal behoeven te bestaan. Een lagere dosering zou temeer aan te bevelen zijn daar ook vaatwandbloedingen door latere organisatie van het bloed oorzaak kunnen zijn van atheromatose (Duguid 1957). Op grond van deze theorie mag, wanneer de stolling gedurende voldoende lange tijd wordt geremd, niet alleen een stuiting van de progressie van de atheromatose verwacht worden, maar zelfs moet een reeds bestaande atheromatose zo-

doende kunnen verdwijnen of althans verbeteren. De vaatwand zelf is immers actief genoeg om de fibrine-afzetting die er reeds is te organiseren, zij het met achterlating van nog slechts een intima-verdikking. Inderdaad blijken in de praktijk de angineuze bezwaren en de dysbasische klachten bij meer dan 65% der langdurig met anticoagulantia behandelde patiënten duidelijk te verbeteren en soms geheel te verdwijnen. In tabel III hebben wij de resultaten van deze behandeling bij 82 patiënten met angina pectoris en 28 patiënten met claudicatio intermittens weergegeven met een totale behandlingsuur van 71,6 patiëntenjaren.

De resultaten van de behandeling met anticoagulantia zijn zeer bemoedigend en wij stellen ons voor dat hier mogelijk een terrein ligt voor de huisarts. Immers, de patiënt wendt zich met zijn beginnende klachten juist tot hem en bovendien kent iedere huisarts vele patiënten die ondanks gebruik van spasmolytica blijven klagen over angina pectoris of claudicatio intermittens.

De behandeling mag echter nooit zonder protrombinetijdcontrole geschieden. De gevoeligheid van de verschillende patiënten wisselt enorm; er zijn patiënten die op 1½ à 2 tabletten sintrom of tromexan per dag nog nauwelijks een verlenging van hun protrombinetijd vertonen en er zijn er, die op ¼ tablet om de dag een bloedingsneiging vertonen. De controle geschiedt ambulant, poliklinisch ongeveer 1 x per een, twee of drie weken, afhankelijk van de instelbaarheid van de patiënt. In het aller eerste begin dient de controle frequenter te geschieden.

In samenwerking met een trombosedienst of een ziekenhuislaboratorium kan de protrombinebepaling in elke middelgrote stad geschieden. Indien men streeft naar een verlengingstijd van niet meer dan 1½ x die van de protrombinecontroletijd is een bloedingskans minimaal, terwijl voor polikli-



CONSULTATIEBUREAUS VOOR GESLACHTSKUNDE

ALMELO - Dr Jan Rutgers-Huis, Bornsestraat 5 boven.
Geneeskundig leider: A. J. van den Toren, arts.

AMSTERDAM - Dr Aletta Jacobs-Huis, Keizersgracht 718, telefoon 39032.
Geneeskundig leider: Dr H. Musaph.

APELDOORN - Dr Jan Rutgers-Huis, Groene Kruisgebouw, Stationsstraat 56.
Geneeskundig leider: Dr W. Briët.
Correspondentie-adres: IJzerweg 31.

ARNHEM - Dr Jan Rutgers-Huis, Apeldoornseweg 52-54, telefoon 22593.
Geneeskundig leidster: mevr. F. H. Nauta-Brain, arts.

EMMEN - Dr Jan Rutgers-Huis, Westenersestraat 120 (na 1 oktober 1957: Oosterstraat 120).
Geneeskundig leider: N. J. Elzenga, arts.

GRONINGEN - Dr Jan Rutgers-Huis, Damsterdiep 65, telefoon 24203.
Geneeskundig leider: G. de Haas, arts.

DEN HAAG - Dr Jan Rutgers-Huis, Stadhouderslaan 7, telefoon 398282.
Geneeskundig leidster: mevr. H. F. Fortuin-Blitz, arts.

HAARLEM - Dr Jan Rutgers-Huis, Middenweg 143, telefoon 57360.
Geneeskundig leidster: mevr. Th. L. Wolf-Neumann, arts.

