

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/20634>

Please be advised that this information was generated on 2019-12-10 and may be subject to change.

een rol spelen bij de adaptatie van het myocard bij pathologische fenomenen.

De scanning-elektronenmicroscopische foto's zijn van prof.dr.Sz.Virágh, Postgraduate Medical School, Boedapest, Hongarije. J.Vonk en A.van Horssen maakten de illustraties. C.Hersbach verzorgde de fotografie. Wij danken prof.F.Macartney en prof.dr.A.E.Becker voor de vruchtbare discussies over de aangeboren hartafwijkingen. Het gepresenteerde werk werd voor een deel gesteund door de Nederlandse Hartstichting.

Voor onderwijsdoeleinden kan een set dia's behorende bij dit artikel verkregen worden bij de auteurs.

LITERATUUR

- 1 Moorman AFM, Lamers WH. Nieuwe ontwikkelingen in de cardiovasculaire embryologie. I. Hoe het embryonale hart kan werken zonder kleppen en zonder geleidingssysteem. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1992; 136: 2503-8.
- 2 Praagh R van, Ongley PA, Swan HJC. Anatomic aspects of single or common ventricle in man. Morphologic aspects and geometric aspects of 60 necropsied cases. *Am J Cardiol* 1964; 13: 367-86.
- 3 Wenink ACG. Embryology of the ventricular septum. Separate origin of its components. *Virchows Arch (A)* 1981; 390: 71-9.
- 4 Anderson RH, Becker AE, Wenink ACG, Janse MJ. The development of the cardiac specialized tissue. In: Wellens HJJ, Lie KI, Janse MJ, eds. *The conduction system of the heart*. Leiden: HE Stenfert Kroese, 1976: 3-28.

- 5 Wessels A, Vermeulen JLM, Verbeek FJ, et al. Spatial distribution of 'tissue-specific' antigens in the developing human heart and skeletal muscle. III. An immunohistochemical analysis of the distribution of the neural tissue antigen GLN in the embryonic heart; implications for the development of the atrioventricular conduction system. *Anat Rec* 1992; 232: 97-111.
- 6 Moorman AFM, Wessels A, Lamers WH. Cardiac septation revisited: the developing conduction system as a 'reference-structure'. *J Perinatol Med* 1991; 19: 195-200.
- 7 Lamers WH, Wessels A, Verbeek FJ, et al. New findings concerning ventricular septation in the human heart - their implications for maldevelopment. *Circulation* 1992 (ter perse).
- 8 Anderson RH, Davies MJ, Becker AE. Atrio-ventricular ring specialized tissue in the normal heart. *Eur J Cardiol* 1974; 2: 219-30.
- 9 Kurosawa H, Becker AE. Dead-end tracts of the conduction axis. *Int J Cardiol* 1985; 7: 13-20.
- 10 Davies F. The conducting system of the bird's heart. *J Anat* 1930; 64: 129-46.
- 11 Becker AE, Anderson RH. *Cardiac pathology. An integrated text and colour atlas*. London: Gower Medical Publishers, 1983.
- 12 Losekoot TG, Anderson RH, Becker AE, Danielson GK, Soto B. Congenitally corrected transposition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1983.
- 13 Thiene G, Daliento L, Prescura C, Tommasi M de, Macartney FJ, Anderson RH. Atresia of left atrioventricular orifice. Anatomical investigation in 62 cases. *Br Heart J* 1981; 45: 393-401.

Aanvaard op 17 augustus 1992

Oorspronkelijke stukken

Menstruatiepatroon en geboortemaand

W.M.KERSEMAEKERS, P.H.JONGBLOET, G.A.ZIELHUIS EN A.L.M.VERBEEK

INLEIDING

Uit literatuur blijkt dat veel aangeboren afwijkingen en constitutionele ziekten samenhangen met de geboortemaand.¹⁻³ Volgens Japanse onderzoekers wordt dit veroorzaakt door virussen die in zeer jonge stadia van het leven aangrijpen.³ Deze virussen zijn echter nooit aangetoond.

Een andere verklarende theorie voor deze seizoensgebondenheid is de 'seizoensgebonden preovulatoire overrijpingsovopathie' (SPrOO)-hypothese.² Kort samengevat houdt deze theorie het volgende in: er bestaan zogenaamde 'ovulatoire' en 'anovulatoire' seizoenen. In de overgangperiodes van deze seizoenen is er sprake van een hormonale dysregulatie. Dit leidt tot gebrekkige rijping van de eicel en uitstel van de ovulatie. Als gevolg hiervan is de kwaliteit van de eicel op het moment van

SAMENVATTING

In dit onderzoek werd met behulp van gegevens uit het Nijmeegs bevolkingsonderzoek naar borstkanker nagegaan of er een relatie bestaat tussen geboortemaand en menstruatiepatroon, en zo ja, of die te verklaren valt door de hypothese van de 'seizoensgebonden preovulatoire overrijpingsovopathie' (SPrOO). Op basis van de geboortencurve van alle in het bestand opgenomen vrouwen werden risicomaanden volgens de SPrOO-hypothese en referentiemaanden gedefinieerd.

