

# huisarts en wetenschap



MAANDBLAD

VAN HET NEDERLANDS HUISARTSEN GENOOTSCHAP

## *De werkzaamheid van Dianabol bij enuresis nocturna; een geneesmiddelonderzoek*

DOOR DE STUDIEGROEP ALPHEN A/D RIJN VAN HET N.H.G.\*

*Voorwoord.* De leden van de studiegroep Alphen a/d Rijn van het Nederlands Huisartsen Genootschap hebben getracht een indruk te krijgen van de problematiek van een geneesmiddelonderzoek door zelf een dergelijk onderzoek uit te voeren. In vergelijking met een studie betreffende de werkzaamheid van bijvoorbeeld een sedativum of een analgeticum was dit onderzoek betrekkelijk eenvoudig, immers de werking van een geneesmiddel op de frequentie van enuresis nocturna is gemakkelijk in een getal uit te drukken. Ondanks deze „meevaller” was het toch nodig de hulp van negen deskundigen in te roepen! Tenslotte bleek ook hier weer dat een dergelijk onderzoek niet binnen een kort tijdsbestek kan worden verricht. De eerste plannen dateren van oktober 1961.

De lezer die teleurgesteld is door het resultaat bedenke dat dit onderzoek vooral werd gedaan om de methodische moeilijkheden van een geneesmiddelonderzoek te leren kennen. De indicatie was juist: de indrukken van een clinicus werden op exacte wijze op hun waarde getoetst. De tijd is voorbij dat een nieuwe therapie alléén op indrukken kan zijn gebaseerd.

*Inleiding.* Onder enuresis nocturna verstaan wij het ongewild laten lopen van de urine tijdens de nachtelijke bedrust zonder dat er lichamelijke oorza-

ken voor aanwijsbaar zijn en op een leeftijd, waarop dit als abnormaal mag gelden. Uitgesloten hiervan zijn dus alle lichamelijke afwijkingen zoals cystitis, nieraandoeningen, congenitale afwijkingen van het urogenitaalstelsel, diabetes mellitus of diabetes insipidus, afwijkingen in het zenuwstelsel, inclusief intellecttekorten en nachtelijke epilepsie.

De ervaring leert dat enuresis nocturna frequent voorkomt en dat de therapie veelsoortig en weinig succesvol is. De vele raadgevingen die de volksgeneeskunst kent, zoals bijvoorbeeld „het eten van pissebedden in een pannekoek gebakken” of „het meegeven van de urine van de lijder met een begrafenis” zijn hoogstens historisch interessant (*Bakker*). De meer agressieve handelingen, van het gebruik van faradische stromen op de onderbuik tot de epidermale injecties en het blaasspoelen of de adenotomie toe, zullen eveneens bekend zijn.

Een multicausaal bepaalde kwaal als enuresis nocturna blijft de aanhangers van vele theorieën en therapieën stof tot discussie verschaffen. Of wij de enuresis nocturna willen zien als een neurotisch conversiesymptoom of als een uiting van opvoedingsfouten, als gevolg van een te diepe slaap of als een overgevoeligheid van het nerveuze reflexapparaat dat de blaas reguleert, de therapie die ter beschikking staat is nog steeds pover, zeer omslachtig of kostbaar. Doch zolang er geen betere mogelijkheden bestaan, zullen er voorstanders blijven van elke, thans bekende, behandelingsmethode, zoals: de (lichamelijke) strafmaatregelen, al of niet met vochtbeperking; de pedagogische therapie; de wekermethode; de suggestieve therapie; de hypnose-

\* Leden van de studiegroep zijn de huisartsen G. J. Bremer te Nieuwkoop, A. M. van Dongen te Nieuwveen, P. K. van der Ent Braat te Aarlanderveen, K. Gill te Zwammerdam, Dr H. van Kooten te Alphen a.d. Rijn en J. Nooter te Woubrugge.

therapie met uitgebreide maatregelen; de medicamenteuze therapieën (*Koster*). Van deze behandelingsmethoden biedt de medicamenteuze therapie vooral dan voordelen, als het gebruikte medicament goedkoop en onschadelijk is en snel tot het doel kan leiden. Juist om deze redenen hadden wij grote belangstelling voor een mededeling over een „toevallige vondst” van een endocrinoloog omtrent het medicament Dianabol (*Ciba*), dat, gedurende korte tijd toegediend, enuresis nocturna in gunstige zin zou kunnen beïnvloeden.

