

dem Satz ausdrückte, der Mensch schicke sich an, sich durch seine eigenen Produkte liquidieren lassen. Der Autor denkt nicht nur an die Unterwerfung onder Maschine und Technik, sondern auch onder die Organisations- en Massamedia. Auf Grund der Sonderstellung des praktischen Arztes — nicht so sehr des Spezialisten — ist sicher eine seiner Hauptaufgaben für die Zukunft die Förderung der so weitgehend ungelebten und verdrängten, der echt menschlichen (personalen) Seite, beziehungsweise Mitte des Patienten. Das kann gar nicht anders vollzogen werden, als dass der Hausarzt über den einzelnen Patienten hinaus denkt und sieht, dass er nicht in Minderwertigkeitsgefühlen verharret, er habe geringere Aufgaben als der Facharzt oder die Klinik, wenn er sich über die naturwissenschaftliche Ausbildung hinaus um die Gesamtsituation der Gemeinschaften, der Gesellschaft und Kultur bemüht, in welcher er tätig ist. Wenn in einem ersten Schritt, zum Beispiel in Holland, praktische Ärzte an den Universitäten Studenten das lehren, was sie einmal in einer freien Praxis zu sehen bekommen werden, dann ist der notwendige weitere Schritt der, dass dieses Unterrichtsgebiet die soziale und kulturelle Weite erreicht, nach der sich nicht nur einzelne Studierende, sondern auch Politiker, Parteien, öffentliche Institutionen, Versicherungen und Universitäten richten. Die angegebenen Zahlen für das Hauptkontingent heutiger Patienten unserer niedergelassenen praktischen Ärzte sind so erdrückend, dass weder eine naturwissenschaftliche Medizin noch irgendeine bisherige psychotherapeutische Methodik adäquat für die Erfassung, Behandlung oder Beseitigung sind. Wir stehen vielmehr vor der Notwendigkeit der Entwicklung einer eigenen

„sozialen Therapie“, in welcher unsere praktischen Ärzte die Öffentlichkeit und ihre Institutionen lehren und behandeln. Das kann ihnen kein anderer abnehmen, kein Facharzt, kein Psychotherapeut für spezifische Neurosen, auch kein Verwaltungsbeamter oder Jurist. Der in Holland vollzogene Zusammenschluss weiterer Kreise praktischer Ärzte zu ständigen Arbeitsgemeinschaften und einer eigenen grossen Vereinigung hat ebenso wie die Durchführung der Boerhaave-Kurse eine viel weitere Bedeutung als etwa die einer laufenden Fortbildung. Es handelt sich um Regulatoren und Förderer der sozialen und psychologischen Gesamtsituation der Ärzte und ihrer Patienten, von denen wir in Deutschland nur lernen können, denen wir jedenfalls vorläufig nichts an die Seite zu stellen haben.

In dem Augenblick, in welchem der praktische Arzt aus seiner Latenz heraustritt, sich in seiner Sonderstellung erkennt, annimmt und öffentlich neu konstituiert, kann er sich nicht allein blind und unbewusst den Massamedia und kollektiven Einstellungen überlassen, sich von ihnen „liquidieren“ lassen. Ebenso falsch wäre ein entgegengesetztes Protestieren und Gegenankämpfen. Im Bewusstsein der Zugehörigkeit zum Zeitgeist und seinen Institutionen wird sich ein Partnerverhältnis entwickeln, in welchem der Arzt aus der von den Soziologen markierten Rolle des latenten „Angestellten“ und „Funktionärs“, also des Unter- und Eingeordneten, in seine natürliche Führungsrolle wieder voll und ganz — wenn auch sicher mit teilweise neuen Nuancen — zurückkehrt. Andernfalls würden in Bälde Versicherungsinstitute, Beamte und Patienten uns Ärzten wirklich vorschreiben, was gesund und krank ist und wie wir zu behandeln haben.