LEEUWARDEN - Dr Jan Rutgers-Huis, Raadhuisstraat 13, telefoon 4231.
Geneeskundig leider: J. Holster, arts.

LEIDEN - Dr Jan Rutgers-Huis, Papengracht 26.
Geneeskundig leidster: mevr. A. B. J. de Vries, arts.
Correspondentie-adres: Postbus 136.

ROTTERDAM - Dr Jan Rutgers-Huis, Heemraadssingel 159, telefoon 32866.
Geneeskundig leider: K. Bosma, arts.

ROTTERDAM-ZUID - Dr Jan Rutgers-Huis, Randweg 90b, telefoon 72194.
Geneeskundig leider: B. J. Looy, arts.

UTRECHT - Dr Jan Rutgers-Huis, Weerd singel W.Z. 10, telefoon 22734.
Geneeskundig leider: J. M. R. A. Kijzer, arts.

VLISSINGEN - Dr Jan Rutgers-Huis, gebouw Medisch Centrum, Julianalaan 4.
Geneeskundig leider: C. C. Sluyter, arts.
Correspondentie-adres: Margrietenlaan 52.

ZAANDAM - Dr Jan Rutgers-Huis, Anna Paulownastraat 28ba, telefoon 5076.
Geneeskundig leider: mevr. J. H. Moes, arts.

ZWOLLE - Dr Jan Rutgers-Huis, Rodetorenplein 7, telefoon 7000.
Geneeskundig leider: A. H. Nord, arts.

Algemeen secretariaat:

BILDERDIJKSTRAAT 39, DEN HAAG
Telefoon K 1700-398245

ULCUS VENTRICULI - ULCUS DUODENI - GASTRITIS

VIT-U-PEPT

dat onder meer de anti-ulcus factoren van vers koolsap bevat, brengt:

- ★ een **snellere** en meer **causale** subjectieve en objectieve genezing dan de tot nog toe gebruikelijke therapieën,
- ★ bij een **ambulante** behandeling, waarbij de patiënt zijn normale werkzaamheden kan voortzetten hetgeen een zeer gunstige psychische invloed op de patiënt kan hebben,
- ★ zonder streng dieet, dus geen **eenzijdige** voeding met alle bezwaren van dien,
- ★ met een zeer gunstige beïnvloeding van de darm-en leverfunctie,
- ★ geeft geen maskering of coupering van de symptomen doch een **spontane genezing**,
- ★ geeft aan de aangetaste maag- en darmwand de weerstand van een gezonde maag- darmwand, zodat deze weer tegen de inwerking van het maagsap bestand is.

Samenstelling:

Extr. brassic. capit., subcarbonas bismuthicus, carbonas magnesicus.

*Literatuur en monsters worden U gaarne
toegezonden door*

MOSAPHARM - MAASTRICHT

M. O. V. I. R.

**een
arts...**



behoeft niet in de put te zitten, als hij ziek is. Verzekert U van een daguitkering gedurende tijdelijke of blijvende ongeschiktheid tot uitoefening van Uw praktijk bij de M.O.V.I.R.

Onderlinge Verzekering-Maatschappij voor Artsen, Tandartsen en Dierenartsen.

Opgericht 1943 en sindsdien door Uw collegae bestuurd.

Vraagt inlichtingen aan ons kantoor:
1e DORPSSTRAAT 7bis, ZEIST-TEL. 03404-2508

Tabel III.

Resultaten bij langdurige behandeling met anticoagulantia van atheromateuze vaatziekten								
	aantal patiënten	gemidd. behand. duur	verbeterd				geen resultaat	verergerd
			vanaf begin	in 2e tot 6e maand	na ½ jr	totaal		
ANGINA PECTORIS	82							
	zonder voorafg. infarct	26	6,5 mnd.	5	8	4	17 = 65%	7
	met voorafg. infarct	56	7,2 mnd.	11	23	4	38 = 67%	13
CLAUDIC. INTERMITTENS	28							
	t.g.v. atheromatose	25	10 mnd.	4	9	4	17 = 68%	7
	t.g.v. arteriitis	3	17 mnd.	0	3	0	3 = 100%	0

nische behandeling deze verlenging voldoende is om verergering of recidivering van het vaatproces te voorkomen en vaak een duidelijke verbetering te bereiken.