Deze waarneming was gedaan bij kinderen van tien tot vijftien jaar, die wegens achterblijven in groei of in biologische rijping voor onderzoek waren gekomen. Onder deze patiëntjes waren betrekkelijk veel lijders aan min of meer ernstige graden van enuresis. Het was opgevallen, dat bij twintig van deze patiëntjes spontaan door de ouders werd medegedeeld, dat de enuresis reeds gedurende de behandeling met Dianabol (in een dosering van 1 tot 2 mg per dag gedurende vier tot zes weken) was opgehouden. In de meeste gevallen kwam de afwijking na het staken van het medicament niet meer terug. Hoewel deze waarneming betrekking had op een geselecteerde groep van kinderen, leek het toch de moeite waard te zien of dit gunstig effect van Dianabol op enuresis nocturna een algemene regel was.

*Farmacologie van Dianabol.* Dianabol (*Ciba*), generic name methandienone, is methyl-testosteron met een dubbele binding in de eerste ring (zie *structuurformule*). De anabole (eiwitsparende) werking staat sterk op de voorgrond en het middel is oraal werkzaam. Van de androgene hormonen zijn toxische bijwerkingen beschreven, onder andere retentie van water en zout, vroegtijdige sluiting van de epifysairschijven, acne, verzwaring van de stem, menstruatiestoornissen en leverbeschadiging (*Mey-*

*ler*). De kans dat deze toxische reacties optreden is echter gering wanneer het middel gedurende korte tijd in lage dosering wordt toegediend.

Een eventuele werkzaamheid van Dianabol bij enuresis zou theoretisch door de volgende farmacologische werkingen kunnen worden verklaard: vochtretentie gedurende de nacht (*Van Wayen*), verhoging van de tonus van de musc. sphincter vesicae, vermindering van de slaapdiepte en tenslotte via een mogelijke algemeen roborerende werking.

*Problemen bij een geneesmiddelenonderzoek in het algemeen.* Bij een onderzoek naar het al of niet effectief zijn van een geneesmiddel gaat men uit van de hypothese, dat het te onderzoeken geneesmiddel een gunstige invloed heeft op een bepaalde ziekte. Men moet zich nu afvragen of het bewijzen van deze hypothese de moeite waard is. Misschien zijn er bijvoorbeeld al afdoende geneesmiddelen tegen die bepaalde ziekte. Ten aanzien van het geneesmiddel vraagt men zich af: hoe zou het middel kunnen werken? Welke mogelijkheden zouden er zijn? Misschien is het mogelijk tijdens het onderzoek bepaalde metingen te doen om deze veronderstellingen op hun waarde te toetsen. Welke bijwerkingen heeft het medicament? Zijn deze bijwerkingen acceptabel? Welke prijs heeft het medicament? Is de dosering eenvoudig vast te stellen? Is het mogelijk een placebo te maken waarbij gelijkheid van kleur, vorm en smaak gegarandeerd zijn?

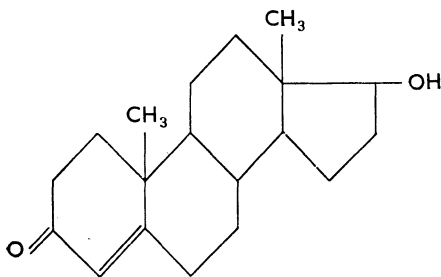
Ten aanzien van de ziekte waarbij men de werking van het geneesmiddel wenst te onderzoeken doen zich ook problemen voor. Is het een ziekte of een symptoom dat men onderzoekt? Hoe is het onbehandelde verloop van de ziekte? Aan welke eisen moet de ziekte voldoen wil men de diagnose stellen? Met welke differentiële diagnose moet men rekening houden? Wanneer spreekt men van een genezing? Zijn er misschien seizoeninvloeden? Heeft het invloed of de ziekte al lang bestaat voor de behandeling met het te onderzoeken geneesmiddel begint?