Erfelijke factoren bij aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel

DOOR DR B. J. M. AULBERS, HUISARTS TE DELFT

Een discussie op het jongste N.H.G.-congres over de vraag, of erfelijke factoren een rol spelen bij het ontstaan van spina bifida, was voor mij aanleiding deze kwestie aan de hand van de literatuur na te gaan.

In een overzicht over aangeboren afwijkingen van de wervelkolom vermeldt *Verbiest* het feit, dat abnormale spleten in de wervelbogen meestal gepaard gaan met afwijkingen van het neurale weefsel. Deze aangeboren spleten (spina bifida) kunnen op elke hoogte in het wervelkanaal voorkomen, doch veruit de meeste afwijkingen vindt men in het lumbosacrale gebied.

Bij een spina bifida kan men de volgende afwijkingen van het ruggemerg aantreffen:

1 meningocèle, waarbij een zakvormige uitstul-

ping van de meningen naar buiten voorkomt, die al of niet met huid is bedekt;

2 meningomyelocèle, waarbij het ruggemerg zelf ook meedoet aan de uitstulping;

3 myeloschisis, waarbij delen van de medullaire plaat of wallen aan de oppervlakte van de huid of de meningocèle liggen;

4 totale rhachischisis posterior, die meestal met andere ernstige misvormingen van het centrale zenuwstelsel gepaard gaat en snel dodelijk is.

Naast deze vormen van spina bifida aperta, die zich bij de geboorte duidelijk manifesteren, vindt men ook een spina bifida occulta, waarbij alleen de wervelbogen gespleten zijn zonder uitstulping van

de inhoud van het ruggemergskanaal. De spina bifida occulta wordt vaak bij toeval ontdekt, meestal door röntgenonderzoek van de wervelkolom. De afwijking veroorzaakt weinig of geen klachten, ofschoon men gaarne de congenitale afwijking schuldig stelt voor rugklachten in het latere leven. De frequentie van spina bifida occulta wordt door Mijsberg geschat op 12 procent. Daarentegen is de frequentie van spina bifida aperta, die wel ernstige verschijnselen kort na de geboorte veroorzaakt, ongeveer 1 : 400 tot 1 : 1000.

Van de andere belangrijke misvormingen van het centrale zenuwstelsel zijn hydrocefalie en anencefalie te vermelden. Anencefalen worden meestal doodgeboren of overlijden kort na de geboorte. Hydrocefalie kan aangeboren zijn, maar zich ook bij het groeiende kind openbaren. De oorzaak van het later ontstaan is meestal een belemmering van de liquorcirculatie, al of niet door congenitale oorzaken.

Murphy vermeldt op een totaal van bijna 174.000 geboorten in Philadelphia 0,85 procent overleden of doodgeboren kinderen door congenitale afwijkingen. Hiervan vertoende 60 procent of 0,51 procent van het totaal misvormingen van het centrale zenuwstelsel. Ook *Record* en *McKeown* (1949, 1950) vermelden een vrijwel gelijk percentage congenitale misvormingen van het centrale zenuwstelsel, namelijk 0,59 procent of 930 kinderen op ruim 158.000 geboorten in Birmingham. Van deze 930 kinderen had 42 procent spina bifida, 39 procent anencefalie, 16 procent hydrocefalie en 3 procent andere afwijkingen. Volgens *Böök* en *Rayner* zou anencefalie in ongeveer 0,064 procent van het aantal geboorten in Zweden voorkomen.

Anencefalie en hydrocefalie komen vaker gecombineerd voor met spina bifida dan men op grond van het toeval zou verwachten. *Record* en *McKeown* vermelden bij hun onderzoek 34 combinaties van anencefalie met spina bifida en 129 combinaties van hydrocefalie met spina bifida.

