

# huisarts en wetenschap



MAANDBLAD

VAN HET NEDERLANDS HUISARTSEN GENOOTSCHAP

## *Epidemiologische aspecten van aangeboren misvormingen (1)\**

DOOR DR. MEINDERT J. W. DE GROOT\*\*

*Inleiding.* Na de laatste wereldoorlog is het probleem der aangeboren misvormingen vooral in de Angelsaksische landen sterk in de belangstelling der epidemiologen komen te staan. Aan deze ontwikkeling zijn drie gebeurtenissen stellig niet vreemd geweest, deels door de beroering welke zij ook buiten de medische wereld hebben teweeggebracht, deels door het feit dat zij een tip hebben opgelicht van de sluier, waarin het vraagstuk van de menselijke teratogenese tot voor kort was gehuld.

Wij doelen hier in de eerste plaats op de destijds opzienbarende vondst van de Australische oogarts *Gregg*, die in 1941 mededeling deed van zijn ontdekking dat bepaalde bij de vrucht gevonden misvormingen moeten worden toegeschreven aan een in de vroege zwangerschapsmaanden door de moeder opgelopen rubeola-infectie. Een tweede stimulans voor het wetenschappelijke onderzoek was de hoge frequentie van aangeboren misvormingen onder de kinderen van vrouwen die in 1945 in de zwangerschap geëxponeerd waren geweest aan de stralingswerking van de op Hiroshima afgeworpen atoombom. Een derde impuls is uitgegaan van het ons allen nog vers in het geheugen liggende drama van het thalidomide-gebruik in de zwangerschap.

Kenmerkend voor de hier genoemde gebeurtenissen zijn de daardoor telkens weer gewekte verwachtingen, dat nu eindelijk de strijd tegen de aangeboren misvormingen met succes zou kunnen worden

aangebonden. Wij artsen dienen ons voor dergelijke emotionele overwaarderingen te hoeden. Het is waar dat er momenteel niet minder dan vierduizend agentia bekend zijn, waarvan in het laboratorium-experiment is aangetoond dat zij bij het kippe-embryo, bij ratten, muizen, konijnen en andere dieren misvormingen van de vrucht kunnen veroorzaken. Voor verreweg de meeste is het echter wel uitgesloten dat zij bij de mens een rol van betekenis spelen. Nu de cijfers beschikbaar zijn gekomen is het duidelijk, dat de kwantitatieve bijdrage van het trias: straling - virusinfectie - chemische noxe, voor zover op dit moment bekend, maar uiterst bescheiden is in verhouding tot de totale omvang van het probleem der aangeboren misvormingen.

Als *McDonald* bijvoorbeeld, op basis van de uitkomsten van een onderzoek van het College of General Practitioners naar de besmettelijkheid van rubeola in het gezin, berekent, dat bij een systematische toediening van gamma-globuline in een bepaalde periode in twintig gevallen het optreden van een ernstige embryopathie had kunnen worden voorkomen, dan is dat een kwantitatief wel bijzonder teleurstellend resultaat als men bedenkt, dat in dezelfde periode in Engeland ongeveer 100 000 kinderen met ernstige congenitale afwijkingen werden geboren.

Op soortgelijke wijze zinkt de frequentie van *Sof-tenon*-misvormingen, in ons land althans, in het niet bij het totale aantal met ernstige misvormingen geboren kinderen. Blijkens de door de Geneeskundige Hoofdinспекtie van de Volksgezondheid gehouden enquête zouden zich in de jaren 1960 tot en met 1962 in Nederland in totaal 25 gevallen van thalido-

\* Het tweede en derde deel (besloten met samenvatting en een literatuurlijst) zullen in de komende afleveringen verschijnen.

\*\* Hoofd Afdeling Gezondheidsstatistiek van het Centraal Bureau voor de Statistiek.

midemismvormingen hebben voorgedaan. In januari 1963 waren negen van deze kinderen overleden. Stelt men daartegenover, dat er in deze drie jaren, alleen al onder de zuigelingen, circa 3 000 sterfgevallen zijn geweest, waarbij een of andere aangeboren misvorming als oorzaak van overlijden was opgegeven, dan is het duidelijk, dat het letale thalidomide-effect de sterftecurve dezer misvormingen nauwelijks kan hebben beïnvloed en dat het met de thans ter beschikking staande statistische informatie nimmer mogelijk zal zijn het verschijnen van een nieuwe teratogene factor met een overeenkomstig effect als dat van thalidomide te onderkennen.

