

## Inductie van metabole acidose bij chronisch hypercapnische COPD-patiënten

### Auteur

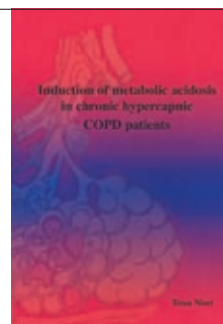
dr. T.A.C. Nizet, aios longziekten

### Samenvatting van het proefschrift

Induction of metabolic acidosis in chronic hypercapnic COPD patients

### Trefwoorden

chronisch obstructief longlijden (COPD), hypercapnisch respiratoir falen, ademhalingsspieren



### Inleiding

Hypercapnisch (= hoge arteriële koolzuurspanning) respiratoir falen bij patiënten met ernstig chronisch obstructief longlijden (COPD) is het gevolg van alveolaire hypoventilatie, veroorzaakt door een onbalans tussen de belasting op de adempomp en zijn belastbaarheid<sup>1</sup>. De belastbaarheid van de pomp is afhankelijk van, onder andere, de chemoreceptor drive<sup>2</sup>, de kracht en het uithoudingsvermogen van ademhalingsspieren<sup>3</sup>, de mate van hyperinflatie en van de zuur-base status van de spieren. Onder normale omstandigheden streeft het ademhalingsregelsysteem naar een homeostase van het zuur-base evenwicht. Hypercapnie veroorzaakt een respiratoire acidose, die op zijn beurt de centrale en perifere chemoreceptoren stimuleert. Daardoor neemt de ventilatie weer toe, hetgeen vervolgens leidt tot een vermindering van de arteriële koolzuurspanning. Echter, wanneer de hypercapnie chronisch wordt, treedt een normalisatie van de pH op ten gevolge van renale compensatiemechanismen.

Van chronische hypercapnie zijn verscheidene negatieve effecten aangetoond: zo tast het, onder andere, weefsel aan<sup>4</sup>. Chronische hypercapnie heeft negatieve effecten op het cardiovasculaire systeem (vermindering van contractiliteit van cardiaal en vasculair glad spierweefsel<sup>5</sup>, afname in systemische vasculaire weerstand<sup>6</sup>) en op het centrale zenuwstelsel<sup>4</sup> (cerebrale vasodilatie, toename intra-craniële druk en vermindering prikkelbaarheid). Bovendien is chronische hypercapnie gerelateerd aan een verminderde levensverwachting. De vijfjaarsoverleving van een cohort van 85 COPD-patiënten, opgenomen in een ziekenhuis wegens een acute exacerbatie van de ziekte, was 11% voor de COPD-patiënten met chronische hypercapnie ten tijde van opname, 33% voor COPD-patiënten die normocapnisch (normale arteriële koolzuurspanning) waren en 28% voor COPD-patiënten die reversibel hypercapnisch waren<sup>7</sup>.

Door op farmacologische wijze een metabole acidose te induceren bij chronisch hypercapnische COPD-patiënten zou een additionele stimulus van de ventilatoire drive kunnen optreden. Hierdoor zou de mate van

hypercapnie kunnen afnemen waardoor uiteindelijk de levensverwachting van deze patiënten bevorderd zou kunnen worden. Korte termijn studies (tot veertien dagen) hebben aangetoond dat het induceren van acute metabole acidose de arteriële koolzuurspanning van chronisch hypercapnische COPD-patiënten verbetert<sup>8,9</sup>. De lange-termijneffecten van geïnduceerde metabole acidose op de ademhaling van chronisch hypercapnische COPD-patiënten is tot op heden nog niet onderzocht. Metabole acidose is echter ook geassocieerd met een afname van de kracht van ademhalingsspieren. Aangezien hypercapnisch respiratoir falen in stand kan worden gehouden door een verminderde kracht van ademhalingsspieren, was ook de vraag wat het netto effect op ventilatie zou zijn bij chronisch hypercapnische COPD-patiënten.

