

# De gynaecologische anamnese van vrouwen met coronairlijden

DOOR DR. F. DE WAARD\*

*Inleiding en bespreking van de literatuur.* Bij de epidemiologische beschouwing van elke ziekte is een van de eerste vragen of er frequentieverschil in morbiditeit bestaat tussen man en vrouw. Een dergelijk verschil tussen de seksen kan uitdrukking zijn van uiteenlopende levensgewoonten of van de verschillende genetische structuur van man en vrouw met zijn consequenties onder andere op hormonaal terrein. Coronairtrombose en coronair-sclerose komen bij de vrouw minder voor dan bij de man; het verschil komt voornamelijk voor rekening van de jonge leeftijdsgroepen. Dit hebben ook de cijfers bij de tellende en beschrijvende onderzoeken van het N.H.I.-Hartonderzoek 1965 weer doen zien (*Ekker en De Waard*). Het laat zich denken, dat dit verschil voor sommige onderzoekers aanleiding is geweest om te denken aan een mogelijk beschermende invloed van functionerende ovaria. Deze hypothese vond steun in de waarnemingen bij proefdieren, waaruit bleek dat oestrogenen een effect op de lipiden van het bloed hebben dat corrigerend lijkt te werken op de veranderingen welke men als voorwaarde voor atherosclerose beschouwt. Deze effecten, aanvankelijk bestudeerd bij pluimvee (*Pick en medewerkers*) en later bij talrijke andere diersoorten, zijn eveneens bij de mens waargenomen (*Robinson en medewerkers* 1956, *Oliver en Boyd* 1961). Ook de pathologisch-anatomische afwijkingen bij atherosclerose zouden gunstig worden beïnvloed door oestrogenen (*London en medewerkers*). Behandeling van mannelijke lijders aan coronairtrombose met oestrogene medicamenten is ondanks de onaangename bijwerkingen (libidoverlies, gynaecomastie) dus wel toegepast, maar van een gunstige invloed op recidiefkans en mortaliteit is helaas niets gebleken (*Oliver en Boyd* 1961).

Van epidemiologisch standpunt zal men zich afvragen of er bij vrouwen verband is te vinden tussen het coronairlijden en de gynaecologische anamnese. Naar zulk een verband kan in principe langs prospectieve en langs retrospectieve weg worden gezocht. Bij de in de literatuur beschreven prospectieve studies is meestal uitgegaan van een groep vrouwen die op jonge leeftijd om de een of andere therapeutische reden was gecastreerd en bij wie de verdere lotgevallen met name op cardiologisch gebied zijn achterhaald respectievelijk door nader onderzoek zijn vastgelegd. Ter vergelijking diende natuurlijk een controlegroep op dezelfde wijze te worden bestudeerd. *Oliver en*

*Boyd* (1959) en *Ask-Upmark* stelden de controlegroep samen uit vrouwen met een enkelzijdige ovariëctomie; eerstgenoemde auteurs vonden een duidelijk verschil in de frequentie van de met behulp van elektrocardiografie vastgestelde coronairafwijkingen, laatstgenoemde vond zulks niet. *Robinson en medewerkers* (1959), *Higano en medewerkers* en *Ritterband en medewerkers* kozen als controlegroep vrouwen die alleen een uterusamputatie hadden ondergaan; ook bij deze vergelijking vonden de eerstgenoemde auteurs verschil in de frequentie van coronairlijden tussen de gecastreerde groep en de controlegroep; de laatstgenoemde onderzoekers konden dit echter niet bevestigen.

Bedacht dient te worden, dat de vergelijking tussen de in het epidemiologische „experiment” betrokken bovenvermelde groepen vrouwen geen zuiver experimentele situatie weergeeft: de castratie en andere gynaecologische operaties hebben immers een medische indicatie gehad en deze indicaties zijn ongewild in het experiment binnengeloodst. Dit bezwaar is door sommigen wel onderkend (*Ritterband en medewerkers*). Niettemin moet de poging van *Snajderman en Oliver* worden verwelkomd, waarbij de medische gebeurtenissen zijn nagegaan van vrouwen, die op jonge leeftijd een spontane menopauze hadden. Helaas wordt aan de conclusie van dit onderzoek afbreuk gedaan, doordat de controlegroep niet op dezelfde wijze werd bestudeerd als de „proefgroep”.

