

gistratiekaart, welke ten dienste van de continue controle van elke gebruikster — in navolging van, mirabile dictu, de zwangerschapskaart — werd ontworpen*.

Ten slotte vestigen wij de aandacht op de bijdrage „Orale contraceptiva in de praktijk”, welke

* Deze kaarten zijn verkrijgbaar bij het secretariaat van het N.H.G., Mariahoek 4 te Utrecht. Kosten per pakje van 50 stuks exclusief porto: N.H.G.-leden f 3,50; niet-N.H.G.-leden f 4,50.

Orale contraceptiva in de praktijk

DOOR PROF. DR. M. TAUSK

Het is al weer tien jaar geleden dat *Pincus* zijn eerste mededelingen liet verschijnen over remming van ovulatie en verhindering van conceptie bij de mens door orale toediening van steroïden. In diezelfde periode valt de ontwikkeling van de ruimtevaart, van de eerste kunstmatige satelliet tot de ontmoeting van twee dubbelbemande satellieten in de ruimte. Welk oordeel zullen historici en sociologen in 1990 vellen over de betekenis van deze twee lijnen van de ontwikkeling? Voor het geval dat een van hen dan mocht zeggen dat de orale geboorteregeling van veel groter praktisch belang blijkt te zijn, maar dat de ruimtevaart de kennis en het inzicht van de mens veel meer heeft verrijkt, zou ik nu al vast willen opmerken, dat ook in dit opzicht de betekenis van „de pil” niet moet worden onderschat.

De ontwikkeling van de orale contraceptiva, is, zoals uit een korte historische inleiding moge blijken, vol van de meest merkwaardige verrassingen. De bioloog *Pincus* heeft het waagstuk ondernomen een bij het konijn waargenomen verschijnsel over te brengen op de mens. Het vrouwtjeskonijn ovuleert in het algemeen alleen na de coïtus en de daarbij in werking tredende reflex kan worden geremd door het corpus luteum hormoon, het progesteron. Het zwangere konijn kan dus op verdere copulaties niet meer reageren met ovulaties. Er was durf en fantasie voor nodig te veronderstellen dat ook bij de mens progesteron de spontane ovulaties zou remmen. Durf en fantasie hebben ook de onderzoekers geleid die het na orale toediening nauwelijks werkzame progesteron gingen vervangen door een synthetische stof, die met het progesteron in hoofdzaak slechts de werking op het uteruslijmvlies gemeen bleek te hebben. Maar de ambitieuze onderzoekers die deze proeven ondernamen, wilden niet slechts het om de vier weken terugkomende verschijnsel van het barsten van een follikel en het vrijkomen van een eicel onderdrukken. Zij wilden, dat desondanks de vrouw om de vier weken een normale bloeding uit de uterus zou beleven. Men had kunnen ver-

professor Tausk in dit nummer van ons tijdschrift schreef. H.

Dupuis, P. J. F. (1965) huisarts en wetenschap 8, 42, 97 en 145.

Es, J. C. van (1963) huisarts en wetenschap 6, 157.

Ferin, J. (1963) huisarts en wetenschap 6, 118.

Nelemans, F. A. (1963) huisarts en wetenschap 6, 78.

Swaab, L. I. (1962) Orale anticonceptie. Bigot en Van Rossum, Blaricum.

Swaab, L. I. (1964) Ned. T. Geneesk. 108, 1070.

Tausk, M. (1963) Ned. T. Geneesk. 107, 1976.

wachten dat voor het bereiken van dit doel de nabootsing van de ovariële activiteit door de opeenvolgende toediening van een oestrogene en een progesteronachtige stof of misschien wel de stoetsgewijze toediening van een combinatie van beide stoffen, het meest geschikte middel zou zijn. Nu bleek, dat het dagelijks toedienen van een oestrogene en een progestatieve stof in één tablet en dus in een vaste verhouding gedurende twintig dagen per cyclus, tot hetzelfde gewenste resultaat leidde. De vrouwen ovuleerden niet, maar zij menstrueerden wel. De resultaten van de proefnemingen van *Pincus* en *Rock*, samen met *Garcia* in Porto-Rico, vormden de basis voor het eerste orale contraceptivum dat onder de naam *Enovid* (G. D. Searle en Co.) in de handel werd gebracht. Spoedig zou blijken dat niet alleen de in het *Enovid* verwerkte progestatieve stof, het norethinodrel, voor het beoogde doel geschikt was, maar dat verschillende stoffen van sterk verschillende chemische structuur voor hetzelfde doel konden worden gebruikt. In Duitsland werd het in Mexico ontwikkelde norethindron en het acetaat daarvan ingevoerd; in Nederland het hier te lande ontwikkelde lynestrenol.*

Terwijl de mening zich vestigde, dat het innemen van twintig tabletten per cyclus volgens het schema van *Pincus* onder alle omstandigheden de ovulatie uitsloot, verschenen mededelingen dat bij een klein percentage van de aldus behandelde

* De aanduidingen: norethinodrel, norethindron en lynestrenol zijn geen beschermde handelsmerken, doch zogenaamde stofnamen of „generic names”. Het zijn ook geen aanduidingen waaruit de chemicus de structuur zou kunnen afleiden, het zijn fantasienamen. Het wil de schrijver voorkomen dat het inzicht van de huisarts in deze materie niet wordt verdiept door het afbeelden van structuurformules en het daarbij afdrucken van zeer ingewikkelde en onuitspreekbare chemische aanduidingen. Wie hiervoor interesse heeft, zij verwezen naar een van de vele reeds bestaande samenvattende overzichten, zoals bijvoorbeeld het boekje van *Haller*, „Ovulationshemmung durch Hormone”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965 of het kortelings in Nederland door de uitgeverij Stafleu te Leiden uitgegeven boekje „Ovulatiereemmende middelen”.

vrouwen duidelijke tekenen van ovulaties waren gevonden, zonder dat deze vrouwen nochtans zwanger werden. Dit leidde tot de conclusie dat de ovulatiereemmende tabletten nog een andere werking of werkingen moesten hebben waardoor eveneens bevruchting kon worden voorkomen. De in het slijm van de cervix gevonden veranderingen tijdens het innemen van deze tabletten, konden spoedig als de meest waarschijnlijke tweede barrière worden geïdentificeerd.

