

Status dysraphicus

DOOR DR. A. VAN STRAATEN, ARTS TE MAASTRICHT

INLEIDING

De doelstelling van de auteur is te wijzen op het belang van het herkennen van micro-symptomen naast de deelsymptomen van de status dysraphicus en op het belang van antenatale diagnostiek ten aanzien van dit syndroom. Alvorens hiertoe over te gaan in het kort de voor-geschiedenis van het begrip status dysraphicus.

VOORGESCHIEDENIS

Bremer stelde in 1926 een onderzoek in bij de niet-zieke bloedverwanten van lijdens aan syringomyelie, bij wie hij kenmerken vond, die gezamenlijk het beeld vormen, dat hij status dysraphicus noemde. Uit dit onderzoek bleek dat er drie misvormingen van het centrale zenuwstelsel zijn, die in hun wording verwant zijn: anencefalie, hydrocefalie en spina bifida. Deze komen veel meer met elkander gecombineerd voor dan door toeval mogelijk is, hetgeen er op duidt dat zij in hun etiologie factoren gemeen moeten hebben. Voorts bleek dat er onder bloedverwanten van lijdens aan een of meer van deze aandoeningen, ongeveer zevenmaal zoveel defecten van het zenuwstelsel voorkomen dan normaliter in de populatie het geval is. Bovendien blijkt dat er significant meer miskramen bij deze bloedverwanten voorkomen en het is waarschijnlijk dat ook deze vruchtjes de genoemde aandoeningen in aanleg hebben. Zij komen echter veelal in een dermate vroeg stadium van de graviditeit los, dat een abortus niet eens wordt onderkend (de vrouw is alleen „wat over tijd“). Geschat wordt dat er in ongeveer zeven procent een letale conceptie plaatsvindt.

De drie genoemde ontwikkelings-anomalieën vertegenwoordigen abnormaliteiten, die in een zeer vroeg stadium der embryonale ontwikkeling hun ontstaan vinden. Vandaar de grote kans op zeer vroegtijdige abortus.

PATHOGENESE

De zygoot ontwikkelt zich via het morula-stadium en de blastula tot de gastrula. Op ongeveer de twintigste dag

van de embryonale ontwikkeling begint zich aan de dorsale zijde van het embryo de neurale plaat af te tekenen als een verdikking van het ectoderm. In de daarop volgende dagen verdikken zich de laterale randen van de neurale plaat en zinkt het midden ervan in tot de neurale groeve. Daarna begint de sluiting van deze groeve tot de neurale buis vanuit het midden naar craniaal en dorsaal. Het laatst sluit zich de neuroporus posterior (29ste dag). Rondom de neurale buis vormen zich uit het mesoderm de wervellichamen en -bogen.

Indien de buisvorming is gestoord, kan zich geen intacte wervel vormen. Wanneer bij de sluiting van de neurale buis of van het ruggemerkkanaal stoornissen optreden, kan aan het distale einde „spina bifida” en aan het craniale einde „anencefalie” ontstaan. Dergelijke stoornissen kunnen in diverse gradaties voorkomen, vanaf een complete rachischisis tot een open wervelboog zonder afwijkingen aan het ruggemerk. Meestal is bij de meer ernstige vormen de ascensus medullae uitgebleven of vertraagd. Merkwaardig is dat spina bifida meer voorkomt bij meisjes en bij hen ook in ernstiger gradatie dan bij jongens.

DE VERSCHILLENDE GRADATIES IN SPINA BIFIDA

Naar de ernst kan spina bifida worden verdeeld in: alleen een open wervelboog (meestal L_v of S_1). Vaak is dit bij röntgenonderzoek een toevallige vondst; komt onder de bevolking in 15-19 procent voor! De huid ter plaatse van de open boog vertoont soms afwijkingen zoals hypertrichose (devil's tail) van de lumbosacrale streek, een wijnvlek of een dermoïdcyste.