Het mag merkwaardig heten, dat er tegenover deze prospectieve studies zo weinig retrospectieve studies staan. *Sievers en medewerkers* vonden bij statistische bestudering van een populatie vrouwelijke coronairpatiënten geen correlatie tussen menopauze-leeftijd en infarctleeftijd. *Winkelstein en medewerkers* vergeleken de gynaecologische anamnese van 50 vrouwen met coronairtrombose met die van twee controlegroepen; zij vonden een significant hoger aantal vrouwen met een kunstmatige menopauze in de coronairgroep. Het leek alleszins de moeite waard over dit probleem nog een retrospectieve studie te verrichten.

*Materiaal en methode.* Het onderzoek werd opgezet als een serie gepaarde waarnemingen: aan zeventig huisartsen werd gevraagd om van de in hun praktijk bekende vrouwelijke patiënten met coronairtrombose en/of coronairsclerose enkele specifieke punten van de gynaecologische anamnese na te gaan, te weten: een eventuele uterusamputatie of -extirpatie, het verwijderen van één of

\* Uit het Nederlands Huisartsen-Instituut (N.H.I.)

beide ovaria en röntgencastratie. De diagnose diende specialistisch te zijn bevestigd met behulp van electrocardiografisch onderzoek. Als bovengrens van de leeftijd werd 65 jaar gekozen, zowel om principiële als om praktische redenen. Zoals uit de aard van de vraagstelling blijkt was het ons te doen om de anamnese van vrouwen, die op relatief jonge leeftijd een coronairlijden hadden gekregen; verder zou het bij zeer oude dames niet gelukken eventuele anamnestiche bijzonderheden te achterhalen. Het bleek, dat deze eis wat betreft de leeftijd, gezien de betrekkelijke zeldzaamheid van jonge vrouwen met coronairlijden, de deelnemende huisartsen wel voor enige problemen stelde.

Bij iedere patiënt met coronairlijden diende de huisarts een vrouwelijke controlepersoon te kiezen en wel de eerstvolgende patiënte in zijn alfabetisch geordende kaartsysteem, van omstreeks dezelfde leeftijd (met een speling van ten hoogste twee jaar). Van deze patiënte diende hij dezelfde gynaecologische anamnestiche bijzonderheden vast te leggen, zonodig — evenals werd gevraagd ten aanzien van de coronairpatiënten — door correspondentie met de desbetreffende gynaecologen. Bovendien werden enkele andere relevante gegevens, zoals het vóórkomen van diabetes of hypertensie, alsmede de burgerlijke staat en het kindertal geregistreerd.

De tijdens de onderzoeksperiode (1 maart 1965 - 31 maart 1966) in paren naar het Nederlands Huisartsen-Instituut verzonden formulieren, werden daar bewerkt met een sequente methode. Daarbij werden de paren in tweeërlei opzicht vergeleken, namelijk ten aanzien van uterusextirpatie of amputatie en ten aanzien van castratie, chirurgisch dan wel radiologisch uitgevoerd. Uiteraard was alleen de laatste vergelijking een toetsing van de vraag of er verband zou bestaan tussen vroege deprivatie van de voornaamste oestrogenbron en het optreden van coronairlijden bij de vrouw.

*De sequente analyse.* Sequentie analyse is een moderne statistische methode, waarbij de resultaten van de binnengekomen informatie, in dit geval de ingevulde formulierenparen, tijdens de onderzoeksperiode worden getoetst. Het is daardoor mogelijk aanstonds na het bereiken van een statistisch significant resultaat met het onderzoek op te houden en het is eveneens mogelijk om in een vroeg stadium van het onderzoek, tot de conclusie van „onwerkzaamheid” van een factor te komen.