Niet tevreden met de uiterst eenvoudige en betrouwbaar gebleken methode van Pincus, zochten anderen naar modificaties. De meest afwijkende daarvan is wel de onder de naam van „sequential treatment” bekend geworden methode, waarbij men gedurende ongeveer drie weken niet elke dag een tablet van steeds dezelfde samenstelling toedient, doch waarbij men gedurende de eerste veertien tot zestien dagen alleen een oestrogene stof geeft en daarna gedurende ongeveer vijf tot zes dagen bovendien een progestatieve stof. Het zou ons te ver voeren wanneer wij alle in de praktijk ingevoerde praktische of bij wijze van proef toegepaste modificaties van het oorspronkelijke schema van Pincus zouden moeten analyseren. Wij zullen ons in het hierna volgende beperken tot een bespreking van de op het ogenblik in Nederland meest gebruikelijke soorten preparaten.

De aard van de betrokken stoffen. De twee preparaten die op het ogenblik — zij het ook in ongelijke mate — waarschijnlijk ruim 90 procent van het verbruik in ons land dekken, zijn het Nederlandse Lyndiol 2,5 en het Duitse Anovlar. Anovlar bevat per tablet 4 mg van een progestatieve stof, die wordt aangeduid met de generieke name van norethindron-acetaat, synoniem: norethisteron-acetaat, en 0,05 mg (50 γ) van een oestrogene stof, het ethinyloestradiol. De aanbevolen dosering is 21 tabletten per cyclus. Lyndiol 2,5 bevat 2,5 mg van de progestatieve stof lynestrenol en 0,075 mg (75 γ) van de oestrogene stof mestranol (de zogenaamde 3-methylether van ethinyloestradiol).

Alhoewel er steeds weer stemmen opgaan die de arts aansporen, toch vooral het gebruik van beschermde handelsnamen te vermijden en zoveel mogelijk de onbeschermde stofnaam in geschriften en zelfs op recepten te gebruiken, meen ik, dat juist bij preparaten als de onderhavige, het merk waaronder een preparaat door de fabrikant wordt afgeleverd, behoort te worden genoemd.* Ondanks deze beperking zal het ons streven zijn, vooral die eigenschappen en werkingen van de als voorbeeld gekozen preparaten te bespreken, die deze met andere preparaten gemeen hebben en die in meerdere of mindere mate algemene geldigheid hebben voor de methode van de orale contraceptie.

Hoe werken deze tabletten? Van de twee in de beschreven tabletten aanwezige werkzame stoffen is elk afzonderlijk in staat ovulatie te remmen. Het

lijkt op het ogenblik het meest waarschijnlijk dat deze stoffen werken op de hypothalamus, dus op dat gedeelte van de hersenstam waar zich de centra bevinden die de activiteit van de voorwab van de hypofyse regelen. Deze centra doen zulks volgens onze huidige inzichten door zelf stoffen te produceren die naar de voorwab van de hypofyse worden getransporteerd en daar de produktie en afgifte van de gonadotrope hormonen bevorderen. De ovulatie komt tot stand door het precies in elkaar grijpen van de werkingen van het follikelstimulerende hormoon (FSH) en het luteïniserende hormoon (LH). Sedert niet al te lange tijd weten wij dat deze twee hormonen ook bij de mens als afzonderlijke stoffen aantoonbaar zijn.

Een stof die, op welke wijze ook, de produktie van een van de twee gonadotrope hormonen stoort, bijvoorbeeld kwantitatief vermindert, totaal onderdrukt of belangrijk vertraagt, kan daardoor de ovulatie remmen. De hier ter discussie staande preparaten doen zulks zonder dat wij nog precies en in detail kunnen zeggen hoe deze werking tot stand komt. Wij hebben bovendien reden om aan te nemen dat verschillende van de op het ogenblik gebruikte werkzame stoffen niet precies hetzelfde werkingsmechanisme hebben. Men mag niet uit het oog verliezen dat de gonadotrope hormonen van de hypofyse in het ovarium niet alleen de follikelrijping, de ovulatie en de daarop volgende luteïnificatie van de follikel beheersen. Deze eiwitachtige stoffen zijn immers ook noodzakelijk voor de produktie van de hormonen van het ovarium zelf. Het is de verdienste van de Nederlander S. E. de Jongh** en zijn school in Leiden, te hebben aangevoerd dat de ovariumhormonen, die chemisch tot de steroïden behoren, ook in het ovarium zelf een taak hebben en dat ook zij betrokken zijn bij de processen van follikelrijping en ovulatie.

Een van de meest frappante eigenschappen van de ovulatiereemmende tabletten is de selectiviteit van hun werking. Er komen hoe langer hoe meer bewijzen dat deze farmaca inderdaad alleen gonadotrope functies remmen en bijvoorbeeld de functies van de bijnierschors en van de schildklier, die toch eveneens van de hypofyse en de hypothalamus afhankelijk zijn, volkomen intact laten.

* Juist bij dit soort preparaten is gebleken, dat de farmaceutische bewerkingen zoals de bereiding van de tabletten-massa en het tableteren, van verrassend grote invloed op de werkzaamheid van dergelijke verbindingen kunnen zijn. De deeltjesgrootte bijvoorbeeld blijkt bij oestrogene stoffen de werkzaamheid duidelijk te beïnvloeden. Bovendien is het juist bij een oraal contraceptivum van groot belang dat de arts die het preparaat voorschrijft en ook de vrouw die het gebruikt, met een bepaald preparaat volkomen vertrouwd raken. De arts moet ook weten tot wie hij zich kan wenden wanneer er onverhoopt een ongewenst bijverschijnsel mocht optreden. Wanneer men in de strijd tegen de reclame voor geneesmiddelen zo ver wil gaan dat men geen merknamen meer gebruikt, ontstaat het gevaar van een doorkruising van de bescherming, welke de overheidscontrole op het verpakte geneesmiddel biedt.

** Zie *Gaarenstroom en de Jongh*.

Tijdens het innemen van ovulatieremmende tabletten komt een groot deel van de processen die zich normaliter in het ovarium tijdens de cyclus afspelen, stil te liggen. Het meest interesseert ons hierbij de ovulatie zelf en de daarop aansluitende vorming van een corpus luteum. Een dergelijk vormsel verraadt zijn aanwezigheid door de produktie van progesteron, dat, nadat het tot pregnaandiol is gereduceerd, in de urine wordt uitgescheiden. Een van de in het laboratorium aantoonbare kenmerken van een normale ovulatoire cyclus is dan ook dat omstreeks het midden van het interval tussen twee menstruaties de uitscheiding van pregnaandiol in de urine stijgt van een heel laag niveau (meestal minder dan 1 mg per 24 uur) tot een relatief hoog niveau (tegen de 5 mg en hoger per 24 uur). Het door vele onderzoekers en bij vele vrouwen aangetoonde uitblijven van deze verhoging van de pregnaandioluitscheiding moet als bewijs voor het uitblijven van normale ovulaties en een normale corpus luteum vorming worden beschouwd.