Ernstiger is spina bifida occulta, indien het klinische beeld gepaard gaat met neurologische verschijnselen, wisselend van minimale afwijkingen ten gevolge van myelodysplasie tot het complete cauda-conus-syndroom. En tenslotte spina bifida aperta (manifesta), de zogenaamde „open rug”, die tegenwoordig operatief te behandelen valt. De spina bifida aperta is onder te verdelen in die met een meningokèle (uitstulping der

ruggemergsvliezen, zonder dat zenuwweefsel in de kèle zit), met meningomyelokèle (waarbij óók uitstulping van zenuwweefsel) en de rachischisis completa, waarbij de rug in de mediaanlijn over de gehele lengte open ligt.

Wij zullen ons in dit artikel niet bezig houden met de gevolgen van spina bifida aperta bij pasgeborenen, noch met de complicaties die deze aandoeningen aankleven (vooral urologische infecties), want er bestaat geen essentieel verschil tussen de complicaties van de zijde der urinewegen bij de traumatische dwarslaesie en die bij het kind met spina bifida aperta (althans beneden thoracaal niveau) en evenmin met de operatieve behandeling en de revalidatie van dergelijke toestanden. Men leze daaromtrent bij *Van Beusekom; Festen; Verbiest*.

DE MACRO- EN DE MICRO-SYMPTOMEN

Zoals reeds werd aangestipt blijken er, indien iemand een der aberraties heeft van het syndroom status dysraphicus, bij de lijder zelf, maar ook bij zijn bloedverwanten, veelal ook andere afwijkingen (behorend tot het syndroom) te vinden. *Sillevis Smitt* en ook *Bijl* hebben zulks nauwkeurig nagegaan. De vier voornaamste uitingen van de status dysraphicus zijn: spina bifida (of een open wervelboog), kyfose, holvoeten, die geen loopklachten behoeven te geven (ook congenitale platvoeten zijn verdacht) en trechterborst (pectus excavatum, volgens *Bremer* het ventriculaire equivalent van de dorsale spina bifida).

Daarnaast worden echter verspreid onder de bloedverwantschap de zogenaamde micro-symptomen aangetroffen: dyssymmetrische lichaamsbouw (anisomastia, in grootte en in pigmentatie), scapulae alatae (parese der mm.serratae), enuresis nocturna (stoornis in de blaasinnervatie), hoog verhemelte (Gothisch), camptodactylie (doch deze afwijking is ook bekend als een geheel onafhankelijke erfelijke aandoening), acrocyanose en areflexie (gevolgen van myelodysplasie), heterochromie der irides, te grote spanwijdte, het syndroom van Horner (aandoening van het achtste cer-

vicale segment) en „café au lait“-vlekken.

De orthopedische afwijkingen vinden hun verklaring in gehele of gedeeltelijke uitval van het distale ruggemerg en van de cauda, waardoor functiestoornissen van de musculatuur der extremiteiten, met name contracturen door verstoring van het spierevenwicht (voetdeformaties, heupluxatie) optreden. Zo laat zich ook het ontstaan verklaren van kyfose, holvoeten, scapulae alatae en camptodactylie. Doch voor andere symptomen ligt dat niet zo duidelijk.

Acrocyanose zou ontstaan door vasomotorische stoornissen, terug te voeren op wijzigingen in het vegetatieve zenuwstelsel door gliosis spinalis. „Café au lait“-vlekken (waarbij veelal in het corresponderende ruggemergssegment een neuroom aanwezig is), die door *Sillevis Smitt* hoog worden gewaardeerd bij de status dysraphicus en die ook voorkomen bij de ziekte van Von Recklinghausen, zouden ontstaan door pigmentcellen, afkomstig van gemigreerde zenuwcellen uit het ruggemerg (zoals experimenteel kon worden aangetoond). Heterochromie der irides zou ontstaan door te kort schieten van cervicale sympathische zenuwvezels, met als gevolg trofische stoornissen bij de ontwikkeling van de chorioidea.

DE TERM STATUS DYSRAPHICUS WAT IN ONGENADE

Zoals het bij dergelijke heterogene syndromen meer gaat, hebben sommige onderzoekers (bijvoorbeeld *Curtius*) gemeend nog veel meer afwijkingen, bijvoorbeeld palatognatocheiloschizis, epinen hypospadie en ook multiple sclerose, aan de reeds opgesomde te mogen toevoegen, waardoor de term status dysraphicus wat in ongenade is gevallen. Opvallend is het tezamen familiair voorkomen van spina bifida van de lumbale wervelkolom en congenitale nierafwijkingen (hoefijzernier, cystenieren, agenesie van een nier) (*Keizer en Laan*).