Men onderzoekt bij de sequente analyse paarsgewijs: men noteert op grafiekpapier van links naar rechts de preferenties per paar door het aanbrengen van diagonale streepjes in „noord-oostelijke” of „zuid-oostelijke” richting. Bij ons onderzoek werd telkens de anamnese van een coronair patiënt vergeleken met die van een ongeveer even oude controlepersoon uit de praktijk van dezelfde huisarts. Als de anamnese van de patiënte met coro-

nairlijden (trombose of sclerose) een chirurgische of radiologische castratie vermeldde en die van de partnercontrolepersoon niet, werd een streepje in „noord-oostelijke” richting geplaatst; indien het omgekeerde het geval was, werd een streepje in de richting „zuidoost” getrokken.

In het merendeel der gevallen vermeldde de anamnese van geen van beide vrouwen een castratie; deze paren droegen geen streepje bij aan de grafiek. Evenmin was dat het geval bij de paren, waarvan beide leden een belaste gynaecologische anamnese hadden. Ten aanzien van de castratie deed deze coïncidentie zich niet voor, maar ten aanzien van een andere vergelijking, namelijk die van de uterus-amputatie met behoud van de adnexa in de anamnese, werd deze combinatie vier keer gezien.

In de *figuren 1 en 2* zijn vier gebieden te ontdekken, die respectievelijk toevallen aan vier mogelijke conclusies, namelijk het aanvaarden van de hypothesen  $H_0$ ,  $H_1$  en  $H_2$  en het uitstellen van een beslissing. De nul-hypothese  $H_0$  luidt, dat er geen verschillen bestaan tussen coronairpatiënten en normale controlepersonen ten aanzien van de specifieke punten uit hun gynaecologische anamnese. Het gebied van  $H_0$  ligt aan de rechterzijde van de grafieken. Binnen het als „staartvin” imponerende gebied is nog geen beslissend antwoord op de vraagstelling mogelijk: het onderzoek dient nog te worden voortgezet. Komen wij daarentegen met onze sequentie (zigzaglijn) in het bovenste gebied (het gebied van  $H_1$ ), dan wordt de conclusie getrokken dat de gynaecologische anamnese van coronairpatiënten vaker is belast dan de anamnese van controlepersonen. Hoeveel vaker is een vraag waarop straks zal worden ingegaan. Komen wij met onze zigzaglijn in het onderste gebied (het gebied van  $H_2$ ), dan besluiten wij dat de gynaecologische anamnese van de controlepersonen vaker is belast dan die van de coronairpatiënten.

Door *Armitage* zijn richtlijnen aangegeven, welke ons ervoor behoeden om bij het vinden van slechts kleine verschillen (in frequentie van gynaecologisch belaste anamnesen) tussen coronair- en controle-groep, met onze sequentiële eindeloos in het onbesliste gebied te blijven vertoeven. Die richtlijn is gegrond op de overweging, dat een groep, die — bij bepaalde eisen voor de conclusie tot een significant verschil — niet spoedig een flinke voorsprong op zijn tegenpartij behaalt, waarschijnlijk nimmer de aan een zodanige eis beantwoordende voorsprong zal behalen. Daar de zigzaglijn nooit steiler kan lopen dan 45 graden, kan de rechterzijde van het onbesliste gebied ook volgens een 45-graden profiel worden „ingedrukt”; dit houdt in, dat een ongeveer langs de horizontale als  $y = 0$  zigzaggende lijn zeer spoedig tot de conclusie „geen verschil” zal kunnen leiden.

Uiteraard zullen de plaats en de hellingshoek van de lijnen, die het onbesliste gebied scheiden

van de boven- en ondervelden, afhangen van de formulering van het probleem. Daarbij zijn drie grootheden in het geding:

$\theta$  (Thèta): de waarschijnlijkheid onder aanvaarding van de hypothesen  $H_1$  of  $H_2$ , dat een preferentie toevallt aan één van beide groepen; een bepaalde keuze van  $\theta$  zal uitmaken, welke verhouding van preferenties wij zullen beschouwen als uitdrukking van een significant verschil. Als  $\theta = 0,85$ , dan zal in 85 van de 100 onderzochte preferenties een belaste anamnese worden genoteerd bij de coronair-groep en in vijftien procent bij de controlegroep (of juist omgekeerd), dat wil zeggen een preferentieverhouding van 5,67:1.