De stoffen welke wij in de ovulatieremmende tabletten toedienen, zijn steroïden. Zij zijn nauw verwant aan de hormonen die het ovarium maakt. De toestand van het endometrium is derhalve het gevolg van het uitblijven van de endogene hormoonproduktie enerzijds en van de toevoer van exogene steroïden anderzijds. Wanneer men tabletten van het door ons als voorbeeld gekozen type toedient, kan men niet verwachten dat het endometrium de voor de normale cyclus kenmerkende, op elkaar volgende veranderingen zal ondergaan. Dit gebeurt dan ook niet. Na enkele dagen van regeneratie van het slijmvlies, dat bij de laatste menstruatie verloren is gegaan, gepaard gaande met een zekere mitose-activiteit, die geringer is dan in de normale proliferatiefase, zien wij de ontwikkeling van een toestand die als atypische secretiefase wordt aangeduid. Van veel secretie is hierbij inderdaad geen sprake: de klieren vertonen niet de voor de normale corpus luteum-fase kenmerkende overvloedige produktie van glycogeenhoudend slijm en het tussen de klieren gelegen stroma van het endometrium kan wat oedemateus zijn, soms decidaal veranderd.

Alhoewel dus de normale opbouw en transformatie van het endometrium zijn uitgebleven, zal het beëindigen van de toediening van tabletten binnen enkele dagen met grote regelmaat leiden tot een afbraakbloeding. Deze wordt dikwijls beschreven als iets minder rijkelijk dan de normale menstruatie waaraan de gebruikster was gewend. Wij zien dus opnieuw bevestigd dat voor een periodieke bloeding de normale volgorde van de histologisch controleerbare veranderingen in het endometrium niet is vereist. Het nog altijd onvolgende begrepen bloedingsmechanisme reageert blijkbaar vooral op de onttrekking van steroïde hormonen, waaraan het endometrium was blootgesteld.

Behalve in het endometrium, zien wij normaliter ook in het cervixslijm cyclische veranderingen, die daardoor worden gekenmerkt, dat omstreeks het tijdstip van de ovulatie de secretie overvloedig wordt en het secret dat zich uit laat trekken tot lange draden („Spinnbaarheid”) een bijzonder goed medium gaat vormen voor het binnendringen van spermatozoa. Onder invloed van ovulatieremmende tabletten van het geschetste type treedt deze verandering niet op, integendeel, het cervixsecret vormt een barrière voor de zaadcellen. Er ontstaat dus een toestand van onvruchtbaarheid, in Nederland ook wel aangeduid als aconceptie. Wij weten dat deze toestand meestal onmiddellijk na het staken van de behandeling weer verdwijnt.

Talrijk zijn reeds de mededelingen over zwangerschappen of tenminste ovulaties, in de eerste maanden nadat de vrouw had opgehouden orale contraceptiva te gebruiken, zulks ook na langdurig gebruik. Ter staving hiervan volgt hier enige documentatie.

Garcia en Pincus geven de volgende belangwekkende tabel:

	Number of subjects	Pregnancies per 100 years of exposure
Before use	838	117
Those withdrawing after 1 to 4 years of use	101	277
During use	838	1
After withdrawal	239	233

In een groep van 84 vrouwen, die gedurende 1 tot 34 cycli waren behandeld, vond Rock na beëindiging van de behandeling een zwangerschapsfrequentie van 186 per 100 vrouwjaren.

Reeds eerder vermeldde *Goldzieher en anderen* (1962) dat van 41 vrouwen, die de orale contraceptie staakten, 26 (62 procent) binnen de eerste cyclus zwanger werden (hetgeen hij vergelijkt met de 34 procent die *Tietze* vond bij een populatie van 2677 vrouwen, die andere methoden van geboorteregeling beëindigden), zulks terwijl *Goldzieher* overigens vindt, dat „endometria obtained after a year or more of cyclic norethindrone therapy did not show an immediate and total return to normal”.

In hetzelfde jaar berichtten *Rice-Wray en anderen* (1962) dat 37 vrouwen, die de behandeling na 11 tot 24 cycli beëindigden, binnen een gemiddelde tijd van 1,6 maanden zwanger werden. In 1965 publiceerde dezelfde schrijfster, dat van 208 vrouwen, die de orale contraceptie beëindigden, 41,35 procent binnen een maand zwanger werd en 75 procent binnen vier maanden (berekend uit haar tabel 5).

Mears geeft op dat van 44 vrouwen, die de orale contraceptie opgaven om zwanger te worden, 32 binnen drie maanden en 39 binnen zes maanden hierin waren geslaagd. Van negen patiënten van *Swyer* concipieerden zes binnen vier maanden na beëindiging van de orale contraceptie.

Morris zegt dat in een proefreeks onder leiding van de (Engelse) Council for the Investigation of Fertility Control, 80 procent van 85 vrouwen binnen twee maanden na het einde van de behandeling zwanger werd. „Investigations... all indicate relative immediate resumption of endogenous pituitary-ovarian activity, even after many cycles of oral contraception”.

Wat nu de terugkeer van spontane ovulaties betreft, citeren wij hier de volgende auteurs:

Loraine en anderen volgden nauwkeurig de hormoonuitscheiding bij drie vrouwen, die gedurende respectievelijk 10, 20 en 57 cycli waren behandeld. Hun conclusie was:

„after withdrawal of medication the cycles immediately reverted to an ovulatory pattern”.

Shearman zegt na een behandeling van 117 vrouwen met zes verschillende stoffen: „The first ovarian cycle of treatment was studied in 6 patients. These women had previously taken oral contraceptives for one year (2 patients), two years (2 patients), three years (1 patient) and five years (1 patient). All the initial cycles showed a normal ovulatory peak of oestrogen excretion and a normal luteal-phase rise of pregnanediol and oestrogen excretion. In 5 of the 6 patients the follicular phase of this cycle was prolonged. The one patient who wished to conceive did so in the first untreated cycle”.

Gual en anderen onderzochten bij 162 vrouwen behandeld gedurende 2 tot 47 (gemiddeld 24) cycli het pregnaandiolgehalte gedurende drie opeenvolgende cycli na het beëindigen van de behandeling (als indicator van ovulatie): 64,4 procent ovuleerde in de eerste cyclus, 82,2 procent in de eerste twee en 88,1 procent in de eerste drie cycli.

