

Het nut van de vaginale uitstrijk in de huisartspraktijk*

DOOR J. J. ROMBACH, HUISARTS TE BARNEVELD

Bij verschillende vraagstellingen kan het cytologisch onderzoek van een vaginaal uitstrijkpreparaatje opheldering verschaffen. Alvorens dit uiteen te zetten dienen enkele begrippen te worden omschreven.

De cytologie omvat de studie van cellen als eenheid, eventueel los gezien van de weefsels waartoe zij behoren. Het cytologisch onderzoek ten behoeve van de (klinische) praktijk noemen wij „cytodiagnostiek”. Met behulp van voornamelijk morfologische methodieken trachten wij verder inzicht te verkrijgen in ziekteprocessen. Als wij ons nu beperken tot de cytodiagnostiek van de vrouwelijke geslachtsorganen, kunnen wij de begrippen compact tezamen brengen in het woord „gynaecocytdiagnostiek”. Bij de gynaecocytdiagnostiek wordt van de verschillende vormen van het vaginale uitstrijkpreparaatje gebruik gemaakt.

De trefzekerheid van het cytodiagnostisch onderzoek hangt af van de juiste methode van afnemen, de juiste vorm van uitstrijken en van het fixeren van het materiaal. Men gebruike tevoren ontvette, schone, droge voorwerp-glaasjes. Voor de gynaecocytdiagnostiek gebruike men een droog speculum, droge zuigpipet, spatels en steriele wattendragers (de laatste indien nodig bevochtigd met fysiologische zoutoplossing). Het afnemen dient te geschieden vóór de palpatie en vóór het toucher met:

- 1 de spatel volgens Ayre: van de portio voor het opsporen van carcinoom, van de zijwand der vagina voor onderzoek van de invloed van de geslachtshormonen;
- 2 de wattendrager: in het cervicale kanaal voor onderzoek van cervicitis en het opsporen van carcinoom;
- 3 de zuigpipet: in gevallen van een te nauwe introitus vaginae.

De wijze van aantekening van de naam, de datum, en eventueel het nummer behorende bij patiënte mag onder geen voorwaarde verwarring toelaten. De aanwezigheid van bloed stoort het determineren van de cellen. Het is derhalve beter het bloed met droge watten af te deppen alvorens celmateriaal af te nemen. Evenzo zal bij een dik uitstrijkje, al is het gekleurd met de doorzichtige Papanicolaou-kleuringen, een deel van de begraven

* Naar een voordracht, gehouden op het 12e NHG-congres te Amsterdam, november 1967.

Samenvatting: Het nut van de vaginale uitstrijk in de huisartspraktijk. Het cytologische onderzoek van het vaginale uitstrijkpreparaatje verschafft inlichtingen over de aard en de werkers van fluor vaginalis, over de werking van de geslachtshormonen op het epitheel van de vagina, en verder kan men in een vroeg stadium maligne ontaarding van het epitheel van de cervix ermee aantonen.

Voor de huisarts, die de uitstrijkjes maakt doch deze niet zelf behoeft te onderzoeken, is het nut van gerichte therapie bij fluor vaginalis en bij verschillende afwijkingen in het patroon van de geslachtshormonen duidelijk: hieruit volgen de indicaties voor het maken van een vaginaal uitstrijkje.

De ontwikkeling van het cervixcarcinoom, waaronder het carcinoom in situ stadium, wordt kort besproken, gevolgd door een opsomming van de bedreigde groepen vrouwen met betrekking tot deze afwijking. Aan de hand van de bedreigde groepen wordt aangetoond, dat deze vrouwen – voor zover bereid een arts te raadplegen – ook zonder dat een massa-onderzoek is ingesteld het spreekuur van de huisarts bezoeken, zodat een enigermate verantwoorde selectie tot stand komt.

Eigen materiaal laat zien dat in 34 procent van de onderzoeken in de eerste plaats inlichtingen over de geslachtshormonen werden verlangd en in 19 procent inlichtingen over de aard van de fluor albus. De uitkomsten van het onderzoek hadden in deze 53 procent directe therapeutische consequenties, doch in alle gevallen diende het onderzoek tevens het opsporen van het cervixcarcinoom.

cellen aan een nauwkeurige beschouwing worden onttrokken, dus: dun uitstrijken.

In overleg met het onderzoekende laboratorium worden de uitstrijkjes nat gefixeerd in absolute (ethyl-)alcohol en ether in gelijke delen; of door opdruppelen met 4% carbowax in alcohol/ether tot duidelijk waslaagje; of met een spuitbusje „cyto-spray”, „cytodryfix” en dergelijke. Het materiaal nooit droog laten worden! Het is bekend dat deze vorm van onderzoek ons inlichtingen kan geven, welke van groot belang kunnen zijn.

De indicaties voor het vervaardigen van een vaginaal uitstrijkpreparaatje kunnen wij in drie groepen onderbrengen, in willekeurige volgorde:

- I ten behoeve van de vroege diagnostiek van het cervixcarcinoom;
- II teneinde inlichtingen te verkrijgen over de balans van de geslachtshormonen;
- III ten behoeve van de fluordiagnostiek.

I De vroege diagnostiek van het cervixcarcinoom. Nadat Papanicolaou, een der grondleggers van de cytologie, in 1927 in het gynaecologische uitstrijkje gedegenereerde cellen waarnam, en in 1943 in samenwerking met de gynaecoloog Traut de beroemde monografie „Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear” liet verschijnen, heeft deze vorm van cytodiagnostiek in een snel tempo op vele plaatsen in de wereld bevestiging en toepassing gevonden. Geen enkele vorm van vroege diagnostiek van ten grave voerende kanker levert zoveel resultaten op als die door middel van het vaginale uitstrijkje bij het cervixcarcinoom. Het is dus niet vreemd dat op vele plaatsen in de wereld massaonderzoek op het vóórkomen van cervixcarcinoom wordt uitgevoerd. In Nederland geschiedt dit op kleine schaal plaatselijk, maar er zijn grotere plannen.