Vrouwen geboren in een risicomaand bleken vaker een vroege menarche (≤ 11 jaar), lange cyclus (≥ 5 wk; QI: 20-25 kg/m²), menorrhagie, een vroege (35-40 jaar) en late (≥ 56 jaar) menopauze te hebben. In totaal bleek bij 12 van de 15 onderzochte verbanden een positief (maar niet altijd significant) verband te bestaan.

Op grond van dit onderzoek wordt geconcludeerd dat er een relatie bestaat tussen menstruatiepatroon en geboortemaand en dat de SPrOO-hypothese hiervoor een goede verklaring biedt.

Katholieke Universiteit, vakgroep Medische Informatiekunde en Epidemiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Mw.W.M.Kersemaekers, gezondheidswetenschapper; dr.P.H.Jongbloet, kinderarts; dr.ir.G.A.Zielhuis, epidemioloog; prof.dr.A.L.M. Verbeek, arts-epidemioloog.

Correspondentie-adres: dr.P.H.Jongbloet.

conceptie geringer en zijn pathologische concepties te verwachten. De theorie wordt ondersteund door dierexperimenten en humane onderzoeken.

Het bestaan van ovulatoire en anovulatoire seizoenen zou worden veroorzaakt door de fotoperiodiciteit, die via de melatoninesecretie de endocriene functies van hypothalamus, hypofyse en ovaria beïnvloedt.⁴ De bevinding dat bij Eskimovrouwen tijdens de poolwinter de menstruatie 4 maanden wegblijft, ondersteunt deze theorie.⁵

Eén van de mogelijke gevolgen van een 'niet-optimale' conceptie is een verstoorde regulatie van het hypothalamus-hypofyse-ovariumsysteem die bij vrouwen tot uiting komt in een afwijkend menstruatiepatoon en verminderde vruchtbaarheid. Een dierexperimenteel onderzoek van Mikamo ondersteunt dit.⁶ In dit onderzoek worden verlate ovulaties bij *Xenopus* geïnduceerd, resulterend in dysgeneseën van de gonaden in het nageslacht.

Vooral Japanse onderzoekers onderzochten het effect van de geboortemaand op de vruchtbaarheid en het menstruatiepatoon bij de mens. Zo blijken de lengte van het interval tussen huwelijk en eerste kind,⁷ menarcheleeftijd en menstruele cyclusduur,⁸ verband te houden met de maand van geboorte. Het is te verwachten dat ook andere aspecten van het menstruatiepatoon zoals cyclusregelmaat, menorrhagie en menopauzeleeftijd, die door hetzelfde hormonale systeem geregeld worden, verband houden met de geboortemaand.

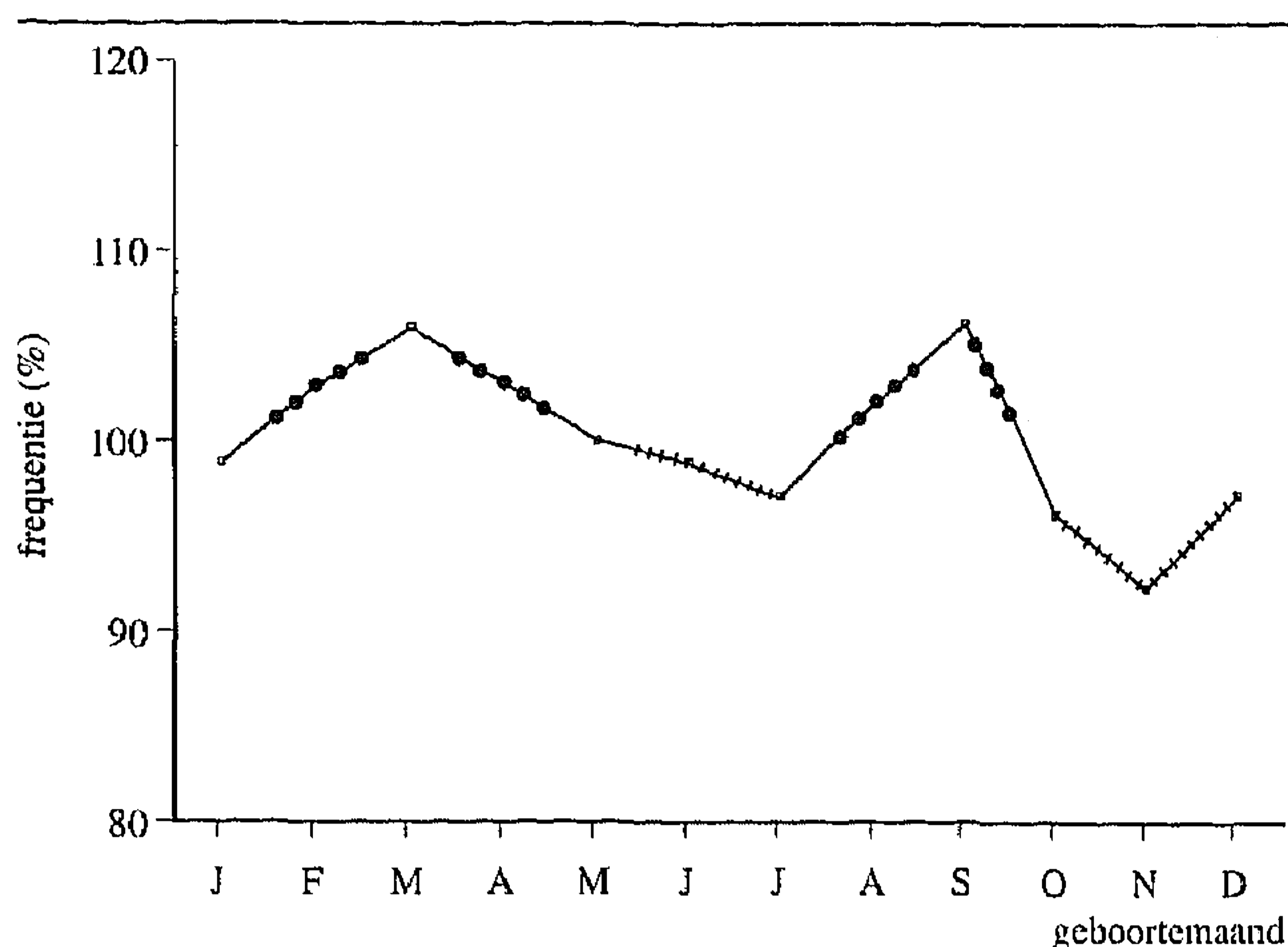
In ons onderzoek werd nagegaan of er een verband bestaat tussen geboortemaand en menstruatiepatoon, en zo ja, voor welke menstruatiekenmerken dit verband geldt. Verder werd nagegaan hoe dit verband verloopt, met name of dit overeenkomt met de voorspellingen volgens de SPrOO-hypothese.