Maar dit alles is niet van essentieel belang. Bij het moeizame speurwerk naar de oorzaken van aangeboren misvormingen is elke nieuwe vondst van betekenis, ongeacht de kwantitatieve consequenties. De werkelijke betekenis van de ontdekking van het teratogene effect van Softenon is dan ook eerder gelegen in het feit, dat de aandacht is gevestigd op het gebruik van farmaca in het algemeen tijdens de zwangerschap, en, in wijder verband, op het potentiële gevaar van de met de dag toenemende stroom van insecticiden, kunstmeststoffen en chemische toevoegingen aan onze dagelijkse voeding. Zo heeft ook de ontdekking van het rubeola-syndroom, naast de beperkte preventiemogelijkheden, de veel verder reikende betekenis gehad, dat de epidemiologen werden geattendeerd op de mogelijkheid van teratogene werkingen van virusziekten.

Ontdekkingen als deze ontleen hun waarde bovendien nog aan iets anders. Zij maken ons opmerkzaam op de tekortkomingen van de huidige statistiek en op onze gebrekkige documentatie. Zij onderstrepen nog eens nadrukkelijk de van de zijde der epidemiologen en gezondheidsstatistici reeds zo vele malen naar voren gebrachte wenselijkheid van een regelmatige, nauwkeurige en volledige registratie van alle gevonden afwijkingen. Aan dit aspect zal nog nader aandacht worden geschonken.

## A. OMVANG EN BETEKENIS.

1 *Gegevens omtrent de morbiditeit der aangeboren misvormingen in Nederland.* Over het vóórkomen van aangeboren misvormingen onder de Nederlandse bevolking — de morbiditeit — zijn wij onvoldoende geïnformeerd. De gegevens die er zijn lenen zich bezwaarlijk voor een inzicht in het totaalbeeld, doordat zij ofwel te fragmentarisch, te incompleet zijn, zoals bijvoorbeeld de resultaten van schoolgeneeskundig onderzoek, ofwel betrekking hebben op geselecteerde categorieën, zoals de in ziekenhuizen opgenomen patiënten.

Over de invloed van de hierbij in het geding zijnde selectiefactoren, zoals de ernst der afwijkingen, de operabiliteit, de beschikbare diagnostische en therapeutische faciliteiten, de aanwezigheid van bepaalde specialisten, bestaat veelal onvoldoende zekerheid om de cijfers te kunnen gebruiken voor

schattingen van de totale morbiditeit onder een omschreven „normale” populatie.

Met selectie van weer andere aard hebben wij te maken bij keuringen voor tewerkstelling. Ook hierbij is het niet wel mogelijk de populatie te definiëren, waarop de steekproef der onderzochten moet worden geacht betrekking te hebben. Bij deze door grotere bedrijfsgeneeskundige diensten, door de Rijksgeneeskundige Dienst en sommige Gemeentelijke Geneeskundige- en Gezondheidsdiensten verzamelde gegevens, gaat het zo goed als altijd om fysiek en psychisch a priori positief geselecteerden, om personen uit een bepaald sociaal milieu, om bepaalde beroepen en bepaalde leeftijdsgroepen. Werkelijk ernstig misvormden en ernstig geestelijk gehandicapten blijven praktisch geheel buiten het schotveld van de keurende geneesheer.

Bij de medische gegevens van levensverzekeringmaatschappijen heeft men iets dergelijks: ook hier een voor generalisering onvoldoend bekende selectie, nog daargelaten het feit, dat de beschikbare gegevens veelal bijzonder summier en defect zijn.

Eveneens positief geselecteerd zijn degenen, die onder een ziekteverzuijstatistiek vallen, met name de tot arbeid capabelen. Bovendien is het verzuimgegeven wel een bijzonder inadequate maatstaf voor de beoordeling van de morbiditeit van sinds de geboorte aanwezige gebreken.