Maqueo Topete en anderen, die endometria onderzochten van 94 vrouwen na 3 tot 36 (gemiddeld 21) cycli van behandeling, concluderen: „that regeneration with total functional restoration was obtained in approximately 50 per cent of the cases 4 weeks after discontinuance of the treatment and in almost all of the women after 3 months. Atypical endometrial pictures were not found”.

Er zijn ook mededelingen over onregelmatigheden in de cyclus na het beëindigen van orale contraceptie. Kort geleden publiceerden *Whitelaw c.s.*, dat bij vrouwen, die de behandeling (in de meeste gevallen met de relatief hoge dosis van 5 mg, twee met 10 mg norethynodrel en één met 2 mg norethindrone) gedurende drie maanden tot vier jaar hadden toegepast, perioden van amenorrhoe van enkele maanden (eenmaal acht en eenmaal twaalf maanden) waren voorgekomen; er werden proliferatieve endometria gevonden, eenmaal een atrofisch endometrium en tweemaal „onvruchtbaarheid”. Van deze twee gevallen wordt niet medegedeeld, hoe lang na het einde van de orale contraceptie zwangerschap uitbleef; één van deze vrouwen was ook vóór de behandeling niet zwanger geweest; de andere, 18 jaar oud, had een kind. De schrijvers concluderen uit hun gesprekken met collega's dat deze afwijkingen meer voorkomen dan men denkt.

Zijn er uitzonderingen op de beschreven regels?

Het vóorkomen van zwangerschap bij een vrouw die regelmatig volgens voorschrift een ovulatierevend tablet van het hier bedoelde type inneemt, moet tot de grootste uitzonderingen worden gerekend. Bij onregelmatig innemen en vergeten van de tabletten kunnen zwangerschappen ontstaan die in de Engelse literatuur als „patient failures” worden aangeduid, in tegenstelling tot de „tablet failures”, waarvan men tenslotte moet aannemen dat ze op een onbetrouwbare werking van het preparaat hebben berust. Daarbij zouden ook een enkele keer intercurrente darmstoornissen met gestoorde resorptie een rol hebben kunnen spelen.

Om een indruk te geven van de bereikte graad van veiligheid zij hier vermeld, dat een analyse van de bij de N.V. Organon bekend geworden en als „tablet failures” gekwalificeerde zwangerschappen tijdens behandeling met Lyndiol 2,5 heeft geleid tot de conclusie, dat vier gevallen van „tablet failure” zich hebben voorgedaan op ongeveer 1,8 miljoen cycli van behandeling of iets minder dan 150.000 „vrouwjaren” (dertien cycli per vrouw per jaar). Dit komt neer op 0.003 „tablet failures” per 100 vrouwjaren.* Overigens is het aantal gerapporteerde „patiënt failures” ook zeer laag.

Een andere vraag is die naar het feilloos functioneren van de verschillende beveiligingsystemen welke door de ovulatiereemers in werking worden gesteld. Praktisch bedoelen wij met deze vraag of er uitzonderingen zijn op de regel dat de ovulatiereemers inderdaad de ovulatie onderdrukken. Er zijn Amerikaanse statistieken volgens welke bij een klein percentage vrouwen tijdens het innemen van dit soort tabletten verhogingen van de pregnaandioluitscheiding zo nu en dan zouden zijn waargenomen. Dit zouden dan de gevallen zijn waarbij juist de tweede barrière van belang werd, want zwangerschappen kwamen ook bij deze vrouwen niet voor. Ook moeten in dit verband de waarnemingen van een Zwitserse groep (de gynaecoloog *Erb* in Liestal bij Basel, in samenwerking met de biochemicus *Keller* en de histoloog *Ludwig*), worden genoemd, die in de ovaria van vrouwen die tijdens een behandeling met ovulatierevende tabletten een laparotomie ondergingen, verse corpora lutea meent te hebben gezien, zulks in tegenstelling tot vele andere waarnemers. Deze corpora lutea waren echter volgens de Zwitserse onderzoekers geen normale vormsels en zij hadden geen aanleiding gegeven tot een verhoogde pregnaandioluitscheiding. Er zijn nog discussies aan de gang over de vraag, of deze onder meer door een hypoplastische theca interna gekenmerkte gele lichaampjes waren ontstaan tijdens de behandeling met de ovulatiereemers dan wel of het hierbij om overblijfsels uit een vorige cyclus ging, waarbij de ovulatiereemers de volledige involutie van de corpora lutea zouden hebben vertraagd.

Bijverschijnselen. Een zekere nausea wordt door een wisselend percentage gebruiksters vooral in de eerste cycli van de behandeling als hinderlijk opgemerkt. De getallen welke hiervoor worden opgegeven, lopen in verschillende statistieken sterk uiteen. *Kopera en IJerman* gaven voor het bovengenoemde Nederlandse preparaat een frequentie op van 5 procent bij 831 geobserveerde vrouwen; de nausea trad vrijwel uitsluitend op gedurende de eerste twee of drie cycli van behandeling. Een vergelijking van de cijfers uit verschillende publikaties dwingt tot de conclusie, dat bij het vaststellen van dit soort subjectieve bijverschijnselen, suggestie en de aard van het onderzoek een grote rol spelen. *Pincus* zag destijds evenveel bijverschijnselen bij vrouwen die Enovid kregen als bij vrouwen die een placebo innamen.

Bijzonder leerrijk is in dit opzicht een publikatie van de Amerikaanse endocrinoloog *Goldzieher*. Deze onderzoeker ging na met welke frequentie bepaalde klachten voorkwamen voor hij aan de behandeling begon en vergeleek deze daarna met de frequentie tijdens de behandeling met het preparaat Sequens. Het tweede getal bleek zonder uit-

* In verband met de mogelijkheid, dat nog vier als „patient failures” geregistreerde zwangerschappen misschien toch ten laste van het preparaat zouden moeten worden geboekt, zou dit getal 0.006 kunnen worden.

zondering slechts een fractie van het eerste te bedragen. Zo vond Goldzieher bijvoorbeeld voor hoofdpijn een „premedication”-frequentie van 32,3 procent; tijdens de behandeling daalde deze frequentie tot 1,4 procent. Ongeveer dezelfde percentages gelden voor „premenstrual nervousness”. De laatstgenoemde klachten behoren eveneens tot de met wisselende frequentie in verschillende statistieken vermelde bijverschijnselen. Ook moet hier depressie genoemd worden die door sommige onderzoekers vaker, door andere bijna nooit wordt gezien. Verschillende auteurs vermelden dat de meeste vrouwen die deze ovulatiereemmende tabletten innemen, zich beter voelen dan tevoren het geval was.