$2\alpha$ : de onbetrouwbaarheid van een eventuele uitspraak, dat er een significant verschil tussen de coronairgroep en de controlegroep is gevonden.

$1-\beta$ : het onderscheidingsvermogen om een eventueel bestaand verschil te kunnen ontdekken.

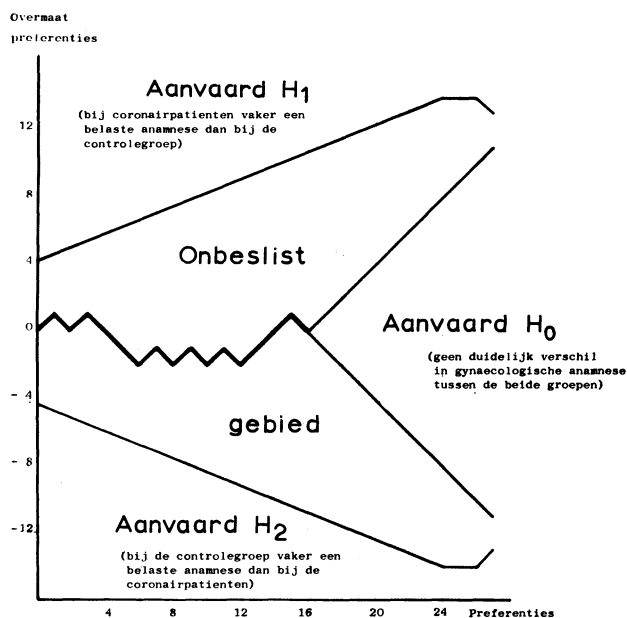
Wij volgden het gebruik om voor de onbetrouwbaarheid  $2\alpha$  een kans van vijf procent te kiezen. Er werd een onderscheidingsvermogen  $1-\beta = 95$  procent gewenst. De keuze van  $\theta$  is nogal arbitrair; bij een  $\theta$  die sterk verschilt van  $1/2$ , is een zeer duidelijk overwicht nodig van preferenties in één richting (ten gunste van  $H_1$  of  $H_2$ ) voor het behalen van een significant resultaat; anderzijds leidt een „fifty-fifty” verdeling van gevonden preferenties de onderzoeker zeer spoedig uit het onbesliste gebied in dat van de aanvaarding der nulhypothese ( $H_0$ ): geen verschil in gynaecologische anamnese tussen coronairpatiënten en controlegroep. In eerste instantie werd een waarde van  $\theta = 0,85$  gekozen.

**Resultaten.** In de loop van de onderzoeksperiode (1 maart 1965 tot 31 maart 1966) werden door 35 artsen 119 paren formulieren ingezonden, welke in de analyse konden worden verwerkt. Bij 57 van de 119 vrouwen met coronairlijden was de diagnose coronairtrombose gesteld, bij de overige vrouwen betrof het coronairsclerose zonder aanwijzingen voor trombose.

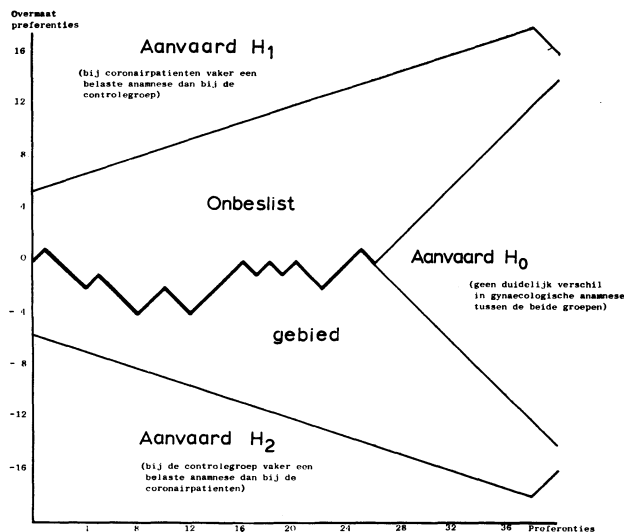
In eerste instantie werd de nanlyse uitgevoerd in grafische voorstellingen met  $\theta = 0,85$ . Na de bewerking van 108 formulieren-paren was de sequentiëlijen ten aanzien van de castraties nog niet verder gevorderd dan veertien preferenties. Op dat ogenblik was de lijn ten aanzien van de uterus-extirpaties (respectievelijk - amputaties) met 26 preferenties reeds zover gekomen, dat deze kon worden getekend in een grafiek met  $\theta = 0,80$  waarmee het gebied van aanvaarden (eigenlijk: het niet-verwerpen) der nul-hypothese juist werd bereikt. Eerst na de bewerking van 119 formulieren-paren was de sequentiëlijen ten aanzien van de castraties in de grafiek met  $\theta = 0,85$  zover gevorderd, dat ook hier het gebied van de nul-hypothese werd bereikt.