Wij besluiten dit artikel met onze speciale dank aan collega Dr. F. J. A. Huygen voor zijn kritiek en waardevolle adviezen.

Samenvatting

Praktisch iedere verergering van een atheromateus vaatliden zoals dit zich uit, hetzij in toeneming der klachten, hetzij in het optreden van een hartinfarct of gangraan van een lichaamsdeel, wordt veroorzaakt door een trombo-embolische complicatie.

Tevens bestaat er zeer waarschijnlijk een samenhang tussen overmatige intravitale bloedstolling en het ontstaan van atheromatose zoals vooral uit de proeven van Duguid blijkt.

Om deze redenen is het momenteel te adviseren angineuze of dysbasische klachten gedurende lange tijd met anticoagulantia te behandelen. Men ziet tijdens deze behandeling niet slechts het aantal recidieven verminderen maar ook in ongeveer 65% van de gevallen de klachten verbeteren. De resultaten van deze behandeling worden aan de hand van enkele literatuurgegevens en van eigen ervaring geïllustreerd.

Literatuur:

- BENDA, S. (1954). Internationale Tagung über Thrombose und Embolie, Basel.
- BJERKELUND, C. (1956). Cit. Northwest Med. 1957 56, 302.
- BARKHAN, P.; M. J. Newlands and F. Wild (1956) Lancet, 234
- DUGUID, J. B. (1946) J. Path. a. Bact. 58, 207.
- DUGUID, J.B. (1948) J. Path. a. Bact. 60, 57.
- DUGUID, J.B. (1949) Lancet 925.
- DUGUID, J. B. (1954) Lancet 891.
- DUGUID, J. B. (1955) Brit. Med. Bull. 11, 36.
- DUGUID, J. B. and W. B. Robertson (1957) Lancet 6981.
- GROEN, J. en R. M. VAN DER HEIDE (1956). Atherosclerose en coronairthrombose.
- HAANEN, C. A. M. (1955) Academisch proefschrift, Amsterdam.
- HAANEN, C. A. M. (1956) Ned. Tijdschrift v. Geneesk. 100, 1085.
- HAANEN, C. A. M. (1956) Acta Haematologica, 16, 363.
- LASCH, H. G. und L. ROKA (1953) Hoppe Seyler's Ztschr. f. Phys. Chem. 294, 30.
- LASCH, H. G. und L. ROKA (1954) Klin. Wschr. 32, 460.
- LEVENE, C. I. (1955) Lancet, 1216.
- LOELIGER, A. (1957) Symposium on the progress in anti-coagulant therapy, Amsterdam.
- MACLAGAN, N. F. and J. D. BILLIMORIA (1956) Lancet, 235.
- O'BRIEN, J. R. (1955) Lancet, 690.
- O'BRIEN, J. R. (1956) Lancet, 232.
- OWREN, P. A. (1957) Northwest Med., 56, 298.
- ROOS, J. (1957) Academisch proefschrift, Utrecht.

AGENDA

19 september 1957	Amsterdam	20 uur vergadering Centrum Amsterdam in „Krasnapolsky”.
24 september 1957	Boxtel	20.30 uur vergadering Centrum Oost-Brabant in het St. Liduina-ziekenhuis.
25 september 1957	Haarlem	20 uur vergadering Centrum Haarlem in café-restaurant Brinkmann.
25 september 1957	Rotterdam	Vergadering Centrum Rotterdam in het Bergwegziekenhuis.
9 oktober 1957	Zwolle	20 uur vergadering Studiegroep Zwolle en IJssel-Oost in het Sophia-ziekenhuis.
14 oktober 1957	Hengelo	20.30 uur vergadering Centrum Twente in het Amstelhotel.
30 november 1957	Utrecht	10 uur Congres N.H.G. „Esplanade”.