Omgekeerd kunnen de gegevens van bijvoorbeeld scholen voor bijzonder lager onderwijs, van zwakzinnigeninrichtingen, doofstommen- en blindeninstituten, evenals die van gemeentelijke sociale werkplaatsen, ons iets leren omtrent de in vele der bovengenoemde statistieken ontbrekende categorieën van ernstiger gehandicapten. Maar ook van deze negatief geselecteerden is de complexe selectieinvloed moeilijk in maat of getal uit te drukken, zodat men in het ongewisse blijft over hun aandeel in de totale morbiditeit der aangeboren misvormingen.

Als enige statistiek, die de totale populatie omvat en waarbij praktisch niemand door de mazen van het medische onderzoek kan glippen hebben wij de statistiek der keuringsresultaten van de Militair Geneeskundige Dienst tot onze beschikking, zij het dan ook, dat het hier een naar leeftijd zeer beperkte, uitsluitend uit mannen bestaande, populatie betreft.

STAAT 1 *Dienstplichtigen met aangeboren afwijkingen, lichte 1960 \**

Aard keuring	Totaal aantal gekeurde dienstplichtigen	Gekeurden met aangeboren afwijkingen	Percentage gekeurden met aangeboren afwijkingen
Volledig gekeurd .....	84.788	2.368	2,79
Onvolledig gekeurd ....	3.148	658	20,9J
Totaal .....	87.936	3.026	3,44

\* Gegevens bereidwillig verstrekt door afdeling statistiek Inspectie Militair Geneeskundige Dienst.

De term „aangeboren afwijkingen” omvat hier alle congenitale defecten, vermeld onder de code-

nummers 750 - 759 van de Internationale Statistische Classificatie van ziekten, ongevallen en doodsorzaken. (*Manual of the international statistical classification of diseases injuries and causes of death*).

Uit *staat 1* blijkt, dat onder de lichte 1960 bij een van elke 30 gekeurden aangeboren afwijkingen werden gevonden. De percentages voor de daarop volgende lichtingen gaven een overeenkomstig beeld te zien: 3,25 voor 1961, 3,07 voor 1962 en 3,43 voor 1963. Niet in al deze gevallen had de afwijking een zo ernstig karakter, dat afkeuring volgde. In 40 tot 50 procent volgde tijdelijke afkeuring voor een jaar of kon met beperking van diensten worden volstaan.

Aangezien er geen reden is te veronderstellen, dat de frequentie van aangeboren afwijkingen onder de meisjes, die de achttienjarige leeftijd hebben gehaald, veel van die der dienstplichtige jongemannen zal afwijken, geeft de bij keuring gevonden 3 à 3,5 procent onzes inziens een goed beeld van de huidige morbiditeit onder de volwassenen in Nederland.

Blijkens *staat 1* bestaat er een groot verschil in frequentie van aangeboren afwijkingen tussen volledig en onvolledig gekeurden. Dit eist enige toelichting. Onder „onvolledig gekeurden” wordt de groep verstaan, waarvan de ABOHZIS niet in alle onderdelen is vastgesteld (*Hoeflake* en *Schram*). Dit doet zich voor als een of andere zichtbare afwijking zonder meer reden is voor onmiddellijke afkeuring en als de betrokkene door ziekte of gebrek niet ter keuring kan verschijnen, waarbij of afkeuring volgt op gezag van de arts, die een medische verklaring heeft ingezonden, of op gezag van de daartoe aangewezen keuringsarts, die betrokkene ter plaatse heeft onderzocht.

De grote rol, die de aangeboren misvorming speelt bij deze omstandigheden, blijkt wel uit het feit, dat bij een van de vijf onvolledig gekeurden een congenitale afwijking werd vastgesteld en dat de frequentie dezer afwijkingen bij deze groep voor de lichte 1960 het zeventvoudige bedroeg van die der volledig gekeurden.

De betekenis van de keuringsgegevens is voornamelijk gelegen in de volledigheid van deze, naar de aard der gevonden afwijkingen zo nauwkeurig mogelijk gespecificeerde medische statistiek. Hierdoor wordt een betrouwbaar beeld verkregen van de „prevalence” der verschillende vormen van aangeboren misvormingen bij deze dwarsdoorsnede van de Nederlandse bevolking. Doordat de cijfers evenwel betrekking hebben op achttienjarigen, dat wil zeggen op geboortecohorten van enige decennia geleden, geven zij geen informatie over het jaarlijkse accres, de „incidence”, in een recente periode. Hoe waardevol ook voor onze epidemiologische kennis, zij verschaffen ons geen mogelijkheid om de vinger aan de pols te houden met betrekking tot het dagelijks gebeuren in deze sector van de morbiditeit. Voor een snelle, actuele berichtgeving omtrent wijzigingen in frequentie van aangeboren misvormingen moeten andere wegen worden gevonden.