Over het voorkomen van de drie genoemde afwijkingen in Nederland als geheel kan men slechts afgaan op de cijfers over de mortaliteit door aangeboren misvormingen. Het Centraal Bureau voor de Statistiek geeft over het tijdvak 1950 tot 1961 een totale sterfte per jaar van 1000-1150 zuigelingen aan aangeboren misvormingen, dit betekent 4 tot 5 zuigelingen per duizend levendgeborenen. Hiervan sterven ruim tweehonderd per jaar aan spina bifida en ruim honderd per jaar aan hydrocefalie (als primaire oorzaak opgegeven). De verhouding van jongens en meisjes was bij spina bifida 3 : 5.

Het opgegeven aantal doodgeboorten in Nederland bedraagt in deze periode ongeveer 400 tot 500 per jaar. Gemiddeld 215 (47 procent) van de doodgeboorten per jaar wordt veroorzaakt door anencefalie, ruim 100 (22 procent) door hydrocefalie en ruim 30 (7 procent) door spina bifida. De verhouding van doodgeboren jongens en meisjes is voor

anencefalie ongeveer 2 : 5, voor spina bifida ongeveer 3 : 4, terwijl bij hydrocefalie geen noemenswaardig verschil tussen de seksen wordt waargenomen.

Opmerkelijk is dat anencefalie vooral voorkomt in Drente en de aangrenzende gebieden van Groningen, Friesland en Overijsel, voorts ook in Noord-Brabant, terwijl deze afwijking opvallend weinig voorkomt in Zeeland, langs en tussen de grote rivieren, Utrecht en de kop van Noord-Holland. *Polman* vond bij een gericht onderzoek in Groningen en Drente 183 gezinnen, waarin één of meer kinderen met spina bifida, hydrocefalie of anencefalie waren geboren. Het viel hem op, dat dergelijke kinderen soms meermalen in een familie voorkwamen. Zo vond hij bij 20 procent van de broers en zusters van een anencefaal één van de drie genoemde misvormingen. Verscheidene onderzochte gezinnen bleken onderling verwant te zijn, terwijl bij 39 gezinnen bloedverwantschap van de ouders kon worden aangetoond. Op grond van deze feiten concludeert *Polman* voorzichtig, dat er een sterke aanwijzing bestaat voor het aannemen van een erfelijke dispositie als oorzakelijk moment bij het ontstaan van de genoemde afwijkingen. Voordat men echter de genetische factoren alleen kan aanwijzen als oorzaken van de genoemde afwijkingen, dient men zich af te vragen of exogene momenten invloed op het ontstaan ervan kunnen hebben.

Polman heeft bij zijn onderzoek geen uitwendige oorzaken, als ziekten, intoxicaties, bestralingen of deficiënte voeding in de zwangerschap of geboortetraumata kunnen aanwijzen. Volgens *Coffey* en *Jessop* zou anencefalie wel meer voorkomen bij moeders, die minder goede voeding of ziekten hadden gehad in de eerste drie maanden van de zwangerschap, doch een invloed van hyperemesis gravidarum konden zij niet aantonen.

Volgens sommige onderzoekers is de leeftijd van de moeder van invloed op het ontstaan van de genoemde afwijkingen: spina bifida en anencefalie zouden meer voorkomen bij eerstgeborenen en spina bifida ook nog na het zesde kind in grote gezinnen, doch anderen zijn het hiermede niet eens.

Wat de verdeling van de afwijkingen over de geslachten betreft, vonden zowel *Polman* als *Penrose* geen opmerkelijke verschillen in aantal jongens en meisjes met spina bifida, doch wel werden opvallend meer meisjes met anencefalie geboren dan jongens. Dit gevoegd bij het opmerkelijk aantal miskramen in de gezinnen met kinderen, die misvormingen van het centrale zenuwstelsel vertonen, verklaart *Penrose* aldus: Bij anencefalie althans is de kans op een geboorte à terme groter bij vruchten van het vrouwelijk geslacht, terwijl die van het mannelijk geslacht waarschijnlijk vroegtijdig te gronde gaan, zodat een abortus het resultaat is.