Onze conclusie moet dus luiden, dat het re-

Figuur 1. *Sequentie-diagram ten aanzien van castratie in de anamnese.*  $\theta = 0,85$ ,  $2\alpha = 0,05$ ,  $1-\beta = 0,95$ .



Figuur 2. *Sequentie-diagram ten aanzien van uterusamputatie (of -extirpatie) in de anamnese.*  $\theta = 0,80$ ,  $2\alpha = 0,05$ ,  $1-\beta = 0,95$ .



prospectieve onderzoek van vrouwen onder de leeftijd van 65 jaar geen verschillen van betekenis heeft aangetoond tussen patiënten met coronairtrombose of -sclerose enerzijds en naar leeftijd gepaarde controlegroepen wat betreft hun anamnese op het punt van castratie en uterusamputatie anderzijds. Dit sluit niet uit, dat het ophouden van de ovariële functie op zeer jonge leeftijd een invloed zou kunnen hebben op het ontstaan van coronairsclerose

of -trombose. Maar voor een toetsing van die vraag leent het retrospectieve onderzoek zich niet bijster goed: het merendeel van de gynaecologische ingrepen wordt immers uitgevoerd na het veertigste jaar (de jongste leeftijd in ons onderzoek was 39 jaar).

Wel mag worden gesteld, dat in het oorzakelijke complex van het coronairlijden bij de vrouw, de gynaecologische antecedenten niet meer dan een zeer bescheiden rol kunnen spelen.

*Samenvatting.* Na een overzicht van de epidemiologische literatuur over het mogelijke verband tussen hormonen en atherosclerose respectievelijk coronairlijden bij de vrouw te hebben gegeven, brengt schrijver verslag uit van een onderzoek over de gynaecologische anamnese bij vrouwen met coronairtrombose en/of -sclerose. In dit onderzoek, een vergelijking tussen coronairpatiënten en gepaarde controlepersonen met behulp van een sequente methode, worden geen anamnestiche verschillen tussen de groepen gevonden ten aanzien van castratie en uterusamputatie.

*Summary.* *The gynaecological history of women with a coronary affection.* A review of the epidemiological literature on the possible correlation between hormones and atherosclerosis or coronary affection in women, is followed by a report on a study of the gynaecological history in

women with coronary thrombosis or sclerosis. The study — a comparison between coronary patients and paired controls with the aid of a sequential method — disclosed no anamnestic differences between the groups as regards castration and hysterectomy.

- Armitage, P. (1960) Sequential medical trials, Blackwell Scientific Publications Oxford.  
Ask-Upmark, E. (1962) Acta med. scand. 172, 129  
Ekker, W. en F. de Waard (1966) huisarts en wetenschap, ter publikatie.  
Higano, N., R. W. Robinson, en W. D. Cohen (1963) New Engl. J. Med. 268, 1123  
London, W. T., S. E. Rosenberg, J. W. Draper en Th. P. Almy (1961) Ann. Int. Med. 55, 63  
Oliver, M. F. en G. S. Boyd (1959) Lancet II, 690  
Oliver, M. F. en G. S. Boyd (1961) Lancet II, 499  
Pick, R., J. Stamler, S. Rodbard en L. N. Katz (1952) Circulation 6, 276.  
Ritterband, A. B., J. A. Jaffe, P. M. Densen, J. F. Magagna en E. Reed (1963) Circulation 27, 237  
Robinson, R. W., N. Higano, W. D. Cohen, R. C. Sniffer en J. W. Sherer (1956) Circulation 14, 365  
Robinson, R. W., N. Higano en W. D. Cohen (1959) Arch. intern. Med. 104, 908  
Sievers, J., G. Blomquist en G. Biorch (1961) Acta med. scand. 169, 95  
Snajderman, M. en M. F. Oliver (1963) Lancet I, 962  
Winkelstein, W., M. A. Stenchever en A. M. Lilienfeld (1958) J. chron. Dis. 7, 273.