### Voorspellers van levensverwachting in chronisch hypercapnische COPD-patiënten

Hypercapnie kan in stand gehouden, alsmede verergerd worden, door zowel een afname in de kracht van ademhalingsspieren, als een afname in de ventilatoire respons op hypercapnie. De hypothese was dat deze factoren zouden kunnen zijn gerelateerd aan de prognose van chronisch hypercapnische COPD-patiënten. In de eerste studie wordt een cohort van 47 chronisch hypercapnische COPD-patiënten beschreven (28 mannen; gemiddelde leeftijd  $66,3 \pm 6,7$  jaar), dat gedurende gemiddeld 3,8 jaar is gevolgd. De patiënten werden behandeld volgens de internationale GOLD-standaard. De overall overleving was 61,8%. Van alle patiënten overleed 55,6% ten gevolge van acuut-op-chronisch respiratoir falen, veroorzaakt door een exacerbatie van de COPD. Na toepassing van optimale correctie voor leeftijd en geslacht werd een verhoogd mortaliteitsrisico gevonden bij huidige rokers (Hazard Ratio (HR) 7,0; 95%-BI [1,4-35,5]) en bij patiënten met comorbiditeit (HR 5,5; [1,7-18,7]). Comorbiditeit was aanwezig bij 38,3% van alle patiënten. De levensverwachting was hoger bij COPD-patiënten die minder hypoxisch waren (HR 0,6 per 5 mmHg  $PaO_2$ ; [0,4-1,0]).

De kracht van ademhalingspijeren en de ventilatoire responsen op hypercapnie waren geen voorspellers van de levensverwachting van chronisch hypercapnische COPD-patiënten. Hypercapnie zelf neigde minder ernstig te zijn bij overlevers, echter dit bereikte geen statistische significantie (HR 2,0 per 5 mmHg PaCO<sub>2</sub>; [0,9-4,3]). Factoren waarvan bekend is dat ze de overleving voorspellen bij normocapnische COPD-patiënten, zoals de FEV<sub>1</sub> en BMI, bleken geen effect meer te hebben op de levensverwachting zodra deze patiënten chronisch hypercapnisch waren geworden. Dientengevolge zouden therapeutische interventies in deze subgroep van COPD-patiënten gericht moeten zijn op stoppen met roken programma's, de behandeling van comorbiditeiten en het verbeteren van arteriële bloedgaswaarden.

### Het effect van acute metabole acidose op de spierfunctie van ademhalingspijeren en perifere spieren

Zoals eerder vermeld dragen zwakte en vermoeidheid van ademhalingspijeren bij aan hypercapnisch respiratoir falen. Door een acute metabole acidose te induceren zouden we de ademhaling kunnen stimuleren en de hypercapnie kunnen verminderen. Echter, acidose kan tevens de contractiliteit van spieren verslechteren. Een potentiëel gunstig effect van een additionele ventilatoire stimulatie zou dus kunnen worden tegengewerkt door een afname van het functioneren van ademhalingspijeren. Om inzicht te verkrijgen in de mogelijk tegengestelde mechanismen en het netto effect op bloedgaswaarden, induceerden we acute metabole acidose ( $\Delta$ BE -3,1 mmol/l) in 15 gezonde vrijwilligers (4 mannen; leeftijd 33,2 ± 11,5 jaar; FEV<sub>1</sub> 108,3 ± 16,2% voorspeld), 15 astmapatiënten (5 mannen; leeftijd 62,8 ± 6,8 jaar; FEV<sub>1</sub> 101,6 ± 15,3% voorspeld) en 14 normocapnische COPD-patiënten (9 mannen; leeftijd 62,8 ± 6,8 jaar; FEV<sub>1</sub> 50,0 ± 11,8% voorspeld). Acute metabole acidose verminderde kracht noch uithoudingsvermogen van ademhalingspijeren in een zogenaamde 'endurance threshold loading test' in een van de subgroepen. Er werd ook geen effect waargenomen op kracht en uithoudingsvermogen van perifere spieren. Het feit dat we geen verschillen hebben gevonden tussen groepen suggereert dat de disfunctionerende spieren van COPD-patiënten, gekarakteriseerd door een verminderde kracht van perifere spieren, een verschuiving van slow-twitch type I vezels naar fast-twitch type II vezels en een veranderde metabole capaciteit, niet per definitie vermoeibaarder zijn.

Acute metabole acidose verminderde de arteriële koolzuurspanning bij COPD-patiënten (PaCO<sub>2</sub> 41,3 mmHg in placebo, versus 39,8 mmHg in metabole acidose). Bij gezonde vrijwilligers en astmapatiënten werd een dergelijk effect niet waargenomen.

### Inductie van acute metabole acidose in chronisch hypercapnische COPD-patiënten

Door een acute metabole acidose te induceren in COPD-patiënten met chronische hypercapnie, zou de

afname in pH kunnen bijdragen aan de stimulatie van centrale en perifere chemoreceptoren. Hierdoor zou de ventilatie kunnen toenemen en vervolgens de arteriële koolzuurspanning kunnen afnemen en de arteriële zuurstofspanning kunnen verbeteren.