POPULATIE EN METHODEN

De gegevens nodig voor dit onderzoek werden verkregen uit de eerste ronde van het proefbevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nijmegen.⁹ Alle Nijmeegse vrouwen geboren tussen 1910 en 1939 (35-65 jaar) kregen in 1975 een oproep ($n = 23.227$). Hieraan gaven 19.703 vrouwen gehoor, een opkomstpercentage van 84,8. Bij het eerste onderzoek werd een vragenlijst ingevuld, waarin ook vragen over het menstruatiepatoon waren opgenomen. Deze populatie was geschikt voor het onderzoeken van de relatie tussen menstruatiepatoon en geboortemaand, vanwege het grote aantal vrouwen en het geringe pilgebruik in de onderzochte periode.

De SPrOO-hypothese kent risicomaanden voor concepties, namelijk die op de overgangen tussen ovulatoire en anovulatoire seizoenen. Omdat conceptiedata niet bekend zijn, definieerden wij risicomaanden voor geboorten. Hiertoe werd van de geboortedata van alle deelnemende vrouwen een curve gemaakt, waarbij de aantallen werden geïndexeerd (de gemiddelde geboortefrequentie werd op 100 gesteld) en gecorrigeerd voor de lengte van de maand. De hellingen in de aldus verkregen curve komen overeen met de overgangsperiodes van ovulatoire seizoenen van de SPrOO-hypothese (figuur 1).

De geboorteperiodes werden op grond van deze curve als volgt gedefinieerd:



FIGUUR 1. Geboortencurve van 16.595 vrouwen, geboren tussen 1910 en 1939 in Nijmegen, uitgezet per maand, de gedefinieerde risicomaanden volgens de 'seizoensgebonden preovulatoire overrijpingsovopathie'-hypothese (●●●) en de niet-risicomaanden (○●○). De gemiddelde geboortefrequentie werd op 100 gesteld.

– Risicomaanden (hellingen): februari, april, augustus, 2e helft september ($n = 4877$).

– Niet-risicomaanden (dalen): juni, 1e helft juli, 2e helft oktober, november, 1e helft december ($n = 4618$).

Om het contrast te vergroten en het risico op meetfout als gevolg van het schatten van conceptiedata met behulp van geboortedata te verkleinen, werden de resterende perioden ($n = 7100$) niet in de analyses betrokken.

De volgende aspecten van het menstruatiepatoon werden in de vragenlijst opgenomen en in relatie met deze geboorteperiodes geanalyseerd: menarcheleeftijd, cyclusduur, onregelmatige cyclus, menopauzeleeftijd, premenstruele klachten (pijn in de borsten vóór de menstruatie) en menstruele klachten (duur menstruatie, hoeveelheid bloedverlies). De vragen betreffende deze variabelen waren destijds opgesteld met het doel risicofactoren voor borstkanker te identificeren, en geven daarmee slechts een globale indruk van het menstruatiepatoon. Als mogelijk versturende variabelen werden lengte en gewicht (Quetelet-index) en leeftijd in de analyse opgenomen.