Sommige vrouwen klagen over gewichtstoename. Volgens verschillende statistieken schijnt inderdaad een toename van het lichaamsgewicht vaker voor te komen dan een afname, die overigens ook vaak wordt vermeld. Ongetwijfeld is een dikwijls eveneens vermelde verhoging van de eetlust de voornaamste factor voor een toeneming van het lichaamsgewicht, hoewel een zekere vochtretentie toch ook een rol kan spelen. Men zal hierop verdacht moeten zijn bij vrouwen met hartafwijkingen, slechte circulatie, hypertensie en renale insufficiëntie. Veranderingen van de bloeddruk onder invloed van ovulatiereemmende tabletten zijn statistisch van zeer geringe betekenis. Bij sommige vrouwen met neiging tot hypertensie kunnen zij echter zeer duidelijk zijn (*Swaab* en *Haller*). Een gevoel van spanning in de borsten komt volgens verschillende auteurs wel eens voor. De libido blijkt in een zeker percentage verhoogd, soms ook verlaagd, maar wordt meestal niet beïnvloed. Het is duidelijk dat hier psychologische factoren van belang zijn.

Tot de bijverschijnselen welke de patiënte zelf kan waarnemen, behoren ook afwijkingen in de regelmaat van de uterusbloedingen. Hiertoe behoort in de eerste plaats het vóórkomen van tussentijdse bloedingen, in de Engelse literatuur meestal aangeduid als „break-through-bleeding” of, wanneer deze slechts zeer gering zijn als „spotting”. Voor het Nederlandse preparaat Lyndiol 2,5 geven *Uzerman* en *Kopera* op, dat deze tussentijdse bloedingen voorkwamen in 3,7 procent van 3228 cycli. In 2,4 procent van 2844 cycli gebeurde het daarentegen, dat aan het einde van de tablettenperiode binnen zes dagen geen menstruele bloeding optrad (zogenaamde pseudo-amenorroe).

Is er een invloed op de bloedstolling? Er is reeds veel onderzoek besteed aan de vraag of het innemen van ovulatiereemmende tabletten kan leiden tot een grotere kans op trombose of embolie. Immers, er zijn gevallen van „spontane” trombosevorming en zelfs van dodelijke embolieën beschreven bij vrouwen die deze tabletten innamen. Bij gebrek aan enige aanwijsbare oorzaak heeft de behandelende arts en eventueel ook de patholoog-anatoom uiteraard de neiging de schuld te zoeken

bij de toegediende tabletten. De onderzoeken die hierover zijn verricht en de statistische vergelijking van zeer grote groepen behandelde en onbehandelde vrouwen hebben tot nu toe slechts tot de conclusie geleid, dat geen causaal verband kan worden aangetoond tussen het gebruik van orale contraceptiva en het vóórkomen van trombose. Bijzonder leerrijk is in dit verband een publikatie van *Winter*, waaruit is gebleken, dat onder de Amerikaanse vrouwen die Enovid gebruiken en bij wie zich gevallen van „idiopathic venous thrombosis” hebben voorgedaan, de toename van het verbruik in het geheel niet door een toeneming van het aantal trombose-gevallen wordt weerspiegeld. Voor de jaren 1961, 1962 en 1963 geeft *Winter* een verbruik van Enovid op over 297.000, 793.000 en 1.482.000 vrouwjaren. In dezelfde periode had men in deze groep niet-zwangere vrouwen tussen vijftien en 44 jaar een trombosefrequentie mogen verwachten van respectievelijk 198, 527 en 986 gevallen. In werkelijkheid bedroegen de geregistreerde gevallen 53, 263 en 118.

Het is meer bij wijze van niet helemaal rationele voorzorg en „pour acquit de conscience” dat verschillende fabrikanten adviseren de orale contraceptiva niet voor te schrijven aan vrouwen met een neiging tot trombose of met een belaste anamnese. Terecht kan echter worden opgemerkt dat het nagenoeg onmogelijk is om vast te stellen, wanneer iemand een neiging tot trombose heeft. Dit is namelijk ook gebleken uit de talrijke onderzoeken naar de stollingsfactoren bij met ovulatiereemmers behandelde vrouwen. In verschillende van deze laboratoriumonderzoeken is gebleken, dat van sommige stollingsfactoren, met name ook van het proconvertine, een verhoogd gehalte kon worden aangetoond, maar daar tegenover stond dan ook een verhoging van de fibrinolytische activiteit. Het is de communis opinio van de onderzoekers dat al deze onderzoeken in vitro geen conclusies toelaten ten aanzien van een verhoogd risico van intravasale stolling in vivo.

De leverfunctie. Verschillende grote reeksen van onderzoeken (in ons land *Swaab* en *Linthorst*) hebben tot de conclusie geleid, dat ovulatiereemmende tabletten, lege artis toegediend, niet tot leverfunctiestoornis leiden. Er zijn enkele waarnemingen, voornamelijk van Scandinavische onderzoekers, over afwijkende transaminase- of broom-sulfaleïne-retentiewaarden. Voor een deel zijn deze waarnemingen gedaan bij zeer oude vrouwen, soms ook met afwijkende doseringen of bij vrouwen die eerder een graviditeitsicterus hadden gehad. De Belgische gynaecoloog *Ferin* zag dat een infectieuze hepatitis genas, niettegenstaande het onafgebroken gebruik van lynestrenol. Uit voorzichtigheid wordt aangeraden aan vrouwen met recente leverafwijkingen (sommige auteurs beperken dit tot zware beschadiging van de lever) geen ovulatiereemmende tabletten te geven.

Het gebruik van deze tabletten moet — omdat zij

een oestrogene stof bevatten — ook worden ont-raden aan patiënten met porfyrie, in het bijzonder bij de vooral in Zuid-Afrika voorkomende hereditaire vorm, die porphyria variegata wordt genoemd.

Sommige onderzoekers zagen bij patiënten met diabetes mellitus een verhoging van de insuline-behoefte tijdens het gebruik van ovulatieremmen-de tabletten. Myomen van de uterus gaan soms tijdens deze behandeling harder groeien. Men zij hierop bedacht.