Ten aanzien van de patiënt moet men de volgende problemen tot een oplossing brengen: Hoe komt men aan de te onderzoeken patiënten? Is deze patiëntengroep representatief voor alle patiënten? Hoe wordt een goede controlegroep geformeerd? Hoe groot moeten beide groepen zijn en in welk opzicht moeten de groepen gelijk zijn? Kan men rekenen op voldoende medewerking? Bij een langdurig onderzoek onttrekken zich dikwijls veel patiënten aan de behandeling.

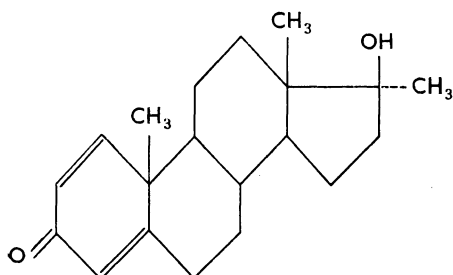
Ten aanzien van het onderzoek zelf is de vraag belangrijk of de opzet aanvaardbaar is voor een statisticus. Het is noodzakelijk dat vanaf het begin een statisticus wordt ingeschakeld. Het is maar al te vaak gebleken dat bij een statistische bewerking achteraf wordt gevraagd naar gegevens die niet meer kunnen worden verzameld.

*Het onderzoek.* Bij de opzet van het onderzoek naar de werkzaamheid van Dianabol bij enuresis

Testosteron



Dianabol



nocturna hebben wij getracht een oplossing te vinden van de problemen, zoals die hierboven zijn vermeld voor een therapeutisch geneesmiddel-onderzoek in het algemeen.

Doel en belang van ons onderzoek zijn duidelijk. Bij een gezamenlijke praktijkgrootte van zeventien-duizend zielen, namen tweehonderd en twintig patiënten aan ons onderzoek deel, dat wil zeggen 1,3 procent van de totale bevolking in de leeftijd van vier tot dertig jaar in onze dorpen lijdt aan enuresis; dit percentage is nog aan de lage kant, daar de opsporing van de ziektegevallen — welke in samenwerking met de schoolarts plaats vond — niet volledig kon zijn.

De werkingen en bijwerkingen van het preparaat Dianabol zijn hierboven reeds vermeld onder het hoofd farmacologie van Dianabol. Een van de bijwerkingen, de vroegtijdige sluiting van de epifysair-schijven en daarmee de stilstand van de lengte-groei, kwam vooral ter sprake in verband met de leeftijd van onze deelnemers. Daar het preparaat niet langer dan 28 dagen aan één patiënt werd verstrekt leek dit gevaar bij de gevolgde lage dosering afwezig. Ter meerdere zekerheid werden in een ziekenhuis foto's gemaakt van het linker handwortskelet van de kinderen tijdens de onderzoeksperiodes en na ongeveer één jaar.\*

Patiënten met leverziekten of diabetes mellitus namen aan ons onderzoek geen deel.

Teneinde een eventuele anabole werking na te gaan werden onze patiënten meermalen gewogen en werd hun lengte om de 28 dagen gemeten.

De dosering werd in overeenstemming met de ons ter beschikking staande literatuur vastgesteld:

\* De aldus vastgelegde gegevens zijn nog in bewerking.