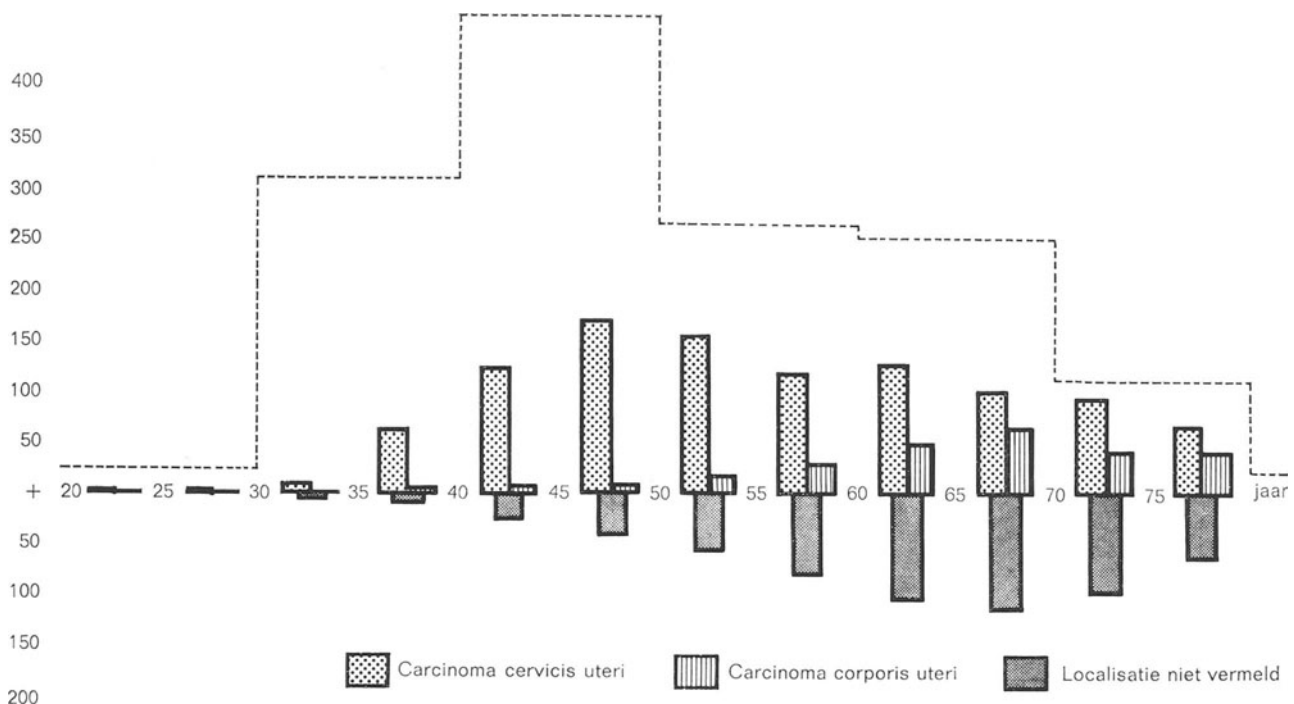
In Nederland overlijden jaarlijks meer dan vijfhonderd vrouwen aan cervixcarcinoom op een leeftijd tussen 25 en 85 jaar, met een top van de curve bij 48 jaar. Dit is een hoogst ernstige zaak, want hier ontvallen moeders op een relatief jeugdige leeftijd aan veelal kinderrijke gezinnen. Vroege diagnostiek en behandeling liggen immers binnen ons bereik.

Om dit toe te lichten volgen enkele gegevens over het uteruscarcinoom. Het uteruscarcinoom wordt onderscheiden in een carcinoma cervicis uteri en een carcinoma corporis uteri. Deze onderscheiding is niet alleen uit topografisch maar ook

uit praktisch oogpunt zinvol, omdat deze afwijkingen zich verschillend gedragen: globaal gezegd komt het corpuscarcinoom minder vaak voor, de leeftijd der patiënten is gemiddeld hoger (het komt vaak na de menopauze voor), de infiltratieve groei is minder, het geeft eerder klachten, de prognose is wat beter. Deze afwijking komt wel bij nulliparae voor. Dit in tegenstelling tot het cervixcarcinoom dat voorkomt bij vrouwen die gebaard hebben, op gemiddeld jongere leeftijd, het blijft langer verborgen, het infiltreert sneller, en het heeft een slechtere prognose. De gegevens van de Centrale Kanker Registratie (Meinsma) vermelden in de jaren 1953 - 1958 een totaal van 2586 patiënten met cervixcarcinoom en 1087 met corpuscarcinoom. De door Meinsma gecorrigeerde vijfjaars-overleveringspercentages bewegen zich voor het cervixcarcinoom om de 55 procent en voor het corpuscarcinoom rond 70 procent. Het Centraal Bureau voor de Statistiek heeft in de jaren 1962-1966 als doodsoorzaak opgegeven 2030 gevallen van cervixcarcinoom, 630 gevallen van corpuscarcinoom en 1191 „niet nader aangegeven tumoren van de uterus” (figuur 1).

Zeker ten aanzien van het cervixcarcinoom zijn de overlevingskansen in belangrijke mate afhankelijk van de vroege diagnostiek en vroege behandeling. In een „Editorial” in de Lancet (1965) werd het als volgt geformuleerd: „De resultaten van onze behandeling van het geïnfilteerde cervixcarcinoom demonstreren duidelijk ons onvermogen:

Figuur 1. Aantallen vrouwen, lijdende aan carcinomen van de uterus in 1956-1958; Centrale Kanker Registratie (gebroken lijn). Aantallen vrouwen, overleden aan carcinomen van de uterus in 1964-1966; Centraal Bureau voor de Statistiek (kolommen).



meer dan de helft van alle patiënten is niettegenstaande de meest ingrijpende operaties en behandelingen binnen vijf jaren in de kracht van haar leven overleden. Van deze aanpak zijn geen betere resultaten te verwachten. De nadruk komt (nu) te liggen bij een vroege diagnostiek van het carcinoom, voordat infiltrerende groei is opgetreden, en bij het onderzoek naar de factoren die een rol spelen bij het ontstaan van het cervixcarcinoom. Op die plaatsen waar cytodiagnostiek in de vorm van massa-onderzoek kon plaatsvinden, daalde de frequentie van het cervixcarcinoom gestaag. Men heeft hoop dat dientengevolge het aantal sterfgevallen door deze oorzaak te zijner tijd zal dalen".