Ook was bekend of vrouwen de pil gebruikten en in welke periode. Overwogen werd de pilgebruiksters ($n = 2674$) bij de analyses betreffende cyclusduur en -regelmaat uit te sluiten. Het bleek echter dat pilgebruiksters vaker een te korte, te lange of onregelmatige cyclus hadden. Het is bekend dat in de onderzochte periode de pil veelvuldig voorgeschreven werd ter correctie van een onregelmatige cyclus. Daarom werden de pilgebruiksters in de analyses meegenomen, tenzij anders vermeld.

De vraagstelling bij de analyses was of vrouwen geboren in een risicomaand vaker extreme waarden in het menstruatiepatoon vertoonden dan vrouwen geboren in een niet-risicomaand. Daartoe werden odds-ratio's (OR's) berekend met vrouwen met een normaal menstruatiepatoon als referentie. Daarnaast werd de geboortendistributie van vrouwen met afwijkingen in het

menstruatiepatroon grafisch weergegeven en vergeleken met de referentiegeboortencurve, die de verwachte aantallen voorstelt. Hierbij werden de aantallen weer geïndexeerd en gecorrigeerd voor lengte van de maand. Vanwege te kleine aantallen per halve maand werden de geïndexeerde frequenties uitgezet per maand.

RESULTATEN

De resultaten zijn samengevat in de tabel. Uit deze tabel blijkt dat vrouwen met een te jonge menarcheleeftijd (≤ 11 jaar) vaker in risicomaanden geboren waren dan in niet-risicomaanden (OR = 1,19). Deze relatie wordt grafisch weergegeven in figuur 2. De geboortendistributie komt overeen met de verwachtingen volgens de SPrOO-hypothese, namelijk een disproportionele piek in de risicomaanden en een disproportioneel dal in de referentiemaanden.

Een te late menarche (≥ 16 jaar) bleek niet samen te hangen met geboren-zijn in de risicomaanden (OR = 0,94).

Bij de analyses zonder pilgebruikers werd geen verband gevonden tussen de risicomaanden en een te lange (≥ 5 weken) of te korte cyclusduur (≤ 3 weken). Bij de analyses met pilgebruikers werd in eerste instantie eveneens geen verband ontdekt. Bij correctie voor Quetelet-index bleek echter bij vrouwen met een normale Quetelet-index (QI = 20-25 kg/m²) vaker een te lange cyclus voor te komen wanneer zij geboren zijn in een

Het verband tussen een afwijkend menstruatiepatroon en het geboren-zijn in een risicomaand volgens de 'seizoensgebonden preovulatoire overrijpingsovopathie'-hypothese: odds ratio's van geboorte in risicomaand (n = 4877) ten opzichte van geboorte in niet-risicomaand (n = 4618)

afwijkend menstruatiepatroon*	percentage vrouwen	odds-ratio	95%-betrouwbaarheidsinterval
menarcheleeftijd			
te vroeg (≤ 11 j.)	8,6	1,19	1,03-1,38
te laat (≥ 16 j.)	14,7	0,94	0,86-1,04
cyclusduur			
te kort (≤ 3 wkn.)	7,4	0,99	0,85-1,15
te lang (≥ 5 wkn.)	8,5	1,08	0,94-1,25
bij normale Quetelet-index†			
te lang (≥ 5 wkn.)	9,0	1,22	0,99-1,51
cyclusregelmaat	8,7	0,95	0,83-1,10
pijn in borsten	27,5	1,03	0,93-1,31
duur menstruatie			
kort (≤ 3 dagen)	8,2	1,00	0,87-1,17
lang (≥ 7 dagen)	11,2	1,11	0,97-1,26
bloedverlies			
weinig	3,5	1,19	0,95-1,49
veel	14,7	1,11	0,99-1,25
menorrhagie	6,2	1,35	1,13-1,60
menopauzeleeftijd‡			
te vroeg (35-40 j.)	6,2	1,34	1,02-1,76
te laat (≥ 56 j.)	3,1	1,50	1,01-2,20
amenorroe (≤ 35 j.)	2,2	1,42	0,90-2,25

*De referentiegroep bestond uit vrouwen met een normaal menstruatiepatroon.

†Quetelet-index = 20-25 kg/m²; n = 4165.

‡Het totale aantal vrouwen dat de natuurlijke menopauze had bereikt, bedroeg 3634 (vrouwen met buikoperaties waarna menstruatie wegbleef, bleven buiten beschouwing).

risicomaand (OR = 1,22; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) = 0,99-1,51). Ook hier bleek de geboortendistributie overeen te komen met de verwachtingen volgens de SPrOO-hypothese.

Van de vrouwen bleek 8,7% een onregelmatige cyclus te hebben. Deze vrouwen waren niet vaker geboren in een risicomaand. Vrouwen die aangaven premenstruele klachten (pijn in de borsten vóór de menstruatie) te hebben, bleken evenmin vaker geboren te zijn in de risicomaanden.

Vrouwen die langer dan 7 dagen menstrueerden, waren relatief vaak geboren in de risicomaanden (OR = 1,11). Wanneer zij bovendien veel bloedverlies hadden tijdens de menstruatie (menorrhagie) werd deze relatie sterker (OR = 1,35). Deze vrouwen bleken wederom een geboortendistributie te hebben die overeenkwam met de SPrOO-hypothese. Vrouwen met weinig bloedverlies bleken, hoewel niet significant, eveneens vaker geboren in de risicomaanden (OR = 1,19).