2 *Gegevens omtrent de mortaliteit ten gevolge van aangeboren misvormingen*. Het aantal onderzoeken, waarbij in de „search for causes” gebruik wordt gemaakt van morbiditeitsgegevens, neemt sinds de vijftiger jaren hand over hand toe. In dit verband zijn de, voornamelijk retrospectieve, onderzoeken te noemen, die in Engeland, Schotland, Finland, Australië en Amerika werden verricht over het vraagstuk van een mogelijk teratogene betekenis van influenza en andere virusziekten. Maar het betreft hier slechts incidentele gebruikmaking van morbiditeitsgegevens bij betrekkelijk kleine groepen van zwangeren. Voor meer algemene onderzoeken van een deducerend karakter, waarbij een groot aantal factoren aan een analyse wordt onderworpen, is men wegens het ontbreken van betrouwbare complete registratie-systemen tot dusverre vrijwel overal nog aangewezen op de doodsorzakenstatistieken.

Mortaliteitsgegevens hebben het grote voordeel, dat zij de gehele bevolking omvatten en dat de berichtgeving — in de meeste westerse landen althans — geheel door de arts wordt verzorgd. Daar staat tegenover, dat de statistiek van doodsoorzaken voor het epidemiologische speurwerk onvoldoende of in het geheel geen informatie geeft over de frequentie van minder ernstige afwijkingen. Slechts in gevallen waarin de prognose absoluut infaust is, komt de sterfte kwantitatief overeen met de morbiditeit. Dit is bijvoorbeeld het geval met de anencefalie. Het is dan ook niet toevallig dat deze misvorming, welke bovendien gemakkelijk is te diagnosticeren, telkens weer onderwerp van studie is geweest bij epidemiologische onderzoeken met betrekking tot de verdelingen der aangeboren misvormingen naar plaats en tijd en bij de bestudering van de diverse voor de veelvuldigheid van misvormingen relevant gebleken factoren als beroep van de vader, sociale omstandigheden, pariteit en leeftijd van de moeder. Toch zijn in dit opzicht ook de afwijkingen met een lagere letaliteit van belang, voorzover men er althans op mag rekenen, dat zij in verschillende streken en landen en in verschillende perioden even compleet (of even incompleet) ter kennis van de verwerkende instanties zijn gekomen.

Bij de later volgende analyse, betrekking hebbend op Nederlandse gegevens, is er van uitgegaan, dat aan de hier genoemde condities van vergelijkbaarheid inderdaad is voldaan. Er is in dit opzicht dan ook geen reden voor twijfel, gezien de in Nederland bestaande uitstekende communicaties, de grootte en spreiding van de artsendichtheid, de vele klinische observatiemogelijkheden en de voortreffelijke bevolkings-boekhouding. Bovendien garandeert de voor deze analyse gekozen observatieperiode de voor een goede vergelijkbaarheid benodigde continuïteit in de berichtgeving, codering en classificatie.

a *Aangeboren afwijkingen als „leading cause of death”*. Volgens het door de Wereldgezondheidsorganisatie in 1962 uitgegeven *Epidemiological and*

*Vital Statistics Report* kwamen de congenitale misvormingen voor onder de tien „leading causes of death” in de in *staat 2* qua medische zorg met Nederland te vergelijken landen in 1959.

STAAT 2 Rangnummers doodsoorzaak „aangeboren misvormingen” (B 41) \*

Land	Rangnummer	Land	Rangnummer
Canada .....	7	Noorwegen ..	7
Verenigde Staten van Amerika	8	Zweden .....	10
Australië .....	8	Denemarken	9
Engeland en Wales .....	9	Nederland ...	7

\* Groepering volgens de uit 50 groepen bestaande verkorte B-lijst van de Internationale Statistische Classificatie (W.H.O.).

Deze opmerkelijk hoge rangnummers voor een groep van aandoeningen, waaraan in hoofdzaak zeer jonge kinderen overlijden, imponeren des te meer, omdat *staat 2* betrekking heeft op alle leeftijdsgroepen.