Waarom biedt de cytodiagnostiek bij dit opsporingswerk zulke grote mogelijkheden? Enige gegevens over de histologie en de epidemiologie van het cervixcarcinoom kunnen dit duidelijk maken.

Histologisch bezien kunnen wij twee vormen van cervixcarcinoom onderscheiden, ten eerste een abnormale epitheelvorming gelocaliseerd over de gehele diepte van het epitheel, waarbij geen doorbraak door de basale membraan, geen „infiltrerende groei" zichtbaar is. Dit heet het „carcinoma in situ". Ten tweede het infiltrerende carcinoom, waarbij doorbraak en infiltrerende groei van morfologisch ongeveer dezelfde soort cellen wel heeft plaats gevonden.

Het is een algemene eigenschap van de carcinomen dat van het oppervlak nog gemakkelijker cellen losraken dan van het oppervlak van normale weefsels. Deze losgeraakte, maligne gedegenererde cellen, zijn morfologisch herkenbaar en te differentiëren van normale cellen, die van dat oppervlak afkomstig zijn. Dit losraken van maligne gedegenererde cellen vindt zowel bij het carcinoma in situ als bij het infiltrerende carcinoom plaats; bij beide processen raken deze „maligne cellen" van het oppervlak los. Wij kunnen dus van zulk een toegankelijke plaats als de portio vaginalis uteri cellen van het oppervlak verzamelen, op een voorwerpglasje uitstrijken, en aan een cytodiagnostisch onderzoek onderwerpen. Wij kunnen zodoende een maligne vorming van het epitheel door middel van een uitstrijkje opsporen!

Het grote belang van het opsporen van deze maligne ontappingsen wordt duidelijk bij beschouwing van de epidemiologische gegevens. Bij het zoeken naar factoren welke een rol kunnen spelen bij het ontstaan van cervixcarcinoom heeft men gevonden: geslachtsgemeenschap en partus op jeugdige leeftijd; hoge pariteit; infecties van het geslachtsapparaat* en slechte vaginale en slechte penishygiëne. De argumenten hiervoor komen deels van epidemiologische, deels van morfologische zijde. Zij vallen buiten het bestek van dit artikel.

Bij het opsporen van het cervixcarcinoom reke-

* Graham en medewerkers plaatsten deze kenmerken bijeen, welk in verband zouden staan met „lage socio-economische status, urbanisatie, vroeg huwelijk, scheidingen, verdriet en prostitutie".

nen wij de vrouwen met voornoemde kenmerken te behoren tot de zogenaamde „bedreigde groep". Op epidemiologische wijze met gemiddelden werkend, stelt men dat het carcinoma in situ gemiddeld tien jaren na de eerste coïtus optreedt en dat het na gemiddeld nog eens ruim tien jaren infiltrerend wordt. Volgens *Christopherson en Parker* passen de epidemiologische gegevens inderdaad in de stelling, dat het carcinoma in situ een voorstadium is van het infiltrerende carcinoom van de cervix. De conclusie is dat men dus in een zeer vroeg stadium van de ziekte, in het algemeen jaren voordat infiltratieve groei pleegt op te treden, een maligne degeneratie kan opsporen.

Op de verdere gang van zaken na de ontdekking van maligne cellen in een uitstrijkje, op de histologische methoden van verificatie, op de vormen van therapie, op het probleem dat een proefexcisie niet de maligne cellen toont die in het uitstrijkje zijn gevonden, zal hier niet worden ingegaan.

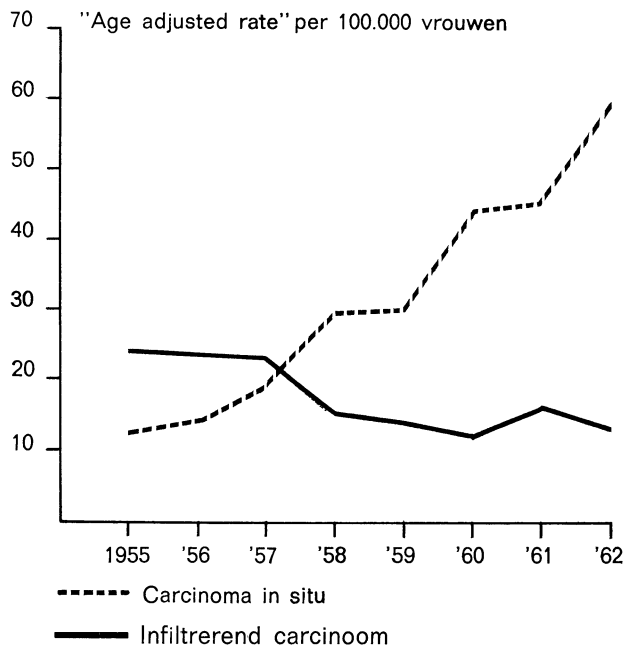
Bij het cytologisch onderzoek op maligne ontappingsen kan in navolging van Papanicolaou de uitslag worden aangeduid in groepen van maligniteit. De betekenis is als volgt:

„Groep I": Niet verdacht, uitsluitend normale cellen gezien = geen consequenties;

„Groep II": negatief, maar er zijn atypische kenmerken gevonden = gewezen op atypische of schoon niet maligne kenmerken en afwijkingen: eventueel behandelen, het onderzoek eventueel herhalen;

„Groep III": uitslag twijfelachtig, het onderzoek

Figuur 2. Ontleend aan Bryans, Boyes en Fidler. Frequentie van infiltrerend cervixcarcinoom (getrokken lijn) en carcinoma in situ (onderbroken lijn) per 100.000 vrouwen in Brits Columbia gedurende 1955-1962.



beslist herhalen = fluor, erosie en dergelijke behandelen, cytodiagnostisch onderzoek beslist herhalen, eventueel proefexcisie en histologisch onderzoek;

„Groep IV”: verdacht wegens enkele of te weinig maligne cellen = herhalen, plaats aangeven, proefexcisie enzovoort.