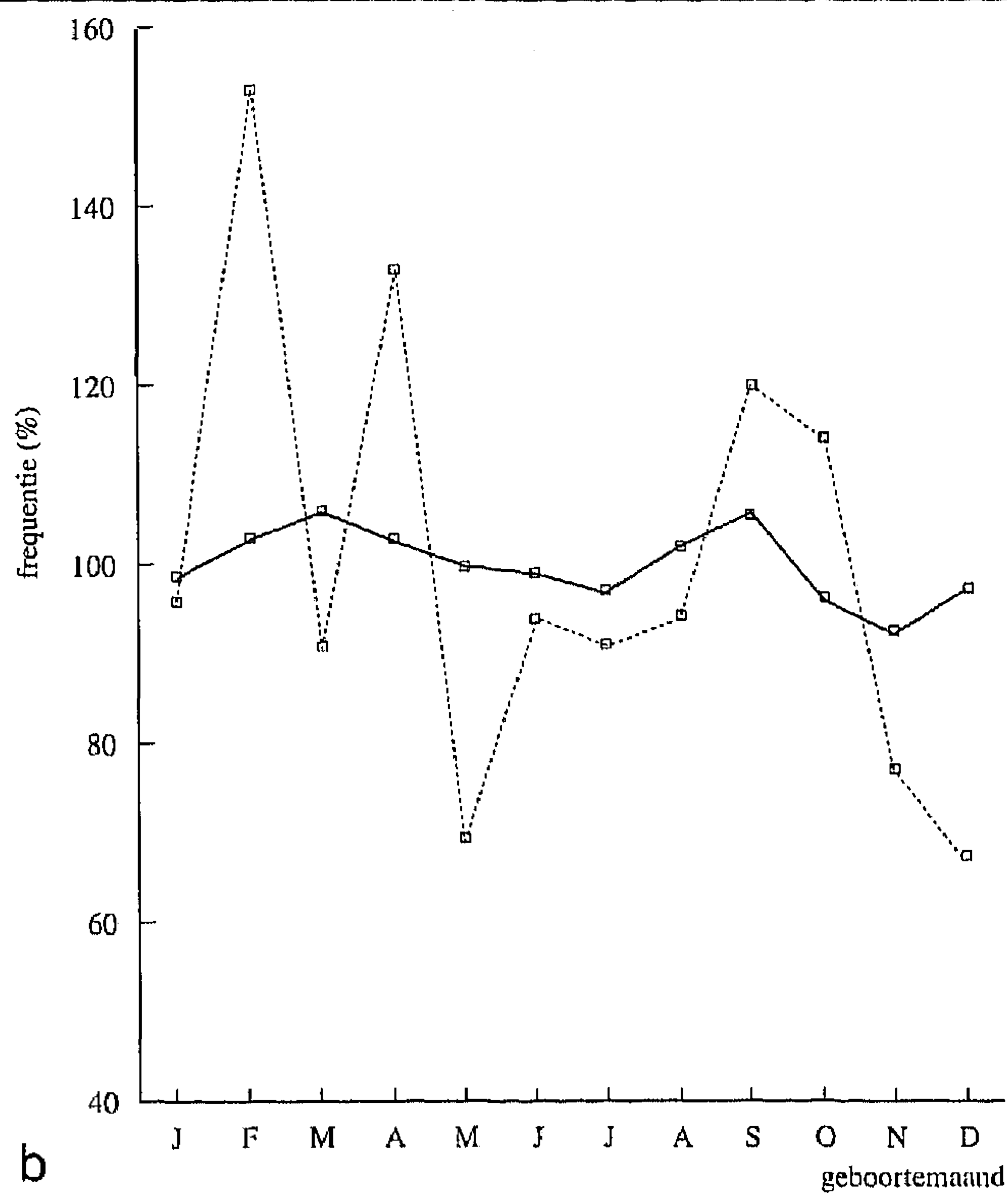
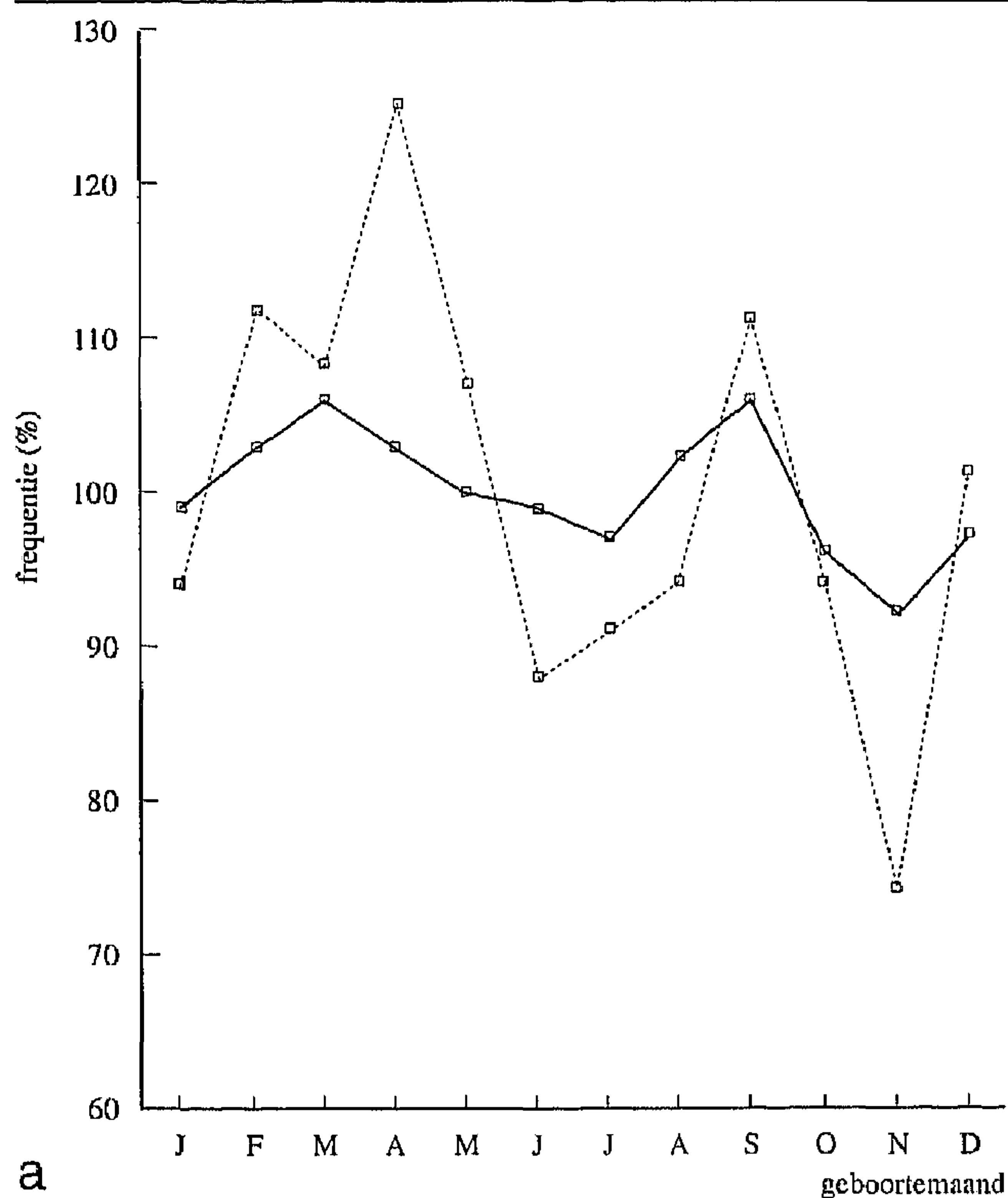
Bij het berekenen van de verbanden met menopauzeleeftijd werden vrouwen die een buikoperatie gehad hadden die leidde tot het wegblijven van de menstruatie (artificiële menopauze) buiten beschouwing gelaten. Zowel een te vroege (35-40 jaar) als een te late (≥ 56 jaar) menopauze bleek meer voor te komen bij vrouwen geboren in de risicomaanden (respectievelijk OR = 1,34 en OR = 1,50). Deze relatie is voor een vroege menopauze in figuur 2, b weergegeven, en bevestigt dat het hier gaat om een oververtegenwoordiging van geboorten in de overgangperiodes van de ovulatoire seizoenen en een onderverteenwoordiging in de anovulatoire seizoenen. Vrouwen die aangaven vóór 35-jarige leeftijd de menopauze te hebben bereikt, werden apart geanalyseerd. Ook bij hen bleek een verband met de risicomaanden (OR = 1,42), maar dit verschil was niet significant.