Beperken wij ons uitsluitend tot de jonge kinderen, dan is de grote betekenis van de aangeboren misvormingen als oorzaak van overlijden nog veel evidentier: het blijkt dan, dat in Nederland in 1962 de aangeboren misvormingen in de algemene rangorde van grote doodsoorzaak-groepen, zoals deze zijn aangegeven door de zeventien hoofdstukken van de I.S.C., de tweede plaats innamen onder de sterfte-oorzaken van nul- en tweejarigen, de eerste(1) onder die der eenjarigen en nog altijd de derde plaats onder die der drie-, vier- en vijf- tot negenjarigen, onmiddellijk volgende op de grote „killers” op deze leeftijd: ongevallen en kwaadaardige nieuwvormingen.

b *Aandeel der misvormingen in de totale mortaliteit.* *Staat 3* geeft een kwantitatief beeld van het aandeel van de aangeboren misvormingen in de

STAAT 3 Omvang, in absolute cijfers, van de mortaliteit in Nederland ten gevolge van aangeboren misvormingen in verhouding tot de totale mortaliteit, 1961 en 1963

Aard mortaliteit	Jaar	Ten gevolge van aangeboren misvormingen	Ten gevolge van alle oorzaken tezamen	Ten gevolge van aangeboren misvormingen in % van het totaal ten gevolge van alle oorzaken tezamen	
Overledenen	< 1 jaar .....	1961	1.058	3.816	27,7
		1962	1.101	3.763	29,3
1 jaar en ouder .	< 1 week .....	1961	448	84.107	0,5
		1962	520	89.795	0,6
Doodgeborenen ....	Perinatale sterfte ..	1961	436	2.391	18,2
		1962	474	2.359	20,1
Perinatale sterfte ..		1961	407	3.724	10,7
		1962	394	3.645	10,8
Perinatale sterfte ..		1961	843	6.115	13,8
		1962	868	6.004	14,5

totale mortaliteit, in enkele recente jaren. Bij beschouwing van deze staat blijkt, dat in deze kort achter ons liggende jaren een van elke negen gevallen van doodgeboorte een gevolg was van een aangeboren misvorming en dat de dood van een op de drie tot vier zuigelingen aan aangeboren afwijkingen moest worden toegeschreven. In twee van de drie gevallen blijken deze zuigelingen niet ouder te zijn geworden dan een week.

Voor de totale perinatale sterfte komt het bovenstaande erop neer, dat in Nederland elke dag twee tot drie gezinnen geconfronteerd worden met de tragiek van een ten gevolge van aangeboren misvormingen doodgeboren of binnen een week na de geboorte overleden kind.

Blijft intussen, zoals wij zagen, de tot dusverre niet bevredigend te beantwoorden vraag, hoeveel van de met congenitale afwijkingen behepte ongelukkigen in leven blijven, met alle consequenties van dien: de psychologische druk op het gezin, de economische belasting van ouders en maatschappij als gevolg van verzorgingsbehoeften, speciaal onderwijs, opvoeding en training, medische en paramedische behandeling en revalidatie en later eventuele werkaanpassing. Alles bijeen een enorm probleem, dat de volle aandacht van de medische wereld verdient. Daarbij zullen de wetenschappelijke inspanningen vóór alles moeten worden gericht op het zoeken naar preventie-mogelijkheden.

## B. ENKELE EPIDEMIOLOGISCHE ASPECTEN.

De enige basis voor een werkelijk doelmatige preventie is het vergaren van kennis omtrent de teratogenetisch werkende factoren en omstandigheden. Bij deze „search for causes” is een grote taak weggelegd voor de epidemiologen, die door de beschrijving van verschillen in frequenties en verdelingen, dat wil zeggen door het signaleren van met deze verschillen geassocieerde factoren, de weg kunnen wijzen aan genetici, klinici en hygiënisten.

Omgekeerd kan ook het klinisch onderzoek, het laboratorium-experiment en de bevindingen van embryoloog, patholoog-anatoom en erfelijkheidsdeskundige de epidemioloog somtijds waardevolle werkhypothesen aan de hand doen voor gerichte onderzoeken.

In het navolgende zal aandacht worden besteed aan een aantal aspecten, waarvan de relevantie voor de veelvuldigheid van optreden van aangeboren misvormingen reeds langs de weg van de epidemiologische analyse is komen vast te staan.