Letter arts:  
Nummer patiënt:

Naam:  
Adres:

Leeftijd in jaren (bij begin van het onderzoek):

Maand (28 dagen) A. zonder tabletten van v/m ;  
B. met tabletten van t/m ; tabl. per dag  
C. zonder tabletten van t/m ;

Met kruisje (x) door datum aangeven, indien bedplassen heeft plaats gevonden.

Voorbeeld: indien patiënt nat is geweest in de nacht van 1 op 2 januari, dan het kruisje plaatsen door cijfer 2 van de maand januari.

#### KALENDER:

januari	februari	maart	april	mei	juni
Z 7 14 21 28	Z 4 11 18 25	Z 4 11 18 25	Z 1 8 15 22 29	Z 6 13 20 27	Z 3 10 17 24
M 1 8 15 22 29	M 5 12 19 26	M 5 12 19 26	M 2 9 16 23 30	M 7 14 21 28	M 4 11 18 25
D 2 9 16 23 30	D 6 13 20 27	D 6 13 20 27	D 3 10 17 24	D 1 8 15 22 29	D 5 12 19 26
W 3 10 17 24 31	W 7 14 21 28	W 7 14 21 28	W 4 11 18 25	W 2 9 16 23 30	W 6 13 20 27
D 4 11 18 25	D 1 8 15 22	D 1 8 15 22 29	D 5 12 19 26	D 3 10 17 24 31	D 7 14 21 28
V 5 12 19 26	V 2 9 16 23	V 2 9 16 23 30	V 6 13 20 27	V 4 11 18 25	V 1 8 15 22 29
Z 6 13 20 27	Z 3 10 17 24	Z 3 10 17 24 31	Z 7 14 21 28	Z 5 12 19 26	Z 2 9 16 23 30

#### BELANGRIJK!

- Voor het slagen van de behandeling is het noodzakelijk dat U gedurende drie maanden Uw volledige medewerking verleent.
- De tabletten moeten in één keer, nauwkeurig in de voorgeschreven hoeveelheid, ingenomen worden, des avonds tijdens de maaltijd.
- Het is verboden tijdens deze behandeling andere geneesmiddelen of behandelingen tegen het bedwateren toe te passen, dan de verstrekte tabletten.
- Het innemen van de tabletten mag bij ziekte of om andere redenen niet gestaakt worden.
- U dient terug te komen op:
- Deze kaart steeds meebrengen!

Formulier 1 (ware grootte 21 x 22 cm)

4- tot 8-jarigen: 2 mg per dag; 8- tot 12-jarigen: 3 mg; 12- tot 16-jarigen: 4 mg; 16 jaar en ouder: 5 mg. De hoeveelheden stijgen ongeveer in evenredigheid met de gemiddelde gewichten van deze leeftijdsgroepen.

De kosten van een behandeling zouden betrekkelijk gering zijn, bijvoorbeeld voor de groep van 4- tot 8-jarigen ongeveer f 7,50. Wat de receptuurvorm betreft verdienen in verband met de gewenste nauwkeurige dosering tabletten de voorkeur boven andere toedieningswijzen. De kleine tabletjes, zoals zij in de handel worden gebracht, bleken zeer geschikt te zijn voor toediening aan kinderen.

Daar enuresis slechts een symptoom is met vele (vaak tegelijkertijd aanwezige) oorzaken werden terwille van de statistische bewerking twee zoveel mogelijk gelijkvormige groepen („matched controls”) gevormd, waarvan de ene groep een placebo kreeg en de andere groep Dianabol, volgens het dubbel-blind-principe. De patiënten werden nu „gepaard” door een buiten de onderzoekpopulatie staande onafhankelijke medische instantie, volgens vaste criteria, zodanig dat van twee patiënten van hetzelfde geslacht met ongeveer gelijke leeftijd, frequentie van enuresis, sociaal milieu, mentale ontwikkeling, rangorde in het gezin en familiale optreden, de ene „paarling” het placebo ontving en de andere Dianabol, zonder dat arts of patiënt hiervan op de hoogte waren. Doordat het gehele onderzoek in een zelfde tijdvak plaats vond, werd de seizoeninvloed geëlimineerd.