## HUISARTS EN LITERATUUR\* (12)

### Tijdschrift „Kinderverzorging en Ouderverlichting“

Het Tijdschrift Kinderverzorging en Ouderverlichting komt viermaal per jaar uit; het aantal pagina's varieert van 40 tot 48 per nummer. Hoewel ook anderen zich kunnen abonneren wil het duidelijk zijn een kadertijdschrift voor hen, die de opleiding Kinderverzorging en Opvoeding (K en O / N XX) gevolgd hebben of nog volgen. De inhoud bestaat uit enkele vrij grondig uitgediepte onderwerpen, in artikelen van 10 à 14 bladzijden elk; voorts enkele bladzijden met opgave en annotaties van boeken, welke recent na zorgvuldige selectie zijn opgenomen in de bibliotheek van het K en O-Voorlichtingscentrum te Rotterdam en daar ook kunnen worden geleend. Voorts wordt gewoonlijk in elk nummer een facet belicht van het ouderverlichtingswerk, dat door de Stichting K en O wordt verricht.

Titels en schrijvers van de onderwerpen, die in de laatste acht nummer aan de orde kwamen zijn: De voeding van schoolkind en adolescent (Dr. Ir. Th. F. S. M. van Schaik); Kinderen en ouderlijk gezag (drs. Wilha J. Bladergroen); Opvoeden in de moderne maatschappij (drs. A. Oosterbaan); Jeugd vraagt ruimte om te spelen en te leven (A. Rietveld en Ir. C. J. Onderdelinden); Gesprek met Dr. D. Zuithoff over oudere jeugd (Ben Bos); Oorlogsspeelgoed, ja of nee? (Dr. E. A. A. Ver-

meer); De oudere jeugd in het Leidse Volkshuis (J. H. Leemans); Enkele aspecten van het Amerikaanse gezin (prof. Otto Klineberg); Ouderverlichting tegen de achtergrond van de praeventieve kinderpsychiatrie (Dr. D. Arn. van Krevelen); Over de jeugd, sex en geloof (O. van Andel-Ripke en C. W. Frese-Heybroek); 2 x 8, 3 x 8 = 0 voor het gezin (over ploegenarbeid van de ouders) (dr. A. Coupleux (Frankrijk); Kleine kinderen kunnen leren lezen (K en O-Voorlichtingscentrum); Het kind in de poëzie (G. van der Heyden); Het schatten van ontwikkelingsvertragingen bij sommige blinde kinderen (Anne S. Elonen en Sarah B. Zwarensteyn); Over spel en speelgoed voor lichamelijk gehandicapte kinderen (Stichting K en O en drs. Wilha. I. Bladergroen) en Vernieuwing van het voortgezet onderwijs (A. A. Sterman).

De huisarts, die zich op raakvlakken van de zuiver medische arbeid nader wil oriënteren zal in dit tijdschrift zeker regelmatig iets van zijn gading vinden. Ook zou het lidmaatschap van K en O, waardoor hij van de diensten van het K en O-Voorlichtingscentrum gebruik kan maken kunnen worden overwogen.

De redactie bestaat uit: Dr. D. Zuithoff, voorzitter; C. W. Frese-Heybroek, secretaresse; Dr. P. R. Bakken-Tonkes, drs. Mr. J. C. Baumann-Barteling, prof. Wilha. J. Bladergroen, Dr. S. E. Steingenga-Kouw, A. A. Sterman en Adra. L. van Wely.

\* Zie (1966) huisarts en wetenschap 9, 2.