Ammoniumchloride (NH<sub>4</sub>Cl) induceert een acute metabole acidose door de plasma- bicarbonaatconcentratie te verlagen. Bij negen chronisch hypercapnische COPD-patiënten (7 mannen; leeftijd 65,3 ± 8,5 jaar; FEV<sub>1</sub> 35,6 ± 8,6% voorspeld; PaCO<sub>2</sub> 48,0 ± 3,0 mmHg) werd metabole acidose geïnduceerd door het drinken van een NH<sub>4</sub>Cl- en dropbevattende hoestdrank (Mixtura Resolvens®). Base excess (BE) was 4,3 ± 0,8 mmol/l bij placebo behandeling respectievelijk 1,5 ± 2,0 mmol/l na inname van NH<sub>4</sub>Cl. Deze acute metabole acidose verlaagde de PaCO<sub>2</sub> (48,8 mmHg ± 3,0 mmHg in placebo, versus 47,3 ± 2,3 mmHg in acute metabole acidose). De hellingen van de ventilatoire responsen op hypercapnie, respectievelijk hypoxie, toonden geen verandering gedurende acute metabole acidose. Op luchtwegweerstand of spierkracht van ademhalingspijeren werden geen effecten waargenomen.

Na zeven dagen eenmaal daags NH<sub>4</sub>Cl te hebben ingenomen, werd geen chronisch effect gevonden op arteriële bloedgaswaarden. Het BE daalde niet meer na langdurige inname van NH<sub>4</sub>Cl. Echter, er werd wel een acuut-op-chronisch effect gezien op het BE. Dit effect was kennelijk te klein om een aanvullend effect op andere ventilatoire parameters te veroorzaken. Het lijkt onwaarschijnlijk dat NH<sub>4</sub>Cl een klinisch relevante, additionele ademhalingsstimulus is bij chronisch hypercapnische COPD-patiënten.

### Het lange termijneffect van acetazolamide op ventilatie bij chronisch hypercapnische COPD-patiënten

Om hypercapnie te verminderen en vervolgens de levensverwachting te verbeteren van chronisch hypercapnische COPD-patiënten zouden medicijnen die een metabole acidose induceren theoretisch gunstig kunnen zijn, indien ze gedurende langere tijd worden gegeven. In de laatste studie is acetazolamide vergeleken met placebo bij 15 chronisch hypercapnische COPD-patiënten (gemiddelde leeftijd 67,0 ± 11,5 jaar; FEV<sub>1</sub> 38,4 ± 16,1% voorspeld voor de acetazolamide groep, respectievelijk 65,6 ± 8,4 jaar en 35,4 ± 6,7% voorspeld voor de controle groep) gedurende een periode van zes maanden.

Acetazolamide induceerde een significante metabole acidose, zowel na drie maanden (BE daalde van 4,9 ± 1,8 naar -0,9 ± 2,1 mmol/l in acetazolamide, versus 3,8 ± 0,7 naar 3,9 ± 1,1 mmol/l in placebo), als na zes maanden van behandeling (BE 1,4 ± 2,5 mmol/l). De arteriële koolzuurspanning neigde te verminderen na drie maanden van acetazolamide (PaCO<sub>2</sub> van 49,5 ± 2,3 mmHg naar 48,0 ± 2,3 mmHg). Dit bereikte echter geen statistische significantie (p=0,09). Chronische toediening van acetazolamide had geen effect op de arteriële zuurstofspanning, ventilatoire responsen of spierkracht van ademhalingspijeren. Dientengevolge blijft het na dit onderzoek de vraag of langetermijn-

behandeling met acetazolamide een klinisch gunstig effect heeft voor chronisch hypercapnische COPD-patiënten.

## Conclusie

Chronisch hypercapnisch respiratoir falen is bij COPD-patiënten geassocieerd met een afname van de levensverwachting. Korte-termijninductie van een acute metabole acidose verbetert bij deze patiënten de ventilatoire parameters en bloedgaswaarden<sup>8,9</sup>. Indien lange-termijninductie van een metabole acidose een vergelijkbaar effect zou hebben op de ademhaling, zou dit gunstig kunnen zijn voor de levensverwachting van chronisch hypercapnische COPD-patiënten. Metabole acidose is echter ook geassocieerd met een afname van de kracht van ademhalingspijnen. Rekeninghoudend met het feit dat een dergelijke afname in spierkracht hypercapnisch respiratoir falen in stand zou kunnen houden, dan wel zou kunnen verergeren, is het netto effect van metabole acidose op ventilatoire parameters in deze patiënten onzeker.