Men kan het met de onderzoekers eens zijn, dat de erfelijkheid een overwegende rol speelt bij het ontstaan van spina bifida, anencefalie en hydrocefalie, en dat het patroon duidelijk een recessief karakter draagt. Men neemt ook aan, dat de drie ge-

noemde afwijkingen eenzelfde genetische oorsprong hebben. De misvormingen zouden verschillende uitingen van eenzelfde genetische grondslag zijn.

Het opmerkelijk verschil in vóórkomen van anencefalie, de voornaamste oorzaak van doodgeboorte door aangeboren misvorming, in de verschillende gebieden van Nederland, waar men een grote frequentie vooral in de noordelijke provincies aantreft tegenover een lage frequentie in het gebied van de grote rivieren en Zeeland, is misschien hierdoor te verklaren, dat de genetische grondslag vooral in bepaalde gebieden met een min of meer gesloten bevolkingsgroep meer „circuleert” dan in andere gebieden. In Drente is de sterfte ook door andere aangeboren misvormingen, met name voor die van het centrale zenuwstelsel, veel hoger dan bijvoorbeeld in Zeeland.

Wat de broers en zusters van de abnormale kinderen betreft, vonden Record en McKeown in bijna 750 gezinnen bij 1,89 procent van hen ook aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel. In een controlegroep van een even groot aantal gezinnen met normale probandi vonden zij 0,29 procent aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel. Het eerstgenoemde percentage is 6,5 maal zo hoog. Polman vond ongeveer 20 procent misvormingen van het centrale zenuwstelsel onder de broers en zusters van anencefalen. Het veel hogere percentage moet worden toegeschreven aan het feit, dat Polman zijn onderzoek verrichtte bij een geselecteerde groep families.

Wanneer men aanneemt dat de drie genoemde afwijkingen door een enkelvoudig recessief gen worden overgedragen, kan men verwachten, dat de kans op een abnormaal kind na de geboorte van een kind met spina bifida, anencefalie of hydrocefalie, 25 procent bedraagt. Bij de geboorte van zulk een kind worden de ouders herkend als fenotypisch normale heterozygoten voor het abnormale allel en dan is de kans op een abnormale homozygoot bij elke volgende geboorte weer 1 op 4.

De drie genoemde afwijkingen zijn defecten, die zeer vroeg in het embryonale leven ontstaan en het is te verwachten, dat deze ernstige misvormingen vaak tot een vroegtijdig afsterven van de vrucht leiden. Inderdaad vinden verscheidene onderzoekers een opmerkelijk groot aantal miskramen bij deze gezinnen. Zo vonden Böök en Rayner in 42 Zweedse families met anencefale probandi onder de broers en zusters 86 normale levend geboren, 1 doodgeborene, 1 kind met spina bifida en 22 spontane abortus, terwijl het normale aantal miskramen ongeveer 1 op 13 zwangerschappen bedraagt. Ofschon men over weinig inlichtingen beschikt omtrent het al of niet misvormd zijn van vroeg afgestorven embryo's, kan men veronderstellen, dat de hoge frequentie van abortus bij deze gezinnen althans ten dele is toe te schrijven aan ernstige misvormingen.

Voor de huisarts is het van belang te weten hoe groot de kans is op een tweede kind met spina bifi-