„Groep V”: verdacht, met vele atypische of maligne cellen = proefexcisie, wellicht gevolgd door bijvoorbeeld chirurgisch ingrijpen.

Ter illustratie van het resultaat van het opsporingswerk toont *figuur 2* het dalen van de frequentie van het infiltrerende cervixcarcinoom, gepaard aan het stijgen van de vondsten en de behandeling van het carcinoma in situ in Brits Columbia. De frequentie is herleid op het aantal afwijkingen per 100.000 vrouwen van de populatie, de „age-adjusted rate”. Terwille van de eenvoud is in deze grafiek het histologische principe aangehouden: tegenover het carcinoma in situ staat het al of niet klinisch tot uiting gekomen infiltrerende carcinoom.

De conclusie van de schrijvers over voornoemd onderzoek is: „Het opsporen en verwijderen van het carcinoma in situ en van de preklinische vormen van het infiltrerende cervixcarcinoom gaan vergezeld met een significante daling van het klinisch infiltrerende carcinoom in een populatie”. Het levensparend effect komt uiteraard pas na enige tijd in de sterftecijfers tevoorschijn. Bij een afname van het klinisch infiltrerende carcinoom, dat een slechte prognose heeft, zal immers een daling in de sterfte tengevolge van deze afwijking niet kunnen uitblijven.

Onze conclusie wordt dus: wij moeten het carcinoma in situ en de preklinische vormen van het uteruscarcinoom vroeg opsporen. De cytodiagnostiek van de vaginale uitstrijkjes biedt hiertoe mogelijkheden.

Thans rijzen de volgende vragen:

wie moeten de uitstrijkjes maken;
waar moet dit gebeuren;
van welke vrouwen moeten uitstrijkjes worden gemaakt;
waar moeten deze uitstrijkjes worden onderzocht;
en wie/welke instantie moet dit onderzoek administreren?

Ten aanzien van de plaats waar de uitstrijkjes moeten worden afgenomen deed men in het buitenland verschillende ervaringen op. In Amerika meenden *Day* en *Breslow & Hochstim* en anderen dat de „general practitioner” de aangewezen man was. In Manchester (Engeland) vonden *Wakefield & Baric* dat een deel der vrouwen aan de huisarts, een ander deel aan de anonimiteit van een consultatiebureau de voorkeur gaf. In Ventnor (eiland Wight) meldde *Champion* dat 75 procent der vrouwen de voorkeur gaf aan de huisarts. In Manchester blijken naast de gynaecologen en de huisartsen

een bureau van de Family Planning Association en een speciaal bureau voor vaginaal onderzoek als onderdeel van de plaatselijke National Health Service goed te functioneren. Men kan zich echter voorstellen dat bij de gevonden voorkeur van de vrouwen voor de plaats van het onderzoek, de entourage van de ondervragingen een rol heeft gespeeld. Wij kunnen deze uitkomsten mijns inziens slechts als aanwijzingen beschouwen. Wanneer wij deze gegevens uit vergelijkbare omgeving overzien komt het redelijk voor dat in Nederland behalve de gynaecologisch specialist ook de huisarts en mogelijk een vorm van consultatiebureau in staat zal worden gesteld uitstrijkjes voor kankerdiagnostiek door een cytologisch laboratorium te laten onderzoeken.

Welke vrouwen moeten wij onderzoeken? Alle vrouwen tussen 25 en 60 jaar? Bij een massa-onderzoek van alle vrouwen tussen 25 en 60 jaar moeten wij rekening houden met een aantal van ruim 26 procent van de bevolking. In Nederland zouden dus ongeveer vier miljoen vrouwen voor onderzoek in aanmerking komen. Bij een jaarlijks herhaald onderzoek zouden vier miljoen uitstrijkjes in één jaar gemaakt, onderzocht en geadmistreerd moeten worden. In het geval van herhaling na twee jaren zou het aantal de helft bedragen. Aangezien massa-onderzoek in Brits Columbia jaarlijks nog geen carcinoom per duizend vrouwen opleverde, en aangezien op andere plaatsen in geselecteerd ziekenhuismateriaal vijf tot negen carcinomen per duizend vrouwen werden gevonden, rijst bij deze vorm van zeer arbeidsintensief onderzoek de vraag of wij de vrouwen voor dit onderzoek zouden kunnen selecteren.

Voor selectie zouden de volgende categorieën in aanmerking komen:

A De gynaecoloog *Engel* heeft in het Rotterdamse materiaal van *Schmidt* aangetoond, dat de volgende categorieën in elk geval moeten worden onderzocht:

- 1 Vrouwen met een abnormale vorm van vaginaal bloedverlies;
- 2 vrouwen met een afwijking bij het gynaecologische onderzoek (alle afwijkingen in speculo en bij palpatie, behalve colpitis of prolaps) en wel omdat bij het onderzoek in deze groep 89 van de 95 uterustumoren werden aangetroffen. Aan deze vrouwen komt dus de hoogste prioriteit toe.

B In deze categorie behoort de reeds eerder genoemde bedreigde groep vrouwen:

geslachtsgemeenschap en partus op jeugdige leeftijd;
hoge pariteit;
infecties geslachtsapparaat/slechte geslachtelijke hygiëne.

C Tenslotte is er nog een derde categorie, waar-

toe degenen behoren, die voor graviditeitscontrole of controle vijfde week post partum komen. *Engel* vond hier de overige zes van de totaal 95 tumoren. Vervolgens de vrouwen die voor controle komen wegens gebruik van orale contraceptiva en voorts diegenen die zich eigener beweging melden, en tenslotte misschien plaatselijke vormen van massa-onderzoek.

Het is mijn gewoonte van iedere patiënte, bij wie om welke reden dan ook een speculumonderzoek is geïndiceerd, eveneens een uitstrijkje te maken. Er heeft in mijn praktijk geen massa-onderzoek plaats gevonden. Om verschillende redenen is er niet over kankeronderzoek gerept. Het blijkt, dat in deze praktijk alle genoemde prioriteiten geruisloos bij het onderzoek zijn betrokken.