Voor ons onderzoek was het een voordeel dat het bedplassen zich gemakkelijk in getallen laat uitdrukken: op een kalender werd per 28 dagen het aantal malen enuresis genoteerd.

*Praktische uitvoering van het onderzoek.* De leeftijdsgrenzen voor deelname werd gesteld tussen vier en dertig jaar. Bovendien werden patiënten die minder dan viermaal per 28 dagen nat waren, niet in het onderzoek opgenomen.

De totale duur van het onderzoek bedroeg driemaal 28 dagen. Aan het begin van de eerste maand werden de deelnemers bij de diverse artsen in zo kort mogelijke tijd (binnen een tot twee weken) ingeschreven. Zij kregen hierbij een formulier (zie *formulier 1*), waarop naast persoonlijke gegevens en enkele algemene richtlijnen een kalender was afgedrukt, waarop zij aantekening hielden van de enuresis-frequentie. De gegevens betreffende anamnese en onderzoek van de deelnemers werden eveneens op een uniform papier opgenomen (zie *formulier 2*).

Bij de anamnese werden verschillende vragen met betrekking tot de enuresis gesteld. In de eerste plaats betreffende de aard, frequentie en tot nu toe gevolgde behandelingsmethoden der enuresis. Daarnaast vragen van meer algemene aard, die de problematiek van het enuresisvraagstuk zou-

den kunnen verdiepen. Bij het lichamenlijk onderzoek werd speciaal gelet op eventuele organische oorzaken voor het bedplassen. Het gewicht van de patiënten werd steeds nauwkeurig gemeten om een eventueel anabool effect van Dianabol te kunnen vaststellen.

Tijdens de nu volgende onderzoekmaand (proefmaand) werden nog geen tabletten verstrekt. Alleen werd door de patiënten gedurende een maand aantekening gemaakt van de enuresisfrequentie. Aan het einde van deze maand vervoegden de deelnemers zich weer bij hun arts, die de frequentie van het bedplassen, de lichaamslengte en het gewicht noteerde op de status. Bleek de enuresisfrequentie gedurende deze proefmaand niet groter te zijn dan viermaal, dan werd verder niet meer aan het onderzoek deelgenomen. Op deze wijze werd reeds een groep patiënten, die louter om psychologische redenen verbeterde, uitgeschakeld.

De tabletten werden nu aan het begin van de tweede maand verstrekt; hetzij Dianabol, hetzij een placebo. Hiermee begon dus het eigenlijke onderzoek. De patiënten hielden weer een maand aantekening der enuresisfrequentie en kwamen daarna

opnieuw op het spreekuur. De eventuele nawerking van het medicament werd aan het eind van de derde maand nogmaals gecontroleerd, waarmee het onderzoek werd afgesloten. De aldus verkregen gegevens werden opgestuurd voor statistische bewerking.

*Opmerkingen.* In de meeste omstandigheden zal de patiënt zich tot de arts wenden om een advies te vragen of een behandeling te ondergaan. In dit geval echter kwam de arts tot de patiënt met het verzoek een hem bekend euvel te behandelen. Deze gang van zaken riep bij een aantal patiënten — hoewel weinig — weerstanden op.

De meeste patiënten waren aangenaam verrast, dat aan deze lastige kwaal nu eens aandacht werd geschonken. De patiënten kregen van alle deelnemende artsen een vrijwel identiek verhaal te horen, en wel dat er een nieuwe behandelingsmethode was voor enuresis; dat zij patiënt graag hiermee wilden behandelen; dat het voor hen van belang was alles te noteren om na de behandeling een zo goed mogelijk inzicht in deze materie te krijgen.

Besloten werd aan particuliere patiënten de consulten, aan deze behandeling verbonden, in rekening te brengen. Het oproepen van de patiënten werd verschillend aangepakt. De patiënten konden op één middag op verschillende tijden worden besteld of in één week, verdeeld over alle spreekuren, worden onderzocht. Voor het oproepen kon van een kaart gebruik worden gemaakt. Vrijwel niemand liet verstek gaan; er werd een grote mate van medewerking gevonden.