1 *Regionale verschillen.* Bij vergelijking van cijfers omtrent het vóórkomen van aangeboren misvormingen in verschillende delen van de wereld moet met een aantal omstandigheden rekening worden gehouden. Zoals wij later zullen zien is hierbij in de eerste plaats de tijdsfactor van belang (periode en seizoen). Voorts is het duidelijk dat, naar mate het onderzoek intensiever en consciëntieuzer is ge-

weest en het arsenaal van beschikbare specialistische onderzoeksmogelijkheden groter, de gevonden frequenties hoger zullen zijn. Bij morbiditeitsonderzoekingen is bovendien de leeftijd van betekenis — immers vele afwijkingen zijn bij de geboorte nog niet vast te stellen — en, tenslotte de vraag, welke ondergrens de onderzoekers hebben aangehouden voor onderbrenging in de door hen gehanteerde categorie „aangeboren misvorming”.

Het is wellicht niet overbodig er op te wijzen dat in sommige statistieken „de misvormde” object van telling is geweest, in andere weer „de afwijking”. Gezien het frequent voorkomen van multipale misvormingen zijn de cijfers over de afwijkingen in de regel aanmerkelijk hoger dan die, welke betrekking hebben op de personen van de betreffende populatie.

Verschillende van de hier genoemde redenen voor terughoudendheid bij het trekken van conclusies uit geografische vergelijkingen doen zich ook voor bij sterftecijfers. Zo zijn er ongetwijfeld redenen om reserve in acht te nemen ten aanzien van de realiteit van de door de *World Health Organization* gepubliceerde cijfers over de zuigelingensterfte ten gevolge van aangeboren misvormingen in een aantal bij deze organisatie aangesloten landen. Het lijkt ons bijvoorbeeld zeer de vraag of deze sterfte in Ierland inderdaad circa viermaal zo hoog is als in Spanje.

a *Buitenlandse gegevens over frequentie van anencefalie*. Veel minder twijfel kan er naar onze mening bestaan als deze sterfte uitsluitend wordt vergeleken voor anencefalie. Hier gaat het immers om een met het leven onverenigbare misvorming waarbij, ook zonder enig ander diagnostisch apparaat dan het blote oog, een misdiagnose vrijwel ondenkbaar is. Men kan dan ook veilig aannemen, dat de voor deze betrekkelijk frequent voorkomende misvorming geregistreerde verschillen inderdaad reëel zijn.

In een *Editorial* wees de redactie van de *British Medical Journal* er in 1958 op, dat anencefalie in sommige streken van Europa veel meer voorkomt dan in andere. Voor Belfast en Dublin werden ongeveer driemaal zo hoge cijfers gevonden als voor Malmö en Lund en liefst vijftigmaal zo hoge als voor Lyon.

In *staat 4* is een aantal aan *Penrose* ontleende gegevens vermeld. Hierbij zijn ook de perioden vermeld, waarop de cijfers betrekking hebben, aangezien de frequenties der misvormingen — zoals wij later zullen zien — ook in de tijd bepaalde veranderingen kunnen ondergaan. Ter vergelijking diene, dat de anencefaliesterfte — eveneens per honderd geboren — in de periode 1950 - 1961 in Nederland 0,138 bedroeg.

Hoewel *Penrose* in de toelichting op zijn oorspronkelijke tabel niet aangeeft of de cijfers van de verschillende steden slechts op doodgeboorte betrekking hebben dan wel op beide componenten van de perinatale sterfte — dus inclusief de eerste

STAAT 4 *Frequenties van anencefalie onder in ziekenhuizen geboren kinderen in een aantal Europese steden*

Stad	Periode	Aantal	Percentage
Londen .....	1938-1953	82	0,156
Birmingham .....	1940-1947	366	0,229
Liverpool .....	1923-1932	44	0,315
Belfast .....	1938-1955	207	0,671
Dublin .....	1953-1954	63	0,502
Kopenhagen .....	1911-1949	170	0,101
Malmö en Lund .....	1917-1949	67	0,063
Helsinki .....	1935-1944	5	0,029
Viipurie .....	1928-1937	34	0,297
Reijkjavik .....	1949-1955	5	0,047
München .....	1929-1941	117	0,083
Zürich .....	1921-1944	27	0,054
Parijs .....	1945-1955	65	0,045
Lyon .....	1945-1955	7	0,012
Napels .....	1943-1951	36	0,400
Athene .....	1951-1955	21	0,060

week-sterfte — is dit laatste wel het meest waarschijnlijk, omdat het hier gaat om in ziekenhuizen geboren kinderen en de cijfers dus niet zijn ontleend aan landelijke statistieken, waarin doodgeboorte en sterfte gescheiden worden gehouden. Wel merkt *Penrose* op, dat „unfortunately in very few countries there is a general registration of anencephalics” en dat zij in Schotland „clearly are specified under stillbirths, though in fact, some cases survive a few hours”.