BESCHOUWING

Uit de resultaten komt naar voren dat er inderdaad een consistente seizoensvariatie bestaat als menstruatieafwijkingen worden uitgezet tegen de geboortemaand (12 van de 15 verrichte analyses). De geboortendistributie van de variabelen die significant bleken samen te hangen met de risicomaanden volgens de SPrOO-hypothese (vroege menarche, lange cyclus, menorrhagie, vroege en late menopauze) vertoonde een disproportionele piek in de overgangperiodes van de ovulatoire seizoenen (februari, april, augustus, september) en een disproportioneel dal in de referentiemaanden (juni, juli, oktober, november, december).

Bij de interpretatie van deze bevindingen dient overwogen te worden dat het onderzoek in zijn opzet de nodige beperkingen kent. Het lijkt echter niet waarschijnlijk dat de resultaten hierdoor sterk beïnvloed zijn, hooguit heeft dit geleid tot een onderschatting van de werkelijke effecten. De volgende punten zijn hierbij in overweging genomen:

- Het onderzoek beperkte zich tot vrouwen die op 35-36-jarige leeftijd nog in leven waren.
- Slechts voor een deel van de onderzochte groep gold



FIGUUR 2. Geïndexeerde geboortecurve per maand van vrouwen met een vroege menarche (a; ----) of een vroege menopauze (b; ----) en de curve van alle vrouwen (—).

het eventuele risico van seizoensgebonden ovopathie. (Niet alle vrouwen hebben een seizoensgebonden ovulatiepatroon, een deel ovuleert regelmatig over het jaar. Deze twee groepen zijn niet van elkaar te onderscheiden, en in een totale populatie wordt het effect van de seizoensgebonden ovopathie daarom onderschat.)