De distributie van de medicamenten werd zéér verschillend geregeld en was in grote mate afhankelijk van de organisatie en gewoonten in de apotheekhoudende praktijken en een novum in de niet-apotheekhoudende praktijk.

Schadelijke bijwerkingen van de toegediende geneesmiddelen werden door ons niet waargenomen.

*Statistische bijwerking.* De gegevens werden statistisch bewerkt door Ir. W. A. Koek, medewerker

Formulier 2 (ware grootte 28 x 26 cm)

Letter arts: Nummer patiënt:	Naam: Adres:	Geboortedatum:
Leeftijd in jaren (bij begin van het onderzoek): M. of Vr. Wijze van aanmelding:		Aantal tabl. per dag:

ONDERZOEK:

I. vóór begin van proefmaand A; datum:

Urine: red.: alb.: indien alb. pos. ook sed.:  
 Genitaalorganen:  
 Secundaire geslachts kenmerken:  
 Reflexen: Buikhuidrefl.: K.P.R.: A.P.R.: Voetzoolrefl.:  
 Spina bifida:  
 Andere afw.:

Indruk intellect (L.O. ; B.L.O.): Laag/normaal/hoog  
 Indruk sociale status van gezin: slecht/normaal  
 Aantal kinderen in gezin:  
 Rangnummer te onderz. patiënt:  
 Aantal andere kinderen in gezin met enuresis:  
 Zienswijze v. ouders (of pat.) over oorzaak:  
 Slaapt patiënt alleen: aparte kamer: apart bed:  
 Tonsillectomie/adenotomie:

	II. na pr.m. A. zonder tabl. datum:	III. na pr.m. B. met tabl. datum:	IV. na pr.m. C. zonder tabl. datum:	
Aantal malen enur. noct. (in 28 dagen)				
Gewicht (naakt):				
Lengte (naakt bij diepe inspiratie):				
Enur. diurna:				
Incont.v. faeces:				
Vochtbeperking:				
's Avonds gewekt:				
Andere medic. of behandelingen:				
Ziek geweest of ongeval gehad: Operatie ondergaan:				
Invloed van medicament op slaapdiepte:				

van de Koninklijke Nederlandsche Gist- en Spiritusfabriek, die zo vriendelijk was een rapport hierover op te stellen en dit tegenover ons mondeling heeft toegelicht. Dit rapport ligt voor belangstellenden bij de redactiecommissie van dit tijdschrift ter inzage.

Het hierna volgende is eveneens door Ir. W. A. Koek opgesteld. Het cijfermateriaal is op twee principieel verschillende wijzen geanalyseerd. Eerst is uitgegaan van de gedachte, dat indien er een verbetering in enuresisfrequentie ten gevolge van Dianabol-behandeling zou optreden, deze verbetering in meer of mindere mate voor iedere patiënt zou gelden. Voor de uitvoering van de bij dit model behorende toetsingsmethodiek zijn de patiënten gegroepeerd tot 89 matched pairs.

Vergelijken wij voor 89 matched pairs het verschil in enuresisfrequentie per 28 dagen-periode tussen Dianabol- en placebo-behandeling, dan blijkt dit verschil met 1,3 enuresisdag ten gunste van de Dianabol-behandeling juist op de grens van significantie (P ca. 0,05) te liggen.

Vervolgens is een ander model als basis voor de statistische analyse aangenomen; te weten de patiënten zullen in twee groepen kunnen worden gesplitst, één groep die niet en één groep die wel positief reageert op de Dianabol-behandeling. Het indelen in de niet of wel reagerende groep geschiedt aan de hand van een langs statistische weg gevonden criterium. Is de reductie in frequentie minder dan acht dagen, dan beschouwen wij de patiënt als behorende tot de niet reagerende groep. Is de reductie acht dagen of meer, dan delen we de patiënt in een positief reagerende groep in. Ons lijkt het berekende criterium ook uit medisch standpunt aanvaardbaar, immers bij patiënten die zeer frequent bedwateren is een enuresisfrequentievermindering van minder dan acht dagen voor de praktijk nauwelijks van belang.