KWETSBAARHEID VAN HET CENTRALE ZENUWSTELSEL

Wij somden reeds de vier voornaamste uitingen van de status dysraphicus en de micro-symptomen op. Status dysraphicus kan uiteenvallen in zijn componenten, die evenals elk van de micro-symptomen uitingen zijn van de erfelijke constitutie. Het zijn alle zogenaamde

stigmata degeneraciones, welke op het gevaar van een kwetsbaar zenuwstelsel duiden. Daarom was ten tijde van de indirecte vaccinatie-dwang bij deze personen primaire pokkenvaccinatie (en zeker op volwassen leeftijd) sterk te ont-raden wegens verhoogde kans op encephalitis post-vaccinalis (*Sillevis Smitt*).

DE ETIOLOGIE

Met betrekking tot de status dysraphicus kan worden gezegd dat genetische factoren mede een rol spelen, in die zin dat er naast exogene ook erfelijke factoren mede bepalend kunnen zijn. Waarom gezegd wordt „kunnen zijn“, zal in het verdere betoog duidelijk worden. Doch eerst iets inzake erfelijke syndromen. Doorgaans worden eerst her en der in de populatie verspreid voorkomende symptomen tezamen voorkomend geconstateerd. Vervolgens wordt dit complex daarna pas in bepaalde families waargenomen en ten slotte kan de basis, waarop dit familiaire voorkomen stoelt, worden achterhaald.

Onder een syndroom valt een oorzaaklijk (pathogenetisch) samenhangende groep symptomen te verstaan, die nochtans van heterogene aard kan zijn (*Van Straaten*). Bij de status dysraphicus zijn deze symptomen in beginsel terug te voeren op een onvoldoende sluiting van de neurale buis of van het ruggemergskanaal. Wij zagen reeds dat het met betrekking tot diverse symptomen uit dit syndroom somtijds zeer moeilijk is het causale verband te achterhalen. Dat erfelijke factoren bij de manifestaties van status dysraphicus een rol spelen, kan aan een voorbeeld worden verduidelijkt. Zo vermeldt *Metzel* dat in 40 gevallen van spina bifida aperta röntgenfoto's werden genomen van de lumbale wervelkolom van de ouders, broers en zusters. Bij de ouders werd in 29 procent spina bifida occulta gevonden; bij broers en zusters in 66 procent.

Wat betreft de erfelijkheid concludeerden sommigen tot de recessieve, andere tot de dominante modus, terwijl weer anderen, onder wie *Warkany* vonden, dat deze aandoeningen experimenteel (zuiver door exogene factoren) zijn te verwekken. De meningen lopen derhalve zeer uiteen omdat naast erfelijke ook exogene invloeden een rol spelen.

In de genetica wordt de methode van het vergelijkend tweeling-onderzoek gebezigd om na te gaan of en in hoeverre een bepaalde kwaliteit door genetische

en in hoeverre door exogene factoren wordt bepaald. Onderzoek van één-eiige tweelingen (ET) leert hetgeen exogene factoren aan invloed hebben bij het ontstaan van de kwaliteit. Wordt een kwaliteit uitsluitend genetisch bepaald, dan bestaat er steeds concordantie bij de ET-partners (bijvoorbeeld de bloedgroep). Twee-eiige tweelingen (TT) hebben genetisch niet meer gemeen met elkander, dan broers en zusters uit eenzelfde huwelijk geboren.

Voor een kwaliteit die geheel niet-genetisch wordt bepaald, vindt men bij vergelijkend tweeling-onderzoek het percentage discordantie bij ET en TT significant niet verschillend. Ten aanzien der uitingen van status dysraphicus blijken er onmiskenbaar en genetische en exogene factoren een rol te spelen. Bij dit alles dient men voor ogen te houden, dat bij erfelijke aandoeningen „de aanleg“ daartoe wordt overgedragen en niet de erfelijke afwijkende kwaliteit, dus niet het phaenotype. Tussen „gen“ en „eigenschap“ ligt de intra- en extra-uterine ontwikkelingsgeschiedenis, die de verklaring in zich kan dragen van velerlei verschijnselen. Er zijn slechts weinig kwaliteiten waarbij geno- en phaenotype elkaar steeds dekken. Vandaar dat uit een gelijke aanleg toch verschillende verschijningsvormen kunnen resulteren.