– De non-respons bedroeg slechts 15,2% en hing niet samen met de geboortemaand.

– De gegevens betreffende het menstruatiepatoon vertoonden een random meetfout omdat ze alle werden verzameld op grond van herinnering, en het niet te verwachten is dat de onbetrouwbaarheid van die gegevens verschilt per geboorteperiode.

– Slechts enkele versturende variabelen (leeftijd en Queletet-index) konden in dit onderzoek worden meegenomen; van de andere potentiële versturende variabelen (roken, alcoholgebruik, voeding, beroep) lijkt het niet waarschijnlijk dat ze verband houden met de geboortemaand.

Reeds in de inleiding is melding gemaakt van onderzoeken waarin de relatie tussen menstruatiepatoon en geboorteseizoen is beschreven. Uit literatuur blijkt eveneens dat verschillende afwijkingen van het menstruatiepatoon samenhangen met het risico van reproductiestoornissen. Zo blijkt dat vrouwen met een late menarche, een lange cyclus en een onregelmatige cyclus een grotere kans hebben op een kind met een aangeboren afwijking.¹⁰ Ook hebben vrouwen met een vroege menarche een grotere kans op een spontane abortus,^{11 12} en

lijken zij minder vruchtbaar te zijn.¹³ De kans op tweelingzwangerschappen hangt eveneens samen met een vroege menarche¹⁴ en een lange cyclus.¹⁵ Anderen vonden dat vrouwen met zowel een vroege als een late menarche een grotere kans hebben op een kind met aangeboren afwijkingen,¹⁶ en slechte zwangerschapresultaten.¹⁴

Deze relaties zouden erop kunnen wijzen dat een achterliggende hormonale dysregulatie de oorzaak is van al deze afwijkingen. Deze hormonale dysregulatie zou volgens de SPrOO-hypothese beïnvloed kunnen zijn door conceptie/geboortemaand. De resultaten van ons onderzoek komen derhalve grotendeels overeen met wat op grond van de genoemde literatuur en de SPrOO-hypothese verwacht mag worden.

Waarom echter een verband van een late menarche met geboortemaand niet wordt teruggevonden is niet duidelijk. Ook een onregelmatige cyclus bleek niet samen te hangen met de geboortemaand, mogelijk als gevolg van een onnauwkeurig geformuleerde vraag dien-aangaande in de vragenlijst.

CONCLUSIE

De in de literatuur beschreven relatie tussen menstruatiepatoon en geboortemaand kon ook in ons onderzoek worden aangetoond, en de SPrOO-hypothese biedt hiervoor een goede verklaring. Deze resultaten en het verband van deze afwijkingen in het menstruatiepatoon met andere reproductiestoornissen, zoals bekend uit

literatuur, zouden erop kunnen wijzen dat deze stoornissen door een achterliggende hormonale dysregulatie veroorzaakt worden, welke het gevolg is van SPrOO.

Bevestiging van deze theorie zou nieuwe inzichten in de etiologie van veel hormonaal geregelde afwijkingen bieden, alsook in de onderlinge verbanden. Verder onderzoek kan zich richten op de relatie van andere hormonaal bepaalde stoornissen met geboortemaand en de SPrOO-hypothese. Ook is onderzoek nodig gericht op empirische onderbouwing van de basisveronderstellingen van de SPrOO-hypothese, met name die betreffende het vóórkomen van ovulatoire en anovulatoire seizoenen bij de mens.

ABSTRACT

Menstrual pattern and month of birth. – By using the Nijmegen data base on breast cancer we attempted to determine whether a relationship exists between menstrual pattern and month of birth and if so, if its agreed with the hypothesis of Seasonal Preovulatory Overripening Ovopathy (SPrOO). On the basis of the birth curve of women who participated in the Nijmegen breast cancer screening programme (1975) risk months for SPrOO and reference months were defined.

We found that more women born in a risk month had an early menarche (≤ 11 years), a long menstrual cycle (≥ 5 weeks; QI: 20-25 kg/m²), menorrhagia, and an early (35-40 years) or late (≥ 56 years) menopause age. This relationship was in line with the predictions according to the SPrOO hypothesis. In all, a positive (but not always significant) relationship appeared to exist in 12 of the 15 associations studied.

We conclude that there is a relationship between menstrual pattern and month of birth, which can be explained by the SPrOO hypothesis.