In deze thesis waren wij daarom geïnteresseerd in het beantwoorden van twee belangrijke vragen: 1. Is er een lange-termijneffect van metabole acidose op de ademhaling? en 2. wordt dit effect niet tegengewerkt door een negatief effect van metabole acidose op kracht en uithoudingsvermogen van ademhalingspijnen?

Met betrekking tot de eerste vraag moeten wij het antwoord in deze thesis vooralsnog schuldig blijven. In onze studie van lange-termijntoediening van acetazolamide is geen effect gevonden op arteriële bloedgaswaarden of ventilatoire responsen. Ten gevolge van het kleine aantal patiënten kunnen we geen definitieve conclusies trekken uit deze studie. Een groter aantal patiënten moet worden onderzocht en verder onderzoek naar lange termijn fysiologische effecten is noodzakelijk. Desalniettemin zijn we in staat geweest om te bevestigen dat inductie van een acute metabole acidose een effectieve manier is om de ademhaling te stimuleren gedurende korte perioden. Van ammoniumchloride hebben we aangetoond dat het in staat is om arteriële bloedgaswaarden te verbeteren door een metabole acidose te induceren. Dit effect was echter klein en het blijft dan ook twijfelachtig of ammoniumchloride een klinisch relevante substitutie voor acetazolamide zal zijn.

In onze studie van acetazolamide hebben we niet gekeken naar het effect van acetazolamide op de levensverwachting van chronisch hypercapnische COPD-patiënten. Het blijft de vraag of hypercapnie daadwerkelijk een *oorzaak* is van een afname in de levensverwachting of dat de twee parameters slechts met elkaar geassocieerd zijn. Clini et al.<sup>10</sup> hebben aangetoond dat na non-invasieve positieve drukbeade-

ming van chronisch hypercapnische COPD-patiënten de PaCO<sub>2</sub> gedurende de dag verbeterde, maar dat dit geen effect had op de levensverwachting. Dientengevolge blijft het de vraag of ons doel zou moeten zijn om de arteriële bloedgas waarden te verbeteren, om zo de overleving te verbeteren, dan wel dat we ons meer zouden moeten richten op het aanpakken van de oorzaak van de hypoventilatie (d.w.z. ventilatie-perfusie mismatch, luchtwegobstructie, etc.), en niet exclusief op het verminderen van de mate van hypercapnie.

Met het oog op de tweede vraag hebben we geen negatief effect van metabole acidose kunnen waarnemen op kracht of uithoudingsvermogen van ademhalingspijnen. Hieruit mogen we concluderen dat metabole acidose veilig kan worden geïnduceerd zonder te vrezen voor negatieve effecten op spierfunctie, dan wel ventilatie. Bovendien is uit deze studies gebleken dat de spierkracht en het uithoudingsvermogen van ademhalingspijnen van COPD-patiënten niet zo aangedaan zijn, als vaak wordt gesuggereerd in de literatuur.

## Literatuur

1. Nagai A. Pathology and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2002; 41: 265-269.
2. Montes de Oca M, Celli BR. Mouth occlusion pressure, CO<sub>2</sub> response and hypercapnia in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1998; 12: 666-671.
3. Scano G, Spinelli A, Duranti R, Gorini M, Gigliotti F, Goti P, Milic-Emili J. Carbon dioxide responsiveness in COPD patients with and without chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1995; 8: 78-85.
4. Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1722-1737.
5. Tang WC, Weil MH, Gazmuri RJ, Bisera J, Rackow EC. Reversible impairment of myocardial contractility due to hypercarbic acidosis in the isolated perfused rat heart. *Crit Care Med* 1991; 19: 218-224.
6. Blackburn JP, Conway CM, Leigh JAM, Linop MJ, Reitan JA. PaCO<sub>2</sub> and the pre-ejection period: the PaCO<sub>2</sub>/inotropy response curve. *Anesthesiology* 1972; 37: 268-276.
7. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med* 1997; 102: 239-244.
8. Wagenaar M, Vos P, Heijdra Y, Teppema L, Folgering H. Comparison of acetazolamide and medroxyprogesteronacetate as respiratory stimulants in hypercapnic patients with COPD. *Chest* 2003; 123: 1450-1459.
9. Van de Ven, MJ, Colier WN, van der Sluijs MC, Kersten PT, Oeseburg B, Folgering HT. Ventilatory and cerebrovascular responses in normocapnic and hypercapnic COPD patients. *Eur Respir J* 2001; 18: 62-68.
10. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, Ambrosino N. The italian multicentre study on non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 529-538.