EXOGENE FACTOREN

Voor de Amerikaan *Warkany* verrichtte met zijn onderzoek waardoor het inzicht werd verdiept inzake de exogene factoren die bij de genese van status dysraphicus een rol kunnen spelen, pionierswerk. Hij kon bij proefdieren spina bifida (doch ook palatum fissum en hazelip) opwekken, onder andere door anoxemie van de zwangere proefdieren (bijvoorbeeld door verblijf in het hooggebergte) en in andere gevallen door specifieke voedingstekorten (avitaminosen, foliumzuur-deficiëntie). Verder kunnen onder andere toxoplasmose (dat speciaal hydrocephalus kan bewerkstelligen), diverse virussen (bof, hepatitis, poliomyelitis en ECHO) en ook farmaca (Softe-non) lichamelijke misvormingen doen ontstaan. Men heeft ook gedacht aan verband tussen status dysraphicus en de consumptie van aardappels, lijdende aan de zogenaamde aardappelziekte, die wordt veroorzaakt door de ubiquitair voorkomende schimmel *Phytophthora infestans*, welke schimmel de plant zou induceren tot de vorming van het terato-

geen rishitine. Onderzoek wees namelijk uit, dat daar waar het land een goede bodem vormt voor deze schimmelziekte, de frequentie van status dysraphicus ook hoog ligt (bijvoorbeeld *Renwick* Ierland).

Al deze agentia doen de zogenaamde fenocopieën ontstaan, afwijkingen die precies gelijken op de erfelijke anomalieën. Wetenswaardig is dat hierbij alles afhankelijk is van het ontwikkelingsstadium waarop de exogenen inwerken. Voor Softenon is dat de 14-50ste dag na de laatste mens en bij anoxemie bij ratten is het beperkt tot de negende dag van de zwangerschap. Aangenomen mag worden dat ruwweg 10 procent van alle aangeboren stoornissen door exogene, 10 procent door genetische en de overige 80 procent als gevolg van het samenspel van exogene en genetische factoren tot stand komt.

DE ERFELIJKHEIDSPROGNOSE WORDT EMPIRISCH BEPAALD

De erfelijkheidsprognose (genetic counseling), dat wil zeggen het schatten van de kans dat een volgend kind de aandoening ook zal hebben, wordt bij aandoeningen die multi-factorieel worden bepaald, empirisch berekend. Men gaat te rade bij hetgeen statistisch onderzoek ons leert inzake de herhalingskans bij broers en zusters die nadien zullen worden geboren. Werd er reeds een kind geboren met een der aandoeningen van de trias, dan is de kans op herhaling $3\frac{1}{2}$ procent (met zeker 20 procent kans op abortus). Zijn reeds twee kinderen aangedaan, dan stijgt de kans op herhaling tot 15 procent en zijn meer dan twee kinderen reeds aangedaan, dan wordt de herhalingskans tot boven 25 procent. Men bedenke hierbij dat internationaal wordt aangenomen, dat men bij een herhalingskans ten aanzien van een ongunstige kwaliteit die boven 5 procent uitgaat, een waarschuwend woord zal laten horen.

CASUÏSTIEK

Een vier jaar gehuwd, gezond en niet consanguin echtpaar (respectievelijk 28 en 26 jaar oud) had reeds een gezonde zoon van twee jaar. Twee jaar nadien werd twee weken te vroeg een anencefaal jongetje van 3 kg geboren. De vrouw had veel vruchtwater. Bij familie-onderzoek bleek de vader en diens vader een pectus excavatum te

vertonen. De moeder van de man had een grote café-au-lait-vlek op een voetrug. De kans op herhaling van een der ernstige uitingen van status dysraphicus is te stellen op $3\frac{1}{2}$ procent (met 20 procent kans op een miskraam). Een dergelijk risico is nog aanvaardbaar en een volgende graviditeit werd niet ontraden.