Wij willen hierbij aantekenen, dat deze omstandigheid wel eens zou kunnen blijken meer afbreuk te doen aan de vergelijkbaarheid dan *Penrose* veronderstelt, aangezien „some cases” in lang niet alle registraties een overeenkomstig percentage betreffen. Het is niet bekend in hoeverre de verloskundigen zich in de stedelijke klinieken in de verschillende landen conformeren aan de door de *World Health Organization* opgestelde criteria voor „foetal death”. Vooral in die gevallen, waarin een volgens deze criteria levend geboren kind maar zeer kort heeft geleefd, spelen overwegingen van psychologische, religieuze en praktische aard nog al eens een rol bij de beslissing of het kind als dood- dan wel als levendgeboren zal worden aangegeven. Is de neiging — of moet hier misschien liever van usance worden gesproken — groot de doodgeboorte de voorkeur te geven, dan moeten de cijfers voor de neonatale en zuigelingensterfte uit de betreffende kliniek of stad geflatteerd zijn.

Voor anencefalie wordt gemeenlijk in de literatuur opgegeven, dat 90 procent dood ter wereld komt. Dit cijfer is vermoedelijk aanmerkelijk te hoog als men zich stipt aan de richtlijnen van de *World Health Organization* houdt. Voor Nederland althans, waar — om welke redenen dan ook — op dit punt blijkbaar een meer waarheidsgetrouwe berichtgeving plaats vindt, bedroeg het percentage als doodgeboren aangegeven anencefalen in de periode 1950 - 1961 gemiddeld geen 90, doch slechts 66. Aangezien de gebruiken op dit punt ten plattelande zouden kunnen verschillen van die in de grote steden, is het vermeldenswaard dat in Rotterdam in de betreffende periode 70 procent van alle anencefalen als doodgeboren werden aangegeven. Dit

impliceert uiteraard een naar evenredigheid evenveel hogere zuigelingensterfte door deze oorzaak.

Voor een juiste beoordeling van de in staat 4 gegeven cijfers zou men voorts meer moeten weten omtrent de plaatselijke hospitalisatiegewoonten. Als op dit punt in de genoemde steden niet dezelfde gedragslijn is gevolgd, kan dit ernstig afbreuk doen aan de vergelijkbaarheid. Penrose zegt hiervan: „Data from maternity hospitals are likely to be intrinsically accurate but they do not give an exact picture of the general population; in particular, the incidence of abnormality in the foetus tends to be too high because it may be the cause of emergency admission”. Toch blijven de verschillen onzes inziens te groot om de realiteit van de invloed van regionale factoren op de anencefalie-frequentie in twijfel te trekken.

Geografische verschillen beperken zich niet tot de frequentie van anencefalie. Zo maakt *Hewitt* in een recente publikatie melding van een opmerkelijke oost-west-variantie in de totale frequentie der aangeboren misvormingen in de Verenigde Staten van Noord-Amerika, welk verschijnsel zich concentreert in de frequentie van spina bifida. Naarmate men meer naar het westen komt, wordt de frequentie hoger, om tenslotte 3 : 1 te bedragen.

b *Nederlandse gegevens over frequentie van anencefalie*. Ook binnen een betrekkelijk klein territorium als Nederland blijken er duidelijke verschillen te bestaan. *Polman* wijdde in 1947 aandacht aan de ongelijke geografische verdeling van doodgeboorte ten gevolge van monstrositeit en andere vormgebreken in de periode 1901 - 1944. Hij vond opmerkelijke verschillen tussen de provincies onderling en met name zeer ongunstige cijfers voor de provincie Drenthe.