## Richtlijnen inzenden kopij Medisch Journaal

Medisch Journaal is een uitgave van de medische staf van Máxima Medisch Centrum. De doelgroep bestaat uit artsen, specialisten, para-medici en overige geïnteresseerden in de eerste en de tweede lijnsgezondheidszorg. Voor publicatie komen artikelen in aanmerking van eigen medewerkers, waarin eigen onderzoek wordt beschreven en eigen resultaat wordt gepresenteerd. De redactie volgt de zogenaamde regels van Vancouver: 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals'. (update februari 2006 <http://www.icmje.org/>).

### Het manuscript dient te worden ingezonden naar:

- Redactie Medisch Journaal, p/a secretariaat medische staf, t.a.v. mw. H.H.J.M. de Beer, coördinator.
- Stuur het manuscript met eventuele illustraties en tabellen als attachment naar e-mailadres: [h.debeer@mmc.nl](mailto:h.debeer@mmc.nl).

### Bij het verwerken (typen) van de tekst let u op onderstaande punten:

- Gebruik lettertype <Arial 11> voor de tekst en <Symbol> voor de (Griekse) tekens.
- Regelfstand anderhalf.
- Gebruik afzonderlijke pagina's voor: titelpagina, tekst, literatuur en legenda.

### Titelpagina

- Titel: streef naar een compacte duidelijke titel.
- Auteur(s): namen met volledige vermelding van tituluur, voorletters, voorvoegsel, functie van auteur en co-auteurs.
- Samenvatting: deze heeft maximaal 250 woorden.
- Trefwoorden: geef altijd drie trefwoorden ten behoeve van de jaarindex.

### Tekst

- De kopij dient helder en bondig in 'schrijftaal' te worden opgesteld. Vermijd lange en ingewikkelde zinnen.
- Maak gebruik van spellingscontrole in Word of een spellingsgids als bijv. het zgn. 'Groene boekje'. Bij twijfel over de stijl, kunt u een stijlboek (bijv. van 'De Volkskrant') raadplegen. Gebruik voor de medische woorden de 'Pinkhof Medische spellingscontrole'.
- De tekst laten doorlopen, zonder enige indeling (platte tekst).
- Alleen alinea's mogen met een harde return (regelomhaal) worden ingedeeld.
- Gebruik geen letters of Romeinse cijfers in plaats van gewone cijfers bijvoorbeeld niet hoofdletter I in plaats van 1.
- In een zin worden getallen tot en met twintig uitgeschreven en niet in cijfers weergegeven.
- Maak alleen gebruik van Nederlandse erkende standaardafkortingen.
- Gebruik in een getal alleen een decimale komma, dit in plaats van een punt die alleen in het Engels wordt gebruikt.
- Nooit meer dan één spatie achter elkaar gebruiken, ook niet in tabellen. Gebruik dan een tab.
- Het accentueren van een woord dient cursief te gebeuren, niet met onderstrepingen of vette letters. Alleen bij de titel van een nieuw hoofdstuk of paragraaf wordt het vette lettertype gebruikt.
- Dubbele aanhalingstekens worden alleen gebruikt bij een letterlijk citaat.
- Enkele aanhalingstekens worden gebruikt om bijzondere of figuurlijke benamingen aan te duiden.
- Het koppelteken wordt gebruikt volgens de Nederlandse schrijfwijze (dat wil zeggen dat twee of meer zelfstandige naamwoorden die één begrip vormen aan elkaar worden geschreven, tenzij het ene woord eindigt op, en het volgende woord begint met een klinker. In dat geval wordt het koppelteken gebruikt).
- Het afbreekteken wordt niet gebruikt om samengestelde woorden of zinnen af te breken.
- Gebruik leestekens (trema's) op woorden zoals patiënt.
- Plaats geen voetnoten in de tekst.
- Eenheden: gebruik de SI-eenheden en niet de Engelse eenheden; bijvoorbeeld mol/l in niet mol/L. SI-Vademecum: Male J van. SI-Vademecum. Praktische handleiding voor het gebruik van moderne eenheden, 1978; Elsevier, Amsterdam/Brussel. ISBN 90 10 02060 6.
- Als in de tekst naar literatuur wordt verwezen om een bewering te staven, gebeurt dat door een nummer in superscript (niet tussen haakjes) in de tekst te plaatsen.
- De nummering verloopt in de volgorde van verwijzing in de tekst. Wordt er meerdere malen naar dezelfde bron verwezen, dan telt de eerste verwijzing.