Verhoogde kans op carcinoom? Met belangstel-ling en met bezorgdheid werd en wordt nog de vraag gesteld, of het gebruik van orale contraceptiva de kans op het ontstaan van carcinomen verhoogt. Het feit dat er mammacarcinomen bestaan die „estrogen dependent” zijn, kan reeds als voldoende motivering voor deze bezorgdheid gelden, alhoewel in de meer dan dertig jaren gedurende welke oestrogene stoffen overal ter wereld en soms in grote dosis zijn toegepast, niets is gebleken van een gevaar van iatrogene carcinoominductie. Er is ook sedert de introductie van de orale contraceptie geen aanwijzing verkregen dat hierdoor meer carcinomen van de mamma of de uterus zouden ont-staan. Men bedenke hierbij verder dat de werking van oestrogene stoffen op deze epitheelhoudende organen ongetwijfeld wordt gemodificeerd door de gelijktijdig toegediende progestatieve stof en dat de oestrogeenproductie van het eigen ovarium komt te vervallen. Pincus en Garcia vergeleken grote aantallen vrouwen die orale contraceptiva (Enovid en Ovulen) gebruikten met vrouwen die andere anticonceptionele middelen („foams and jellies”) toepasten. Zij vonden dat de eerstgenoemden duidelijk minder verdachte cytologische preparaten van de vagina en minder dysplastische endometri-um-biopsieën opleverden. De auteurs vinden dat het resultaat van hun onderzoek zelfs een zekere beschermende werking van de genoemde prepara-ten suggereert.

Toelaatbare duur van de behandeling. De vraag, hoe lang een vrouw mag doorgaan met het toe-passen van orale contraceptie is praktisch identiek met de vraag, of er op den duur schadelijke wer-kingen zijn te verwachten. Verschillende, ook zeer vooraanstaande gynaecologen menen uit voorzich-tigheid de naar hun mening veiligste weg te moeten bewandelen door aan te raden, de orale contraceptie slechts gedurende beperkte perioden, bijvoor-beeld een jaar of slechts een half jaar, toe te passen. Toch wil het mij voorkomen, dat deze aanbeveling is ingegeven door het streven naar een compromis dat niet geheel rationeel is gefundeerd. Waarschijnlijk zouden verschillende gynaecologen die dit advies geven, het liefste zien dat men de orale anticonceptie in het geheel niet zou toepassen. Immers, men grijpt hierbij in een fysiologische mechanisme in zonder dat daarvoor een medische indicatie bestaat, dat wil zeggen zonder dat er een ziekte is die daarmee moet worden genezen (ik

zie hier af van de medische indicaties, zoals dys-menorroe, endometriose, enzovoort). Met volle-dig begrip en respect voor deze houding, moeten wij constateren dat de orale contraceptie zonder enige twijfel in een zeer grote behoefte voorziet en dat schadelijke werkingen van enige betekenis tot nu toe niet zijn aangetoond. Men zou nu de prak-tische waarde van deze methode aanzienlijk ver-minderen wanneer men de toepassing daarvan zonder rationele argumenten aan een beperkte, althans al te beperkte, tijdsduur zou binden. Wan-neer een vrouw om welke reden dan ook geen kinderen meer wil hebben (bijvoorbeeld omdat zij er al meer heeft dan zij kan opvoeden), dan heeft het heel weinig zin haar deze methode voor een jaar aan te bevelen wanneer zij daarna toch weer, tenminste voor een periode van twee tot drie maan-den, naar een andere methode moet zoeken.

Er zou een rationele basis voor zo'n beperking kunnen worden gevonden wanneer zou blijken dat bepaalde schadelijke nevenwerkingen meer fre-quent of meer ernstig van aard zouden worden naarmate de preparaten langer worden toegediend. Dit blijkt echter niet het geval te zijn. Integendeel, de meest onaangename bijverschijnselen treden juist in het begin op en verdwijnen doorgaans bij voortgezette behandeling. Dit wil natuurlijk niet zeggen dat men de behandeling zal moeten of mogen voortzetten wanneer zich te eniger tijd een duidelijk met de behandeling verband houdend bijverschijnsel mocht voordoen. Wanneer dit ech-ter niet het geval is, kan bij de huidige stand van onze wetenschap onzes inziens geen op rationele gronden gebaseerde optimale of maximale duur van de behandeling worden opgegeven. In dit ver-band zij nog even de vraag aangestipt of men zou mogen verwachten dat door een lange tijd voort-gezette behandeling de menopauze zou kunnen worden uitgesteld (met andere woorden dat het ovarium dat zo lange tijd heeft stilgelegd, zijn schade naderhand zou willen inhalen). Dit is niet het geval.

De toestand van het ovarium na langdurige behandeling. Er zijn betrekkelijk veel gegevens over onderzoek van ovaria tijdens behandeling met ovulatieremmers (om het uitblijven van ovulaties aan te tonen) gepubliceerd. Wat nu de histolo-gie van het ovarium na enige tijd voortgezette toediening betreft, beschreef Rock de ovaria van 16 vrouwen behandeld gedurende 2 tot 20 cycli, waarbij hij voornamelijk op de aantallen primordiale follikels lette. Zijn conclusie is: „that undeveloped ova are not damaged by Enovid”.

Lauwerijns en Ferin beschreven drie vrouwen die met 2,5 mg lynestrenol (dat is zonder toegevoegde oestrogene stof) onafgebroken (dus niet cyclisch, zoals algemeen ge-bruikelijk) gedurende perioden van zeven, respectievelijk elf maanden tot aan de dag van de operatie waren behandeld. Hun conclusie luidt: normale primaire follikels, geen rijpe follikels, sommige van de atretische follikels vertoonden een duidelijke hyperemische ring in de theca interna, dikwijls met kleine bloedingen.

Ryan en anderen onderzochten de ovaria van 18 vrouwen die gedurende perioden tot twee jaar met het Amerikaanse preparaat Enovid (5 mg) cyclisch waren behandeld. Zij meenden een normaal aantal „primordial ova” te zien en

schrijven verder: „Not a single corpus luteum was seen in any specimen. In those patients on medication for more than a year, focal cortical condensation of stroma to some degree was present in approximately one-half the cases. Reticulum and collagen studies of this change indicate that it is a regressive change of fibrillar condensation and not an active proliferative one. The excellent regenerative power of the ovarian cortex and the impermanence of the fibrotic changes is reassuring”.