Hoeveel werk zal het voor de huisarts meebrengen als hij vaginale uitstrijkjes zal gaan maken? Wij kunnen ervan uitgaan, dat de huisarts de uitstrijkjes wel vervaardigt, maar niet zelf behoeft te beoordelen. In Engeland hebben leden van de NW Faculty of the Royal College of General Practitioners becijferd, dat iedere huisarts met een praktijk-grootte tussen de twee- en drieduizend zielen meer dan 150 uitstrijkjes per jaar zou inzenden. Volgens een andere berekening wordt afhankelijk van de indicatiestelling voor het onderzoek, in gemiddeld één van de 300 à 400 uitstrijkjes een maligne afwijking gevonden. Dit betekent ruwweg, dat gemiddeld eens in de drie jaren in de huisartspraktijk een patiënte met een uteruscarcinoom wordt opgespoord. Er zijn echter plaatselijk grote verschillen in frequentie van vóórkomen. Het is bij het massaonderzoek in Engeland gebleken dat de artsen bij het geringe percentage positieve uitkomsten moeite hebben het maken van een dergelijk aantal uitstrijkjes vol te houden. Dit is jammer wanneer men bedenkt hoe onmetelijk heilzaam voor deze éne patiënte en voor haar gezin dit jarenlange werk is.

Worden wij voor een dilemma geplaatst? In mijn praktijk heeft zich geen dilemma voorgedaan, omdat het probleem langs andere weg werd benaderd. Het is namelijk gebleken dat de cytodiagnostiek in mijn praktijk primair voor andere indicaties dan kankerdiagnostiek, vaker was geïndiceerd, hetgeen niet wegnam dat alle uitstrijkjes mede op het vóórkomen van maligne afwijkingen werden onderzocht. Anders geformuleerd: bij verschillende categorieën vrouwen diende de cytodiagnostiek primair andere oogmerken, maar de vroege diagnostiek van het cervixcarcinoom kreeg men erbij cadeau!

* * *

II *De balans van de geslachtshormonen.* De toepassing van cytodiagnostiek om inlichtingen te verkrijgen over de werking van de geslachtshormonen bij de vrouw is niet algemeen bekend, ofschoon dit zelfs de eerste toepassing van de vaginale cytologie is geweest, daterende van het einde der negentiende eeuw. Deze techniek berust op de eigen-

schap van het vaginale epitheel om op enkele hormonen te reageren met morfologische verschijnselen. In het vaginale uitstrijkje is ten eerste direct en typisch herkenbaar het effect van oestrogeen werkzame stoffen, zowel van het natuurlijke als van de synthetische oestrogenen.

De uitwerking op het vaginaal epitheel is bij dezelfde oestrogene stof vergelijkenderwijs, met een gebrekkige term „semikwantitatief” te beoordelen, maar wat verschillende oestrogene stoffen betreft, nadrukkelijk alleen ten aanzien van het effect op het vagina-epitheel, hetgeen geen conclusies toelaat omtrent de uitwerking op andere eindorganen.

Voorts is in het vaginale uitstrijkje de afwezigheid van alle geslachtshormonen direct herkenbaar: de hormonologisch voltooide menopauze (postmenopauze). Over de werking van de progestatieve hormonen kan, indien de klinische gegevens beschikbaar zijn en vooral als wij beschikken over een serie uitstrijkjes, een oordeel worden uitgesproken. Tenslotte hebben de androgenen een bepaalde invloed op het vagina-epitheel zoals anti-oestrogeen.

De vraag rijst wat huisartsen met gegevens over al of niet aanwezige invloed van oestrogene, progestatieve, eventueel androgene hormonen kunnen doen. Van deze uitgebreide indicatiegebieden kunnen in dit bestek slechts enkele voorbeelden worden gegeven. Aan het einde van dit artikel wordt een praktische indeling gegeven van de indicatiegebieden voor de cytodiagnostiek in de huisartspraktijk. De toepassing van de „hormoondiagnostiek” berust in het algemeen op het signaleren van eerdergenoemd oestrogeen, progestatief, androgeen effect of het ontbreken van deze invloeden in het beeld van de vaginale uitstrijk.

Beschouwen wij bijvoorbeeld de schakels in de keten van de ontwikkeling en de hormoonproductie van het ovarium. Veronderstel dat in een serie uitstrijkjes, na oestrogene werking ook invloed van progesteron wordt vastgesteld. Dit betekent dat het ovarium als volgt reageerde:

Op de gonadotropen van de hypophysis met de rijping van een graafse follikel en oestrogeenproductie van de theca interna. Vervolgens met een ovulatie, aangezien progesteronproductie is opgetreden in een corpus luteum. Bij een persisterende follikel kunnen wij in het uitstrijkje duidelijk het voortduren van de oestrogeenwerking waarnemen. Een ander voorbeeld is het belangrijke, praktische probleem van het climacterium en de menopauze. De behandeling bestaat veelal uit sedativa en oestrogeen werkzame stoffen of combinatiepreparaten met „alles erin”. Op geleide waarvan medicineren wij eigenlijk? Schmidt en De Waard hebben gevonden, dat een groot deel van de vrouwen in het climacterium en in de menopauze volstrekt geen gebrek aan endogeen oestrogeen heeft, ja zelfs over een overmaat oestrogenen beschikt, zoals bijvoorbeeld bij een persisterende follikel het geval is! Toediening van oestrogeen (bijvoorbeeld het Lynoraltabletje) is dan wetenschappelijk zin-

loos. Het blijkt dan ook dat deze vrouwen, die vaak behoren tot het drukke, emotionele type, uitstekend met „coachen” en sedativa goed en beter gefundeerd geholpen zijn.