### Tabellen

- Bij het maken van een tabel let u op onderstaande punten:
- Gebruik voor elke tabel een nieuwe bladzijde.

- Maak geen gebruik van de specifieke tabellenfunctie van Word en gebruik geen kaders of rasterlijnen, maak alleen horizontale lijnen met <Shift >.
- Gebruik de tabinstelling om naar de volgende kolom te gaan, gebruik niet meerdere spaties achter elkaar.
- Tabellen worden in volgorde in de tekst aangegeven; bijvoorbeeld (tabel 1).
- Geef elke tabel een bovenschift (legenda) in het Nederlands, genummerd naar volgorde zoals ze in de tekst voorkomen en verzamel de legenda op een aparte pagina.

### Figuren

Bij het maken van een figuur let u op onderstaande punten:

- Gebruik voor elk figuur een nieuwe bladzijde.
- Figuren, foto's of afbeeldingen opslaan in het 'originele' format en in het programma waarin ze zijn gemaakt (jpg, tif, eps of bmp met een resolutie van 300 dpi). Figuren die niet in Word zijn gemaakt niet in Word kopiëren.
- Lever figuren als losse documenten aan.
- Figuren worden in volgorde in de tekst aangegeven; bijvoorbeeld (figuur 1).
- Geef elke figuur een onderschrift (legenda) in het Nederlands, genummerd naar volgorde zoals ze in de tekst voorkomen en verzamel de legenda op een aparte pagina.
- Aanduidingen in de figuren dienen eveneens in het Nederlands te zijn.
- Scan figuren, foto's of afbeeldingen uit boeken en/of tijdschriften bij voorkeur niet zelf, maar lever indien mogelijk het originele exemplaar (de hard-copy) aan.

### Literatuur

- Start de literatuurlijst met een nieuwe pagina.
- Verwijzen naar een literatuurlijst gebeurt d.m.v. een nummer in superscript (niet tussen haakjes) in de tekst te plaatsen. De literatuurlijst is gerangschikt naar de volgorde in de tekst.
- Elk referentie krijgt een nieuwe regel: nummer, namen en voorletters (zonder afkortingspunt) van alle auteurs (indien meer dan 7, alleen de eerste 7 namen noemen en daarna et al.), volledige titel van publicatie, de naam van het tijdschrift in de standaardafkorting volgens de Index Medicus (in twijfel voluit), jaartal afsluiten met ; volumenummers afsluiten met : gevolgd door eerste en laatste pagina.
- Bij meer dan 10 literatuurverwijzingen houdt de redactie zich het recht voor, bijvoorbeeld bij ruimtegebrek, om in plaats van plaatsing van de hele lijst aan te geven dat de literatuurlijst op te vragen is bij de auteur.
- Volg onderstaande voorbeelden voor het samenstellen van de literatuurlijst:
  1. *Een publicatie van een commissie:*  
Intl Comm of Med Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. BMJ 1991; 302: 338-341.
  2. *Een ongesigneerd artikel:*  
Anonymus. Nieuwe richtlijnen voor inzenders van kopij. Ned Tijdschr Geneesk 1982; 126: 1849-1852.
  3. *Een gewoon tijdschriftartikel:*  
Pop VJM, Rooij HAM de, Vader HL, Heide D van der, Son M van, Komproe IH, Essed GGM, et al.. Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. N Engl J Med 1991; 324: 1815-1816.
  4. *Een boek:*  
Greenspan FS, Forsham PH. Basic and clinical endocrinology. 2nd ed. Los Altos, California: Lange Medical Publications, 1986.
  5. *Een hoofdstuk uit een boek onder redactie:*  
Wiegerinck MAHM, Thijssen JHH, Uptake and handling in vivo of oestrogens. In: Utian WH and Vermeulen A (eds). The controversial climacterium. Lancaster : MTP press limited, 1982: 87-93.

### Door het inzenden van het manuscript verklaart de auteur:

- a. Dat hij ermee akkoord gaat dat de redactie zijn manuscript eventueel aan haar adviseurs voorlegt.
- b. Dat de met name genoemde personen die aan het tot stand komen van het artikel hebben bijgedragen akkoord gaan met de vermelding van hun naam.
- c. Dat bij inzending van foto's patiënten niet herkenbaar zijn, tenzij de patiënt uitdrukkelijk schriftelijk toestemming heeft verleend.