da, anencefalie of hydrocefalie. Met deze vraag zal hij ongetwijfeld worden geconfronteerd na de geboorte van zulk een misvormd kind. De kans op een van de genoemde afwijkingen is in de populatie ongeveer 0,45 procent, maar Reed berekende uit de cijfers van verschillende onderzoekers, dat de kans op een tweede kind met de genoemde afwijkingen ongeveer 3,4 procent is, dit is dus bijna zesmaal zo hoog. De kans dat de volgende conceptie in een miskraam of een abnormaal kind zal eindigen, is nog veel hoger en bedraagt volgens Böök en Rayner ongeveer 20 procent. Dit percentage, zo weinig verschillend van de theoretische verwachting van 25 procent abnormale homozygoten bij enkelvoudige recessiviteit, wijst sterk in de richting van deze wijze van overerving. Of echter alle gevallen van spina bifida, anencefalie en hydrocefalie uitsluitend aan erfelijke factoren zijn te wijten, is te betwijfelen. Verbiest wijst er met name op, dat soms door exogene oorzaken congenitale misvormingen kunnen ontstaan, die anatomisch geheel kunnen lijken op misvormingen door genetische (endogene) oorzaken. Dit noemt men fenocopieën. Anamnese en vooral familie-anamnese kunnen vaak aanwijzingen omtrent de oorzaak geven, maar wanneer deze noch op erfelijke noch op exogene factoren wijzen, blijft de werkelijke oorzaak in een bepaald geval meestal dubieus.

In het algemeen kan men echter stellen dat verreweg de meeste gevallen van spina bifida, anencefalie en hydrocefalie op erfelijke grondslag berusten. De huisarts kan de ouders, die zulk een kind hebben voortgebracht, er opmerkzaam op maken, dat zij een grotere kans hebben op een mislukte zwangerschap (in de orde van grootte van 20 procent), maar dat de kans op een levend geboren, abnormaal kind veel lager is (ongeveer 3-5 procent). Gezien de grote problemen, die zich vooral voordoen in de gezinnen met kinderen met spina bifida aperta, die in leven blijven, kan dit voor de huisarts en voor de ouders een belangrijke kwestie zijn.

Samenvatting. Er wordt een overzicht gegeven van het vóórkomen en de frekwentie van drie congenitale afwijkingen van het centrale zenuwstelsel, namelijk spina bifida, hydrocefalie en anencefalie. Het is waarschijnlijk dat erfelijke factoren in de meeste gevallen een overwegende invloed hebben op het ontstaan van de genoemde anomalieën. Deze erfelijke factoren zouden volgens de mening van verscheidene auteurs eenzelfde oorsprong hebben.

Uit de literatuur wordt een schatting vermeld van de kans dat een volgend kind uit een gezin, waarin reeds een kind is geboren met een van de genoemde afwijkingen, ook een aangeboren anomalie van het centrale zenuwstelsel vertoont. Deze vraag kan aan een huisarts worden gesteld na de geboorte van een abnormaal kind.

Summary. Hereditary factors in congenital anomalies of the central nervous system. A review is presented of the incidence and frequency of three congenital anomalies of the central nervous system, viz: spina bifida, hydrocephalus and anencephalia. It is probable that, in the majority of cases, hereditary factors exert a decisive influence on the pathogenesis of these anomalies. Several authors agree that these hereditary factors have a common origin. Mention is made

of an estimate, in the literature, of the risk that a subsequent child in a family which already has one child with one of the abovementioned anomalies, also shows a congenital anomaly of the central nervous system. This is a question which may be put to the family doctor after the birth of an abnormal child.

- Böök, J. A. en S. Rayner (1950) Amer. J. hum. Genet. 2, 61.
 Centraal Bureau voor de Statistiek (1963) Mortaliteit door aangeboren misvormingen 1950-1961.
 Coffey, V. P. en W. J. E. Jessop (1957) Brit. J. prev. soc. Med 11, 174.
 Murphy, D. P. (1947) Congenital malformations. J. B. Lippincott Company, Philadelphia.
 Penrose, L. S. (1946) Ann. Eugenics 13, 73.
 Polman, A. (1949) Genetica 25, 29.

- Record, R. G. en T. McKeown (1949) Brit. J. soc. Med. 3, 183.
 Idem (1950) Brit. J. soc. Med. 4, 26 en 217.
 Reed, S. C. (1955) Counseling in medical genetics. W. B. Saunders Company, Philadelphia en Londen.
 Verbiest, H. (1961) Ned. T. Geneesk. 105, 532.