Bij deze tweede analyse-methodiek, waarbij de indeling tot matched pairs dus verlaten is, bleek het verschil tussen Dianabol- en placebo-behandeling afhankelijk van het al of niet vocht beperken. Bij vochtbeperking trad duidelijk geen verschil tussen de Dianabol- en de placebo-groep op.

Werd geen vochtbeperking toegepast, dan leverde de Dianabol-groep een wat sterkere, zij het juist niet significante, enuresisfrequentievermindering op.

Indien een Dianabol-behandeling een enuresisfrequentievermindering zou veroorzaken, treedt dit positieve effect alleen op wanneer geen vochtbeperking wordt toegepast en dan nog voor 30 procent of minder van alle behandelde patiënten. Deze tweede analyse-methodiek geeft een wat meer gedetailleerd beeld van de resultaten van het onderzoek.

In eerste aanleg zouden we door het afsplitsen van de niet tot significantie leidende „vochtbeperkings-groep” een duidelijker significantie in

*Dianabol- en placebo-behandeling  
met vochtbeperking  
(totaal 69 patiënten)*

enuresisfrequentie	Dianabol	Placebo
Gelijk gebleven ..... (reductie van minder dan acht enuresisdagen per 28 dagen)	30	23
Reëel verbeterd ..... (reductie van acht of meer enuresisdagen per 28 dagen)	10	6

*Dianabol- en placebo-behandeling  
zonder vochtbeperking  
(totaal 94 patiënten)*

enuresisfrequentie	Dianabol	Placebo
Gelijk gebleven ..... (reductie van minder dan acht enuresisdagen per 28 dagen)	31	44
Reëel verbeterd ..... (reductie van acht of meer enuresisdagen per 28 dagen)	13	6

de „zonder vochtbeperkings-groep” kunnen verwachten. Dat deze significantie net niet optreedt kan naar onze mening worden teruggevoerd op het kleiner aantal patiënten waarover werd getoetst en op de aard van de toets. De uitkomsten van de toetsing volgens het eerste en tweede model mogen namelijk niet zonder meer met elkaar worden vergeleken.

*Conclusie.* Door het beschreven onderzoek kon niet worden aangetoond dat Dianabol (Ciba) een gunstige werking heeft bij enuresis nocturna.

*Samenvatting.* Naar aanleiding van enkele klinische waarnemingen waaruit zou kunnen blijken dat Dianabol (Ciba) een gunstige werking heeft op enuresis nocturna verrichtten zes huisartsen een dubbel-blind onderzoek teneinde deze waarnemingen te verifiëren. Het was noodzakelijk hulp en advies te vragen van in totaal negen deskundigen omtrent de opzet en de uitvoering van het onderzoek. Na statistische analyse van het verkregen materiaal bleek dat er geen gunstige werking van het medicament kon worden aangetoond.

*Summary.* The action of Dianabol in nocturnal enuresis; a field study. In view of a number of clinical observations indicating that Dianabol (Ciba) might have a favourable effect on nocturnal enuresis, six general practitioners carried out a double-blind study in an attempt to verify these observations. It was necessary to request assistance and advice on design and procedure of the study from a total of nine experts. Statistical analysis of the material obtained showed that no favourable effect of the drug was demonstrable.

Bakker, C. (1925), Bijdragen tot de geschiedenis der geneeskunde 5, 210.

Koster, S. (1950) Geneeskundige bladen, 44e reeks, II.  
 Meyler, L. (1954) Schadelijke nevenwerkingen van geneesmiddelen. Van Gorcum, Assen.  
 Wayjen, R. G. A. van (1959) Ned. T. Geneesk. 103, 2635.