De Braziliaanse onderzoekers *Graudenz en Beirao de Almeida* zagen bij één vrouw, die na vier bevallingen en twee spontane miskramen tien maanden een oraal contraceptivum had gebruikt, ovaria met een verdikte tunica albuginea en cysten met hyperthecosis zoals bij het syndroom van Stein-Leventhal, daarentegen bij één vrouw, die gedurende 165 dagen met een abnormaal hoge dosis van een ovulatiemmer continu was behandeld, histologisch normale ovaria.

Het is ons bekend dat grotere reeksen ovaria na langdurige behandeling op het ogenblik in België en in Nederland worden onderzocht.

Er is onlangs een fibrose van een ovarium in Nederland beschreven door *Plate*, die ik hier gaarne dank voor het ter inzage geven van zijn manuscript. Hij beschrijft een vrouw bij wie op 37-jarige leeftijd het linker ovarium en een deel van het rechter werden verwijderd nadat deze patiënte op grond van de diagnose endometriosis van het linker ovarium was behandeld met 5 mg lynestrenol per dag, tijdelijk zelfs tweemaal per dag, gedurende ongeveer een jaar en met Lyndiol cyclisch (5 mg) gedurende ruim drie maanden (als anticonceptivum in een periode tussen twee perioden met Orgametril). Inderdaad bevatte het linker ovarium vele voor de endometriose kenmerkende cysten. In het gedeelte van het linker ovarium dat niet was ingenomen door de endometriosis, was de tunica albuginea sterk verdikt en dit gold ook voor het rechter ovarium, waarvan werd opgegeven dat het sterk fibreus was. In beide ovaria werd een hyperthecosis gevonden, waarvoor de schrijver een hypothetische verklaring aanneemt.

Wij wilden de lezer deze geïsoleerde waarneming niet onthouden; Prof. Plate is het blijkens een persoonlijke mededeling met ons eens, dat hier niet van een geval kan worden gesproken dat representatief is voor de gewone toediening van ovulatiemmers ten dienste van de orale contraceptie.

Controles en andere voorzorgen. Bij het instellen van de behandeling is het zaak primair uit te sluiten dat de kandidate al zwanger is. Men gaat immers niet een foetus willens en wetens blootstellen aan de invloed van onnodige medicamenten, ook al zijn reeds talrijke normale kinderen geboren van wie de moeders gedurende een deel van de zwangerschap door een vergissing ovulatiemmerende tabletten hebben gebruikt. Het is echter bovendien ongewenst het risico te nemen dat een reeds bestaande zwangerschap als een „tablet failure” zou kunnen worden geïnterpreteerd.

Wanneer er leverafwijkingen bestaan of duidelijke afwijkingen in het circulatie-apparaat, het bloedbeeld of de stofwisseling worden gevonden, zal men er in het algemeen goed aan doen een behandeling met orale contraceptiva slechts dan in te stellen, wanneer een behoorlijke supervisie van de patiënte mogelijk is. Een bestaand mammacarcinoom moet als contraïndicatie worden beschouwd.

Het lijkt onjuist te eisen dat een vrouw volkomen gezond moet zijn om deze methode van geboorteregeling te mogen toepassen. Het kan juist voor vrouwen met een niet-intacte gezondheid van groot belang zijn, dat zij geen kinderen krijgen. Swaab

heeft in een voordracht voor de Nederlandse Gynaecologische Vereniging geregeld controle van de bloeddruk aanbevolen en wel vóór het instellen van de medicatie en vervolgens na één, drie en zes maanden, waarna kan worden volstaan met een bloeddrukmeting bij elke halfjaarlijkse controle.

Door sommige auteurs wordt er op gewezen dat men orale contraceptiva zeker niet moet geven aan meisjes in de puberteit en dat men — afgezien van alle andere overwegingen! — het organisme eerst de kans moet geven tot een gestabiliseerde cyclus te komen. Dit lijkt ons nauwelijks voor tegenspraak vatbaar.

Slobeschouwing. De orale contraceptie, tot nu toe de veiligste van alle bekende methoden van geboortebeperving, heeft stellig nog niet het einde van haar ontwikkeling bereikt. We hebben ons beperkt tot een uitvoerige bespreking van tabletten die een oestrogene en een progestatieve stof bevatten en die de conceptie primair onmogelijk maken door het remmen van de ovulaties, bovendien echter ook door een voor de penetratie van spermatozoa ongunstige invloed op het cervixslijm. Er behoeft geen vrees te bestaan dat de aldus te weeg gebrachte onvruchtbaarheid niet volkomen reversibel zou zijn. In de praktijk moet er mee rekening worden gehouden dat de vrouw direct na de behandeling weer vruchtbaar zal worden. Soms duurt dit enige tijd.

De orale anticonceptie is het resultaat van een buitengewoon intensieve samenwerking tussen onafhankelijke onderzoekers in laboratorium en kliniek en in de farmaceutische industriële ondernemingen in Amerika en Europa. Deze hebben er het grootste belang bij te blijven zoeken naar meer volmaakte preparaten die bij voorkeur in nog kleinere doses kunnen worden gegeven en zo mogelijk nog minder bijverschijnselen zullen teweegbrengen. Het onderzoek is in verschillende centra in volle gang en het levert steeds weer nieuwe inzichten op, die niet alleen voor de praktijk, doch ook voor de fysiologie van belang blijken te zijn.

- Erb, H. (1964) 35e Tagung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, München.
- Erb, H. en M. Keller (1964) *Gynaecologia* 158, 1.
- Erb, H. en K. S. Ludwig (1965) *Experientia* 21, 159.
- Ferin, J. (1965) *Farmacothérapeutica* 1, 10.
- Gaarenstroom, J. H. en S. E. de Jongh (1946) Contribution to the knowledge of the influence of gonadotrophic and sex hormones on the gonads of rats, Elsevier Publishing Co. Inc., New York, Amsterdam.
- Garcia, C. en G. Pincus (1964) *Int. J. Fertil.* 9, 95
- Goldzieher, J. W., E. Rice-Wray, M. Schulz-Contreras en A. Aranda Rosell (1962) *Amer. J. Obst. Gynec.* 84, 1474.
- Goldzieher, J. W. (1965) *Med. J. Austr.* I, 991.
- Graudenz, M. C. en A. Beirao de Almeida (1965) *Rev. Genec. Obstet.* 116, 108.
- Gual, C., B. Rojo, E. Rice-Wray en S. Correu (1965) Sixth Panamerican Congress of Endocrinology; *Excerpta Medica Congress Series No. 99*, E 170.
- Haller, J. (1965) „Ovulationshemmung durch Hormone”, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