Een reeds vier jaar gehuwd, niet consanguin gezond echtpaar van respectievelijk 32 en 30 jaar, beiden uit kinderrijke gezinnen, verzocht om advies. Er waren geen miskramen geweest. Na een graviditeit van zeven maanden werd een (ten tijde van het onderzoek drie jaar oud) jongetje geboren met open spina bifida en hydrocephalus. Het kind is ernstig debiel en heeft een paraplegie. Het verbleef anderhalf jaar in het ziekenhuis en werd door de neurochirurg voor beide anomalieën operatief behandeld. Noch de vader, noch de moeder vertonen micro-symptomen van de status dysraphicus, maar een in het buitenland gehuwde zuster van de vrouw heeft zes kinderen, onder wie een zoontje die ook open spina bifida heeft. Dit kind zou nu acht jaar oud zijn en een normale verstandelijke ontwikkeling hebben.

Ten tijde van mijn onderzoek was de vrouw andermaal zwanger (zes maanden). Zij voelde geen leven meer. A terme werd er tenslotte een reeds overleden anencefaal van het mannelijk geslacht geboren. De kans op andermaal herhaling was toen te stellen op 15 procent en de ouders werden ernstig gewaarshuwd.

ANTENATALE DIAGNOSTIEK

Sinds 1972 is antenatale diagnostiek van spina bifida en van anencefalie langs de weg van amniocentese mogelijk geworden, toen in dat jaar *Brock* de relatie tussen status dysraphicus en het gehalte aan alpha-foeto-proteïne (AFP) in het vruchtwater aantoonde. Een dergelijk onderzoek komt in aanmerking bij personen uit de „high risk”-groep (ouders met één of meer kinderen met spina bifida en/of anencefalie, of echtparen met een sterke erfelijke belasting). Het AFP-gehalte bereikt zijn maximale concentratie ongeveer in de dertiende week van de zwangerschap, om daarna snel te dalen. Deze bepaling vergt een etmaal en valt in elk goed geoutilleerd ziekenhuis te realiseren.

EPILOOG

Met deze korte uiteenzetting is getracht wat meer inzicht te verschaffen in de status dysraphicus, een syndroom met talrijke deel-symptomen. Vooral de micro-symptomen komt men bij onderzoek frequent tegen. Men weet in welk verband zij zijn te plaatsen en men dient er rekening mee te houden dat zij alle een aanwijzing kunnen zijn van een kwetsbaar centraal zenuwstelsel.

Besloten wordt met een op deze materie toepasselijk woord van de vermaarde Nederlandse geleerde *Donders* uit 1886: „In de kennis der wording ligt het begrip van het wezen opgesloten”.

- Beusekom, G. Th. van. De neurochirurg en de spina bifida. Boerhaavecurus Orthopedie voor de huisarts. Leiden, 1966.
- Bremer, F. W. (1926) Dtsch. Z. Nervenheilk. 95, 1-103.
- Brock, D. J. H. (1972) Lancet II, 197.
- Bijl, L. Status dysraphicus. Academisch proefschrift, Utrecht, 1956.
- Curtius, F. (1933) Z. Neurol. 149, 1. Ibidem (1957) Nervenarzt 28, 185.
- Festen, C. Urologische problemen bij de spina bifida aperta. Academisch proefschrift, Nijmegen, 1967.
- Langmann, J. Inleiding tot de embryologie. Oosthoek, Utrecht, 1967.
- Keizer, D. P. R. en H. A. Laan (1950) Ned. T. Geneesk. 94, 2741-2745.
- Metzel, E. Frequency of spina bifida and lumbar abnormalities of parents and sibs of children with spina bifida aperta. Excerpta Medica. International congress series nr. 191. Third International Conference of congenital malformations, 1969.
- Renwick, J. H. (1972) Brit. J. prev. soc. Med. 26, 67-88.
- Sillevis Smitt, W. (1946) Ned. T. Geneesk. 90, 1716.
- Straaten, A. van (1959) Gen. Bladen 49, 2-9.
- Verbiest, H. (1960) Ned. T. Geneesk. 104, 532.
- Warkany, J. Congenital malformations. Yearbook Medical Publishers, Chicago, 1972.