Weer een ander praktisch voorbeeld is de abortus. Een patiënte heeft vroeger een abortus gehad en verliest ditmaal na ruim een week „over tijd” te zijn, wat bloed per vaginam. Wat is er aan de hand? Een variatie van een normale menses, een abortus imminens? En als het vloeien na enkele dagen ophoudt moeten wij bovendien nog denken aan een „missed abortion” en een beginnend climacterium. Wat doen wij in dergelijke gevallen en waarom, waarop berust onze therapie? Het vaginale uitstrijkje kan ons een indruk verschaffen omtrent de functie van het corpus luteum, welke in de premenstruële fase, in een beginnende zwangerschap, en in het climacterium verschillend is, en die vooral contrasteert met de (missed)abortion. Vooral differentiatie tussen een behouden zwangerschap en missed abortion is praktisch van groot belang, omdat de beslissing over de lichamelijke activiteit en al of niet toediening van progestativa (als een tekort tenminste is aangetoond) hiervan afhankelijk zijn.

In dit beknopte overzicht is het helaas onmogelijk aan het bijzonder boeiende werk op het terrein van de vrouwelijke geslachtshormonen recht te doen wedervaren. Een lijstje met de belangrijkste indicaties voor de huisarts voor het maken van een vaginaal uitstrijkje is in een tabel aan het slot van dit artikel opgenomen. Belangstellenden verwijs ik naar het werk van J. C. de Neef, *Clinical endocrine cytology*.^{*} Van het praktisch standpunt van de huisarts gezien is naar mijn ervaring bij verschillende stoornissen het vaginale uitstrijkje (hormonale diagnostiek) een welkom en noodzakelijk hulpmiddel. Het is alleen de vraag waar men zich van dit hulpmiddel kan voorzien.

* * *

III *De fluor-diagnostiek*. De behandeling van de fluor vaginalis vormt een probleem voor de huisarts. Wij hebben allen patiënten met een therapie trotserende, patiënte en arts ontmoedigende, voortdurende fluor albus. Wij localiseren de oorsprong van de fluor in de vagina, de cervix, het endometrium of in de salpinx. Wij geven zogenaamde plurivalente vaginale suppositoria, maar als wij dit op de keper beschouwen, is het voorschrijven van deze middelen zonder voorafgaand onderzoek naar localisatie en verwekker medisch gezien even slecht gefundeerd als het voorschrijven van een hoestdrankje zonder voorafgaand fysisch onderzoek van de borstkas. Immers, wij kunnen specifieke verwekkers van fluor vaginalis opsporen, welke elk een eigen specifieke therapie vereisen. Microscopisch stelt men de diagnose trichomonas vaginalis gemakkelijk in het verse preparaat, even-

tueel verdund met fysiologische zoutoplossing. Wij moeten zeer voorzichtig en snel werken teneinde deze tere flagellaten met manipuleren niet teveel te beschadigen, opdat zij hun karakteristieke beweeglijkheid en vorm behouden. Schimmels worden, evenals de huidschimmels, in het gepofte KOH-preparaatje opgespoord. Macroscopisch zou men, al naar gelang de fluor een schuimend, specifiek ruikend, dun groen-gelig aspect vertoont, dan wel een meer korrelig, kaasachtig aspect heeft op een donkerrood fluwelig vaginaal-epitheel, een gerichte greep naar de fysiologische zoutoplossing of het flesje KOH kunnen doen. Maar helaas komt dit uiterlijke aspect lang niet altijd overeen met de bevindingen. In vele gevallen blijkt het later noodzakelijk om naar beide specifieke verwekkers te zoeken. Als alternatief van zowel het verse als het KOH-preparaatje heeft men het enkelvoudige, lege artis gefixeerde en gekleurde cytologische preparaat, dat bovendien kan dienen voor de opsporing van cervixcarcinoom. *Gaudefroy* heeft aangetoond dat de trefzekerheid van de trichomonasdiagnose in het cytologische preparaat op zijn minst zo groot is als in het directe preparaat of in de kweek, terwijl wat de schimmels betreft de cytologische preparaten zowel volgens Papanicolaou als met Giemsa gekleurd zulke overduidelijke beelden geven, dat de betrouwbaarheid van de diagnose die van het KOH-preparaat overtreft. De frequentie van het vóórkomen van de trichomonas en van de schimmelsoorten vertoont plaatselijk verschillen. In een grote dermatologische polikliniek in Londen vonden Pumplansky, Sheskin en Mc Kelvie in 1966 bij hun onderzoek naar de oorzaak van pruritus vulvae zelfs 45 procent moniliasis en 37 procent trichomoniasis, tezamen 82 procent van alle patiënten besmet door deze specifieke verwekkers. Een klemmender argument voor het praktische belang van deze diagnostiek is moeilijk denkbaar.

Wat de fluor vaginalis betreft heb ik in mijn praktijk (gezien de betrekkelijke waarde van de uitkomsten) nog geen percentages berekend. Beide verwekkers werden regelmatig gevonden.

De indicaties voor de huisarts voor het maken van een vaginaal uitstrijkje kunnen dus worden ondergebracht in drie groepen:

I De vroege diagnostiek van het cervix carcinoom.

- 1 abnormaal vaginaal bloedverlies;
- 2 afwijkingen bij gynaecologisch onderzoek (behalve prolaps en colpitis);
- 3 graviditeit en post-partum-onderzoek;
- 4 geslachtsgemeenschap en partus op jeugdige leeftijd;
- 5 hoge pariteit;
- 6 infecties geslachtsapparaat en slechte geslachtelijke hygiëne;
- 7 bij de controle van vrouwen, die orale contra-ceptiva gebruiken.

* Harper en Row, New York, 1965.

II Hormonale cytodiagnostiek.

- 1 vormen van amenorrhoea: primaire amenorrhoea, tijdstip menarche, secundaire amenorrhoea, psychogene amenorrhoea, graviditeit, persisterende follikel.
- 2 het abortusprobleem: abortus imminens, niet te stuiten abortus, recidiverende abortus, „missed abortion”.
- 3 dosering en duur toediening gestagenen tijdens de zwangerschap, partus praematurus.
- 4 climacterium (onregelmatig vaginaal bloedverlies!) het menopauze probleem: is er endogeen oestrogeen?
- 5 Kinderloosheid: primaire en secundaire sterilitet; is er ovulatie?; tijdstip ovulatie, functie corpus luteum, cervicitis/intracervicaal carcinoom.

III Fluor vaginalis-diagnostiek.