- Kopera, H. en G. L. IJzerman (1964) *Ther. d. Gegenw.* 103, 657.
- Lauwerijns, J. en J. Ferin (1964) *Int. J. Fertil* 9, 35.
- Linthorst, G. (1964) *Brit. med. J.* II, 920.
- Lorraine, J. A., E. T. Bell, R. A. Harkness, E. Mears en M. C. N. Jackson (1963) *Lancet* II, 902.
- Maqueo Topete, M., S. J. Gorodovsky, S. Correu Azcona en E. Rice-Wray (1965) *Sixth Panamerican Congress of Endocrinology; Excerpta Medica Congress Series No. 99*, E 171.
- Mears, E. (1964) *Int. J. Fertil* 9, 1.
- Morris, N. (1965) *Practitioner* 194, 478.
- Pincus, G. (1956) *Acta endocr. Suppl.* 28, 18.
- Pincus, G. en C. R. Garcia (1965) *Metab.* 14, 344.
- Plate, W. P. (1966) *Effect of progestational compounds on ovarian endometriosis. Ned. T. Verlosk. (in druk)*.
- Rice-Wray, E., M. Schulz-Contreras, I. Guerrero en A. Aranda-Rosell (1962) *J. Amer. med. Ass.* 180, 355.
- Rice-Wray, E., A. Cervantes, J. Gutiérrez en A. Aranda Rosell (1965) *Metab.* 14, 451.
- Rock, J. (1961) „Inhibition of ovulation in the human”; in: „Control of Ovulation”, *Proceedings of the Conference held at Endicott House, Dedham, Mass., 1960*. C. A. Villee, Pergamon Press, Oxford.
- Ryan, G. M., J. Craig en D. E. Reid (1964). *Amer. J. Obst. & Gynec.* 90, 715.
- Shearman, R. P. (1964) *Lancet* II, 557.
- Swaab, L. I. (1964) *Int. J. Fertil.* 9, 107.
- Swaab, L. I. *Voordracht Nederl. Gynaec. Vereniging*, 20 december 1965.
- Swyer, G. (1964) *Int. J. Fertil.* 9, 11.
- Tietze, C. (1959) *Eugenics Rev.* 50, 231, geciteerd volgens Goldzieher (1962).
- Whitelaw, M. J., V. F. Nola en C. F. Kalman (1966) *J. Amer. med. Ass.* 195, 780.
- Winter, I. C. (1965) *Metab.* 14, 422.
- IJzerman, G. L. en H. Kopera: 11. *Symposium d. Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Düsseldorf*, 5-7 maart 1964.

Preventie van psychische stoornissen in de algemene praktijk*

DOOR PROF. DR. G. A. LADEE TE ROTTERDAM

In het kader van een studiedag over preventie van ziekten en stoornissen, is preventie — en dit in de meest strikte zin — van psychische stoornissen een nogal hachelijk thema. Immers, verreweg de meeste stoornissen in de psychische sfeer, in gedrag en in relaties, hebben een lange voorgeschiedenis. De „petits signes” in de ontwikkelingsgang van langdurige psychogene en van met name neurotische stoornissen zijn in de praktijkvoering van een huisarts meestal slechts dan te ontdekken, wanneer hij de patiënt of het desbetreffende milieu goed kent, althans een duidelijke entree ertoe heeft of heeft gehad. Een dergelijke entree zal vrijwel steeds op verzoek van de patiënt hebben kunnen plaatsvinden. De aanleidingen daartoe zijn dan de min of meer gewone somatische ziekten; bij het jonge gezin ook zwangerschapszorg, bevalling, zuigelingenverzorging, kinderziekten, geboorteregeling en eventueel ook een deel van de zogenaamde „petite sexualogie”; op gevorderde leeftijd diverse kwaaltjes en ongemakken; voorts de acute, vaak ernstige of catastrofale ziekten en ongevallen, waar de huisarts zelf, behalve maatregelen treffen, vaak weinig aan kan doen, doch waar voor hem in het kader van de preventie met betrekking tot het gebeuren daarna, een belangrijke taak kan zijn weggelegd. Wil de huisarts, hoe dan ook, ten aanzien van psychische stoornissen in preventief opzicht iets kunnen doen, dan dient er tussen hem en de patiënt casu quo het gezin van de patiënt, een zekere relatie te bestaan of op het moment van hulp inroepen, te ontstaan. Deze relatie is anders en meer dan een administratief verband.

Ten aanzien van de zogenaamde grote psychia-

trische ziektebeelden, met name de meeste psychosen, is preventie door toedoen van de huisarts meestal niet of nauwelijks mogelijk. Bij episodische en recidiverende psychosen echter, kunnen op zichzelf onbelangrijke prodromi telkens vrijwel gelijk zijn en bij tijdige signalering daarvan kunnen moderne farmaca en zo nodig tijdig ingrijpen, ernstige gevolgen voor patiënt en omgeving voorkomen. Ernstig suicidegevaar is, vooral als het een eerste keer betreft, helaas vaak niet te onderkennen als men niet nauwkeurig iemands levenspatroon en innerlijke situatie heeft kunnen volgen. Het is echter wel van belang in het bijzonder aan deze mogelijkheid te denken wanneer de weg naar het tentamen suicidii door vroegere pogingen is gebaad, verder wanneer in de familie suicide voorkomt, bij bepaalde soorten depressies en vooral tijdens bepaalde levensfasen en levenssituaties: eenzaamheidsbeleven in late puberteit en adolescentie, vereenzaming en isolement op gevorderde leeftijd en verder vooral ook als reactie op verlaten bij met name introverte en sensitieve mensen.

De meeste algemene praktijken echter omvatten een aantal aspecten, waarbij de huisarts een meer systematisch en specifiek psychisch-hygiënische preventie kan uitoefenen. Een en ander geldt daarbij vooral de in psychisch opzicht relatief gezonde patiënten en milieus.

Als eerste aspect zou ik willen noemen de belangrijke bijdrage welke de huisarts kan leveren bij het verwerken van reacties door een patiënt op sterk ingrijpende veranderingen in diens leven of in diens gezin. Bij langdurig ernstig ziek-zijn en sterven, maar ook bij plotselinge dood en bij ernstige traumata is de entree en het vestigen van een relatie, zo deze al niet bestond, een natuurlijke functie van de huisarts. Bij de verwerking

* Inleiding, gehouden op het tiende NHG-congres 27 november 1965 te Utrecht.