Zijn bevindingen werden bevestigd in een recent onderzoek van de *Afdeling Gezondheidsstatistiek* van het Centraal Bureau voor de Statistiek. In dit onderzoek, waarvan de resultaten, naast een groot aantal andere gegevens over de sterfte aan congenitale afwijkingen, zijn neergelegd in de publikatie „Mortaliteit door aangeboren misvormingen, 1950 - 1961”, werd onder meer voor elke gemeente afzonderlijk de perinatale sterfte berekend voor anencefalie in deze periode. Bij beschouwing van het aan de betreffende publikatie toegevoegde cartogram valt enerzijds de lage anencefaliesterfte op langs en tussen de grote rivieren en in hun delta-gebied, in Utrecht en de kop van Noord-Holland; anderzijds treft de hoge perinatale sterfte tengevolge van deze misvorming onder de bevolking van Drenthe en Overijssel, de randgebieden van Groningen en Friesland en het midden en oosten van Noord-Brabant. In tegenstelling tot wat *Polman* vond, zijn de hoge cijfers voor Drenthe niet veroorzaakt door enkele gemeenten met een extreem hoge anencefalie-mortaliteit: integendeel, de geografische spreiding blijkt binnen deze provincie vrij homogeen

te zijn. *Staat 5* geeft enkele typerende cijfers over de provinciale verschillen.

STAAT 5 *Mortaliteit in Nederland ten gevolge van anencefalie in enkele provincies, 1956/1960*

Per 100.000	Noord-Holland	Zuid-Holland	Drenthe	Zeeland	Nederland
Doodgeboorte ...	72,37	50,40	203,51	67,99	88,11
Neonatale sterfte	40,87	25,95	32,57	32,75	39,50
Perinatale sterfte	112,63	75,98	235,49	100,19	126,97

Opvallend is dat anencefalie, blijkens de cijfers over de perinatale sterfte, in Drenthe bijna twee en een half maal zoveel voorkomt als in Zeeland en ruim driemaal zoveel als in Zuid-Holland. Verder is het wel duidelijk dat de gevonden zeer grote verschillen geen gevolg zijn van verschillen in de geregistreerde neonatale sterfte, maar van de doodgeboorte, die in Drenthe driemaal zo hoog is als in Zeeland, en zelfs viermaal zo hoog als in Zuid-Holland. Opmerkelijk is voorts, dat beide componenten van de perinatale sterfte in Noord-Holland ongeveer anderhalf maal zo hoge waarden laten zien als in Zuid-Holland.

Een verklaring van deze merkwaardige bevindingen lijkt voorshands niet mogelijk. Voortgezet epidemiologisch onderzoek, in samenwerking met genetici, zal nodig zijn om uit te maken of hierbij in de eerste plaats aan endogene, erfelijke factoren moet worden gedacht (*Polman*) dan wel of hiernaast ook wellicht beïnvloedbare exogene noxen een rol hebben gespeeld. Een van de moeilijkheden waarop men daarbij zal stuiten is, dat de onderzoeker aangewezen is op mortaliteitsgegevens. Het zou belangwekkend zijn te weten of de regionale verschillen zich ook voordoen met betrekking tot de minder ernstige niet letaal verloopende misvormingen.

Momenteel beschikken wij althans over de zekerheid, dat het niet alleen de anencefalie is die dit merkwaardige geografische patroon vertoont, maar dat dezelfde verschillen worden gevonden bij andere misvormingen van het centrale zenuwstelsel. Ter illustratie enkele cijfers in *staat 6*.

STAAT 6 *Mortaliteit ten gevolge van aangeboren misvormingen in Drenthe en Zeeland, 1950/1961*

Aard mortaliteit	Nummer ***	Zeeland	Drenthe
Doodgeboorte *			
Anencefalie .....	Y 38.0	55,1	218,4
Monstervorming ...	Y 38.6	4,5	9,4
Hydrocephalus .....	Y 38.1	25,3	81,5
Spina Bifida .....	Y 38.2	7,4	28,3
Sterfte **			
Monstervorming ...	750	0,6	0,9
Hydrocephalus .....	752	0,6	1,3
Spina Bifida .....	751	1,1	3,7

\* Per 100.000 geboren.

\*\* Per 100.000 der bevolking.

\*\*\* Doodgeboorte: nummers internationale classificatie van oorzaken doodgeboorte.  
Sterfte: nummers internationale classificatie van ziekten, ongevallen en doodsoorzaken.