- 1 trichomonas vaginalis: vers, eventueel met fysiologische zoutoplossing, Harris-Shorr-kleuring.
- 2 candida albicans en candida krusei: Harris-Shorr-kleuring, Giemsa-kleuring, vers met KOH-oplossing, eventueel fasencontrast.

Welke indicaties werden in de eigen huisartspraktijk primair gesteld? Voor 316 uitstrijkjes, gemaakt van 213 vrouwen in de jaren 1964 tot 1967 in een praktijk van tweeduizend zielen waren het de volgende, gerangschikt naar de leeftijd der onderzochte vrouwen (figuur 3).

Het grote aantal onderzochte vrouwen beneden 35 jaar valt op vooral gezien tegen de achtergrond van de sterftecijfers van de leeftijdsklassen boven 35 jaar.

Het statistisch te verwachten cervixcarcinoom werd in de eigen praktijk in deze periode niet aangetoond. (Wel werden in een bijzonder klein aantal

longspuuta twee tevoren nog niet bekende longtumoren opgespoord: een adenocarcinoom en een plaveiselcelcarcinoom.)

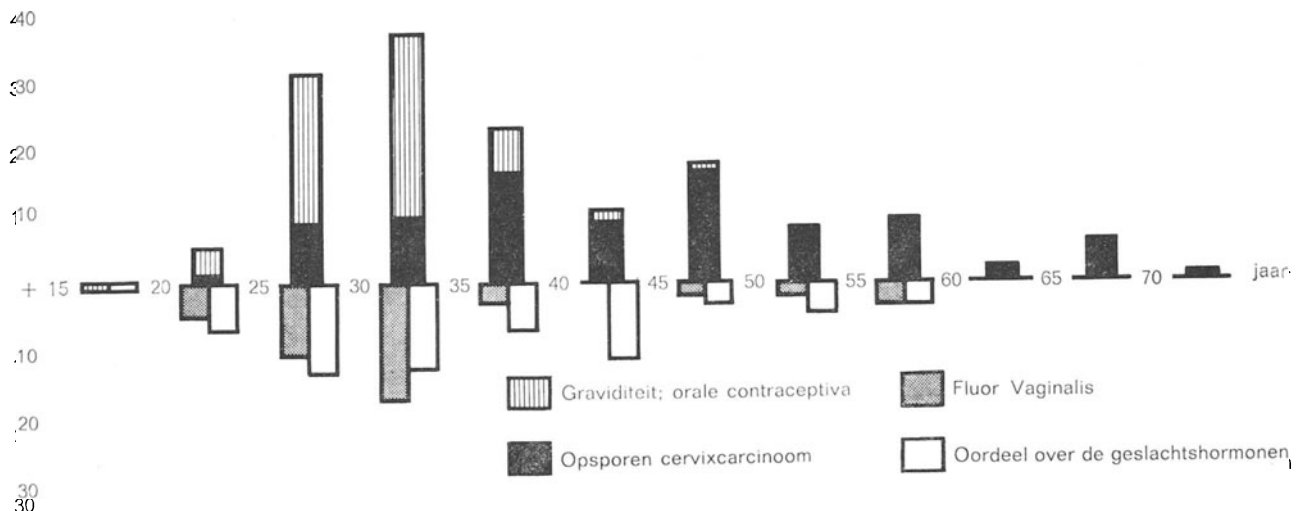
De voor de huisarts zo belangrijke gegevens betreffende de hormonale situatie en de specifieke fluor albus blijken naast de kankerdetectie een grote plaats in te nemen: respectievelijk 34 procent en 19 procent, tezamen 53 procent van de uitstrijkjes werd in de eerste plaats met het oog hierop gemaakt. De uitkomsten hiervan hadden directe therapeutische consequenties.

Alle preparaatjes werden tevens op het vóórkomen van maligne degeneratie nagezien, zodat iedere vrouw, bij wie om welke reden dan ook een speculumonderzoek nodig was, cytologisch werd onderzocht.

Het op deze wijze all-round hanteren van de gynaecocytdiagnostiek bracht met zich, dat niet alleen op de vraagstellingen antwoord kon worden gegeven, maar ook dat aan alle prioriteitsgroepen (te weten de minimumindicaties volgens Engel, de „bedreigde groep” en de gravidae) de bescherming van het onderzoek naar het cervixcarcinoom is te beurt gevallen. Ofschoon er ten aanzien van de opsporing van het cervixcarcinoom geen massa-onderzoek heeft plaats gevonden, mag er van een verantwoorde selectie worden gesproken. De uitkomsten van het fluoronderzoek en vooral van de „hormonale beoordelingen” zijn voor mij zó belangrijk gebleken, dat deze benadering naar mijn mening ook terwille van het gaande houden van het kankeronderzoek navolging verdient.

Het laatste jaar blijken er 120 uitstrijkjes te zijn gemaakt en nagezien. Dit aantal verschilt weinig van de in Engeland berekende getallen voor de huisartspraktijk en kon door mij in ruim één avond in de week worden gekleurd en beoordeeld. Het komt mij voor dat wij in een Nederlandse opzet voor het aandeel van de huisartsen bij de bespro-

Figuur 3. Aantallen in de jaren 1964 tot 1967 gemaakte vaginale uitstrijkjes in een huisartspraktijk van tweeduizend zielen, gerangschikt naar leeftijd van de onderzochte vrouwen en naar indicatie.



ken indicatiestellingen, van een dergelijk aantal uitstrijkjes kunnen uitgaan.

Indien in de huisartspraktijk een speculumonderzoek nodig is, kan aan het nut van tevens een vaginaal uitstrijkje niet meer worden getwijfeld.

Summary. The value of vaginal smears in general practice. Cytological examination of vaginal smears supplies information on the nature and pathogens of vaginal discharge and the action of sex hormones on the vaginal epithelium, and may disclose malignant degeneration of the cervical epithelium in an early stage.

– For the general practitioner who obtains vaginal smears but does not personally examine them, the value of focused therapy in the case of vaginal discharge and in various abnormalities of the pattern of sex hormones is obvious; and this value determines the indications for obtaining vaginal smears.