Naschrift. Gaarne willen wij onze dank betuigen aan allen, die ons bij het onderzoek met advies en hulp terzijde hebben gestaan. Dit waren: Dr J. J. van Gemund en Dr H. H. van Gelderen, kinderartsen te Leiden; Dr G. Hellinga, endocrinoloog te Amsterdam; Ir W. A. Koek te Delft; J. B. Lenstra,

apotheker van het ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam; Dr F. A. Nelemans van de afdeling klinisch geneesmiddelenonderzoek T.N.O. en Dr R. G. A. van Wayjen, internist te Woerden.

Wij danken ook de schoolartsen in ons district voor hun medewerking bij het opsporen van de patiënten. Speciale dank gaat uit naar de firma Ciba die Dianabol en het placebo ter beschikking stelde en het onderzoek financierde, dit alles vooral dankzij de activiteiten van de medewerker van Ciba de heer J. P. Kattemölle.

## VAN DE WERKGROEP: VERLOSKUNDE VAN DE HUISARTS

### *De geboorte van de placenta\**

In dit artikel willen wij een overzicht geven van de door ons verzamelde enquêtegegevens betreffende de geboorte van de placenta en daarbij aandacht schenken aan een aantal bijzonderheden, dat zich hierbij heeft voorgedaan. Zo zal de aard van de geboorte van de placenta (normaal of kunstmatig) in verband worden gebracht met de pariteit van de kraamvrouw. Voorts onderzoeken wij of er ten aanzien van de placentageboorte enige verschillen zijn te constateren tussen de door de specialist en de huisarts gevolgde gedragslijn. In aansluiting hierop zal het onderzoek zich richten op de wijze, waarop de gynaecoloog of de huisarts hebben ingegrepen indien zich ten aanzien van de placenta moeilijk-

heden voordeden. De aard van de baring (spontane baring of kunstverlossing) zal mede als mogelijke invloedsfactor in de beschouwing worden opgenomen. Tenslotte wijden wij aandacht aan de betekenis van de leeftijd van de huisarts, het verschil tussen stad en platteland en de invloed van de sociale klasse op de geboorte van de placenta.

De studie beperkt zich tot de enkelvoudig geborenen.

*Pariteit.* Tabel 1 geeft onder meer het verband aan tussen de aard van de placentageboorte en de pariteit van de kraamvrouw. Het overzicht toont aan, dat zich in een betrekkelijk groot aantal der gevallen moeilijkheden hebben voorgedaan. Voor het totale materiaal vinden we in 7,8 procent een kunstmatige geboorte van de placenta. Er bestaat

\* Onderzoek met financiële steun van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. en statistische medewerking van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde.

Tabel 1 Geboorte van de placenta, naar pariteit van kraamvrouw en aanwezigheid van de verloskundige hulp (huisarts of specialist) bij de geboorte van het kind.

	Onbekend	Normaal	Geboorte van de placenta		Sectio caesarea	Totaal
			Kunstmatig Credé	Manueel		
<b>Primiparae</b>						
Aanwezig bij de geboorte van het kind						
Huisarts .....	11	2417	175	27	—	2630
Gynaecoloog .....	1	190	32	42	49	314
Geen arts aanwezig .....	—	61	5	—	—	66
Totaal .....	12	2668	212	69	49	3010
Totaal in procenten .....	0,4	88,6	7,0	2,3	1,6	100,0
<b>Multiparae</b>						
Huisarts .....	12	5354	357	51	—	5774
Gynaecoloog .....	9	217	10	34	70	340
Geen arts aanwezig .....	1	431	10	3	—	445
Totaal .....	22	6002	377	88	70	6559
Totaal in procenten .....	0,3	91,5	5,7	1,3	1,1	100,0
Algemeen totaal .....	34	8670	589	157	119	9569
Algemeen totaal in procenten .....	0,4	90,6	6,2	1,6	1,2	100,0