Naschrift. Honnebier vermeldt de geboorte van een tweeling waarvan de een normaal en de andere een anencefaal is. De eenigheid van de twee meisjes wordt zeer aannemelijk gemaakt door uitgebreid onderzoek van verschillende bloedgroepen. Het verschijnsel zou verklaard kunnen worden door aan te nemen, dat in een van beide vruchten een somatische mutatie heeft plaats gevonden na de splitsing van de zygote, maar vóór de aanleg van het centrale zenuwstelsel.

Honnebier W. J. (1964) Ned. T. Geneesk. 108, 1170.

Reumatische gewrichtsaandoeningen in de praktijk; serologisch onderzoek*

DOOR W. HIJMANS

De voornaamste serologische proeven, die van nut kunnen zijn voor de diagnostiek in de reumatologie zijn in *tabel I* bijeengebracht. Allereerst zullen hier in het kort de principes worden besproken, die de basis vormen voor deze verschillende onderzoeken.

De aanwezigheid van antistreptolysine in het bloed berust op het feit dat streptokokken stoffen kunnen produceren die erythrocyten tot oplossing brengen. Deze door streptokokken geproduceerde hemolysinen worden streptolysinen genoemd. Dit lysine is op zichzelf weer antigeen, dat wil zeggen dat het aanleiding geeft tot antistoffen, de antistreptolysinen (AST).

De proef volgens Waaler-Rose en de latexproef zijn agglutinatieproeven, waarbij een serumfactor die frequent voorkomt bij reumatoïde arthritis (R.A.-factor) met gammaglobuline beladen partikels doet agglutineren. Bij de Waaler-Rose-proef zijn deze partikels erythrocyten, afkomstig van mens of schape en het gammaglobuline is meestal de zogenaamde amboceptor, dat wil zeggen bij het konijn opgewekt antilichaam tegen menselijke of schapeerythrocyten.

* Huisartsencursus Reumatische gewrichtsaandoeningen in de praktijk. Boerhaave-cursus, oktober 1962.

Bij de latexproef wordt menselijk gammaglobuline toegevoegd aan latexpartikeltjes, die deze eiwitten absorberen.

De L.E.-cel is het resultaat van fagocytose van een celkern, nadat deze het celkernantilichaam (de L.E.-factor), heeft opgenomen.

De Coombs consumptietest is een serologische reactie op de aanwezigheid van de L.E.-factor; de A.N.F. (antinucleaire factorenproef) toont behalve de L.E.-factor ook andere tegen celkernmateriaal gerichte antilichamen aan.

De betekenis voor de diagnostiek. A Een sterk verhoogde of oplopende antistreptolysinentiter, eventueel gevolgd door een daling, kan bewijzend worden geacht voor een voorafgaande infectie met groep A streptokokken. Ongeveer 80 procent van dergelijke infecties geven titerstijgingen. Acut reuma wordt steeds voorafgegaan door een infectie van de bovenste luchtwegen met groep A streptokokken. Men kan dus een AST-stijging verwachten bij ongeveer 80 procent van de gevallen van acut reuma. Maar meer dan 99 procent van door Groep A streptokokken veroorzaakte keelinfecties worden niet gevolgd door acut reuma. Gezien de hoge frequentie van streptokokkeninfecties bij kinderen dient

Tabel 1. Voornaamste serologische proeven

Proef	Reactie op	Diagnostische waarde bij
A AST (antistreptolysinen titer)	Streptokokkeninfectie	Acut reuma
B Waaler-Rose-test Latex-test	Anti γ -globuline Anti γ -globuline	Reumatoïde arthritis Reumatoïde arthritis
C L.E.-cel Coombs consumptietest ANF (antinucleaire factorenproef)	Antikern factor Antikern factor Antikern factor	Lupus erythematodes Lupus erythematodes Lupus erythematodes