– A brief discussion of the development of cervical carcinomas (including carcinomas in the *in situ* stage) is followed by a description of the groups of women who are particularly vulnerable in this respect. With reference to these vulnerable groups it is demonstrated that – so far as they are prepared to seek medical advice – these women come to see the family doctor also if no general surveys are made; a reasonable degree of selection is thus ensured.

– Personal observations show that information about the sex hormones was primarily requested in 34 per cent of cases, while information on the nature of leucorrhoea was requested in 19 per cent. In these 53 per cent of cases the cytological results had immediate therapeutic consequences; in all cases, however, the cytological examination was si-

multaneously subservient to the detection of cervical carcinoma.

Breslow, L. en J. R. Hochstim (1964) Publ. Hlth Rep. (Wash) 79, 107.

Bryans, F. F., D. A. Boyes en H. K. Fidler (1964) Amer. J. Obstst. Gyn. 88, 898.

Champion, A. F. (1967) Roy. J. Coll. gen. Practit. 13, 205.
Christopherson, W. M. en J. E. Parker (1965) New. Engl. J. Med. 64, 365.

Day, E. (1964) N.Y. St. J. Med. 64, 365.

Engel, F. De plaats van de vaginale cytologie bij de diagnostiek van maligne tumoren van de vrouwelijke geslachtsorganen. Academisch proefschrift, Utrecht, 1965.

Gaudefroy, M. (1967) Arch. Anat. path. hors série volume 15, Opg. 45.

Graham, J. B., L. S. J. de Sotto en F. P. Paloueck (1962) Carcinoma of the cervix. Saunders, Philadelphia/London, 1962.

Leading article (1965) Lancet I, 690.

MacGregor, J. E. A study of clinically detected cervical cancers in the city of Aberdeen 1944-1963. International congress of exfoliative cytology. Paris, 1965.

Papanicolaou, G. N. en H. F. Traut. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. The Commonwealth Fund, New York, 1943.

Schmidt, A. L. C. en A. P. L. Christiaans (1964) Acta endocr. (Kbh.) 46, 412.

Waard, F. de en A. G. Oetlé (1965) Cancer (Philad.) 18, 450.

Waard, F. de en H. K. Muller (1966) huisarts en wetenschap 9, 307.

Wakefield, J. en L. Baric. (1965) Brit. J. prev. soc. Med. 19, 151.

REFERATEN

VERZORGD DOOR DE STUDIEGROEP ARTIKELENDOCUMENTATIE

66-66. Clinical evaluation of oral longacting isoprenaline in treatment of heart-block. *El-Nahas, M. M. en A. M. Johnson (1966) Brit. med. J. II, 735-737.*

De beste behandeling van het totale hartblock, gepaard met aanvallen van Adam-Stokes, veroorzaakt door asystolie of te langzaam kamerritme, is het inbouwen van een pacemaker. De bezwaren van de pacemaker zijn onder meer draadbreek, waardoor heroperatie noodzakelijk wordt. Het loont daarom alleszins de moeite vooreerst een poging te doen medicamenteus verbetering te bereiken.

Van de vele middelen die daarvoor in gebruik zijn, blijkt isoprenaline hydrochloride het meest belovend. Isoprenaline prikkelt de bovenste idioventriculaire (atrio-ventriculaire) pacemaker of knoop. Het veroorzaakt minder dan adrenaline, ectopische slagen. Isoprenaline vergroot het slagvolume van het hart en verlaagt de vasculaire weerstand. Door deze tegengesteld gerichte werkingen wordt de arteriële bloeddruk nauwelijks beïnvloed. De vergroting van het slagvolume komt door versnelling van de hartslag, zowel als door vergroting van de kracht van het myocard. Intraveneuze injectie van 0,02 mg isoprenaline verhoogt het slagvolume slechts voor de duur van enkele minuten; het effect van een subcutane injectie duurt enkele uren; sublinguale toediening werkt na 15 tot 30 minuten en duurt 45 tot 120 minuten.

De schrijvers experimenteerden met een langwerkend isoprenalinepreparaat (Saventrine). De werking berust op een langzaam uiteenvallen van de pillen, die van een speciale bescherm laag zijn voorzien. Elke pil bevat 30 mg isoprenaline hydrochloride. Het uiteenvallen van de pillen in het maagdarmsstelsel is onafhankelijk van de zuurgraad,

de maagdarmbewegingen en de samenstelling der darmenzymen. De werkingsduur van een pil is ongeveer acht uur. Men moet vaak hoog doseren, tot 360 à 540 mg per dag. Bovendien is de benodigde dosis voor iedere patiënt dagelijks wisselend.

Het middel kan op vier manieren heilzaam werken: Het sinusritme kan worden hersteld; bij patiënten met twee idioventriculaire pacemakers kan de snelste worden gestimuleerd en de langzaamste onderdrukt; de idioventriculaire pacemaker wordt niet vervangen door een snellere maar zijn tempo wordt vlugger; er is geen duidelijk effect op het ventrikeltempo, dat echter stabiel blijft, terwijl er geen asystolie optreedt.

Isoprenaline werkt op de sinusknop sterker stimulerend dan op de atrioventriculaire knoop; bij personen met een normale hartwerking verwekt het daarom tachycardie. Heeft men grote doses nodig om een ventriculaire ritme voldoende te versnellen en wordt tijdens de behandeling het sinus-ritme plotseling hersteld, dan ondervinden deze patiënten vaak zeer veel hinder van de dan ontstane tachycardie, wat tot staken van de isoprenaline-medicatie kan leiden. Het minste succes heeft men daarom bij die patiënten bij wie het hartblock onstabiel is. Het is duidelijk dat men isoprenaline zeker niet moet geven in die gevallen waarin de Adam Stokes-aanvallen niet worden veroorzaakt door asystolie, respectievelijk te langzaam ritme, maar juist door ventrikeltachycardie of -fibrillatie.

De schrijvers deden hun onderzoeken bij 26 patiënten aan wie later nog tien werden toegevoegd. In sommige gevallen gelukte het met Saventrine, nadat het atrioventriculaire block jaren bestond, het sinusritme soms blij-