LITERATUUR

- ¹ Dalèn P. Season of birth in schizophrenia and other mental disorders. Göteborg: North-Holland Publishing Company, 1974.
- ² Jongbloet PH. Ovulation and seasons – vitality and month of birth. In: Thomassen GJM, Graaff W de, Knoop AA, eds. Geocosmic relations and its macro-environment. Wageningen: PUDOC Science Publ, 1990: 143-58.
- ³ Miura T. Seasonality of birth. In: Lieth H, ed. Progress in biometeorology. Den Haag: SPB Academic Publishing, 1987.
- ⁴ Kivelä A, Kauppilla A, Ylöstalo P, Vakkuri O, Leppälüoto J. Seasonal, menstrual and circadian secretions of melatonin, gonadotropins and prolactin in women. Acta Physiol Scand 1988; 132: 321-7.
- ⁵ Ehrenkranz ELJ. Seasonal breeding in humans: birth records of the Labrador Eskimo. Fertil Steril 1983; 40: 485-9.
- ⁶ Mikamo K. Intrafollicular overripeness and teratologic development. Cytogenetics 1968; 7: 212-3.
- ⁷ Nonaka K, Desjardins B, Légaré J, Charbonneau H, Miura T. Effects of maternal birth season on birth seasonality in a Canadian population during the 12th and 15th century. Hum Biol 1990; 62: 701-7.
- ⁸ Nakamura I, Nonaka K, Miura T. The length of menstrual cycle and its relations to menarcheal age, sex ratio of offspring and serum gonadotropin. In: Lieth H, ed. Progress in biometeorology. Den Haag: SPB Academic Publishing, 1987; 99-108.
- ⁹ Bon-Martens MJH van, Peeters PHM, Verbeek ALM, Hendriks JHCL, Holland R, Mravunac M. Waargenomen effecten van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker in Nijmegen in de periode 1975-1986. Ned Tijdschr Geneesk 1990; 134: 291-5.
- ¹⁰ Spira A, Spira N, Papiernik-Berkauer E, Schwartz D. Pattern of menstrual cycles and incidence of congenital malformations. Early Hum Dev 1985; 11: 317-24.

- ¹¹ Liestol K. Menarcheal age and spontaneous abortion: a causal connection? Am J Epidemiol 1980; 111: 753-8.
- ¹² Casagrande JT, Pike MC, Henderson BE. 'Menarcheal age and spontaneous abortion'. Letter to the editor. Am J Epidemiol 1982; 115: 481-3.
- ¹³ Kiernan KE. Age at puberty in relation to age at marriage and parenthood: a national longitudinal study. Ann Hum Biol 1977; 4: 301-8.
- ¹⁴ Wyshak G. Age at menarche and unsuccessful pregnancy outcome. Ann Hum Biol 1983; 10: 69-73.
- ¹⁵ Harlap S, Shahar S, Baras M. Overripe ova and twinning. Am J Hum Genet 1985; 37: 1206-15.
- ¹⁶ Bracken MB, Bryce-Buchanan CB, Stiltner R, Holford Th. Menarcheal age and habitual miscarriage: evidence for an association. Ann Hum Biol 1985; 12: 525-31.

Aanvaard op 12 augustus 1992

Bladvulling

Nog niet opgelost!

Het tweeledig of wederkeerig antagonisme van geneesmiddelen en vergiften heeft reeds herhaaldelijk het onderwerp van nauwkeurige onderzoeken en beschouwingen uitgemaakt. Toch schijnt mij een afdoend resultaat nog niet verkregen. Nog altijd is het vraagstuk onopgelost, of er werkelijk vergiften bestaan, die antagonistisch tegenover elkander staan in dien zin, dat het eerste de werking van het tweede, het tweede die van het eerste kan opheffen. Nog altijd – om mij juister uit te drukken, daar toch alles ten slotte van de inrichting der levende cel afhangt – is het de vraag, of inderdaad organen of orgaan-elementen op twee achtereenvolgens met hen in aanraking komende stoffen op diametraal tegenovergestelde wijze kunnen reageren.

(Ned Tijdschr Geneesk 1892; 36 I: 1.)

Rectorale Redevoering

De geschiedenis der volken is de geschiedenis hunner groote mannen; en in de geschiedenis der aan de wetenschap gewijde instellingen en die harer koningen en baroenen weerspiegelt zich de geschiedenis der wetenschap zelve. Als ik dan ook op dezen heerlijken Januari-dag, die voor onze in 1632 gestichte Instelling het laatste decennium der 19de eeuw afsluit, het waag een paar bladzijden uit de geschiedenis van het genees- en natuurkundig onderwijs te Amsterdam voor U op te slaan, dan doe ik dit met te minder schroom, omdat zodoende naast de geschiedenis onzer school die der genees- en natuurkundige wetenschap tot haar recht komt en ik der traditie niet ontrouw word, om juist op dezen dag aan de wetenschap zelve de stof te ontleenen voor deze plechtige redevoering.

(Ned Tijdschr Geneesk 1892; 36 I: 37.)

Discriminatie?

Mag in een landswet de vreemdeling boven den inwoner getrokken worden? Waartoe dienen grenzen – natiën – landswetten?

Al is de wetenschap voor het grootste deel cosmopolitisch – de kunst is dit niet. Iedere kunst heeft iets eigenaardig nationaals – ook de geneeskunst!

(Ned Tijdschr Geneesk 1892; 36 II: 213.)