

Het samengaan van aangeboren afwijkingen en kanker op de kinderleeftijd blijkt ook uit dit onderzoek. De klaarblijkelijk intra-uteriene oorsprong van de congenitale gezwellen onderscheidt deze van overeenkomstige gezwellen bij oudere kinderen.

Literatuur: FRAUMENI JR., J. F. en R. W. MILLER (1969) Cancer deaths in the newborn. *Amer. J. Dis. Child.* **117**, 186. — MILLER, R. W. (1963) Down's syndrome (mongolism), other congenital malformations and cancers among the sibs of leukemic children. *New Engl. J. Med.* **268**, 393.

P. A. VOÛTE JR.

Aangeboren hypoplasie van de bijnierschors. — De ziekte van Addison begint soms reeds op jeugdige leeftijd en komt familiaal voor (BAMATTER 1966). Een plotselinge dood van patiënten, bij wie klinisch de afwijking niet was herkend, is geen uitzondering (MASON c.s. 1968).

Een zich reeds in de perinatale periode manifesterende bijnierschorsinsufficiëntie kan, behalve door het adrogenitale syndroom, veroorzaakt worden door primaire hypoplasie van de bijnierschors. Deze diagnose wordt klinisch zelden gesteld omdat de verschijnselen weinig kenmerkend zijn en zich meestal niet tot een herkenbaar syndroom ontwikkelen.

SEELIGER (1969) beschrijft 5 patiënten, onder wie 2 broertjes. Uit de wereldliteratuur verzamelde hij nog 31 gevallen. Van deze 36 patiënten (28 jongens, 8 meisjes) stammen 20 kinderen uit negen gezinnen, hetgeen wijst op een familiale aanleg.

De volgende symptomen: braken, elektrolytstoornissen, convulsies, huidpigmentaties, dystrofie, plotselinge onverwachte dood, uitdroging of icterus komen in afnemende frequentie voor. In de ziektegeschiedenissen van de 5 patiënten van de schrijver vallen de volgende ziekteverschijnselen op: een soms kort na de geboorte ontstaande icterus, slecht drinken, hardnekkig braken, gewichtsverlies, convulsies, onregelmatige ademhaling en later een bruine huidkleur. Vooral de onverwachte, plotselinge dood van 4 van de 5 kinderen, vóór de leeftijd van 28 dagen is treffend. Bij obductie vond men aplasie of hypoplasie van de bijnierschors, die morfologisch alleen bestonden uit de binnenzone (cortex foetalis), terwijl de fasciculair gerangschikte cellen van de buitenzone (cortex permanens) ontbraken.

De oorzaak van deze familiaal voorkomende, en blijkbaar genetisch bepaalde stoornis van de ontwikkeling van de buitenzone blijft voorlopig onbekend.

De congenitale bijnierhypoplasie voert, als ze niet wordt behandeld, tot de dood. De meeste kinderen stierven, onbehandeld, plotseling binnen de eerste 40 levensdagen. Van de 36 beschreven kinderen leven, dankzij substitutietherapie, er nog 7. Wanneer aanhoudend braken, elektrolytstoornissen zoals bij de ziekte van Addison, convulsies en een bruine huidverkleuring zich voordoen in de perinatale periode, moet men het bestaan van congenitale bijnierhypoplasie overwegen, aangezien deze door substitutietherapie te corrigeren is. De diagnose moet uiteraard door middel van modern bijnierschors- en hypofysefunctie-onderzoek worden bevestigd (Ref.).

Literatuur: BAMATTER, F. (1966) *Helv. paediat. Acta* **21**, 109. — MASON, A. S., T. W. MEADE, J. A. H. LEE en J. N. MORRIS (1968) *Lancet* II, 744. — SEELIGER, H. (1969) *Dtsch. med. Wschr.* **94**, 169.

A. VENNEMAN

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

LABORATORIUMONDERZOEK BIJ PARASITAIRE ZIEKTEN

Tijdens de laatste jaarvergadering van de *Nederlandse Vereniging voor Parasitologie* kwam de gedachte naar voren, tot een coördinatie te komen op het gebied van de diagnostiek van parasitaire ziekten bij de mens. In eerste instantie werd hierbij aan de serologische diagnostiek gedacht. Hierover is reeds door een aantal laboratoria die zich met deze vorm van diagnostiek bezighouden, van gedachte gewisseld. Gaarne bieden wij ook de laboratoria die niet bij dit informatieve gesprek vertegenwoordigd waren, de gelegenheid, mee te delen welke werkzaamheden ze op dit gebied verrichten. Hierbij wordt niet alleen gedacht aan de serologische diagnostiek, maar aan het volledige laboratoriumonderzoek dat bij parasitaire ziekten kan worden verricht. Het ligt in de bedoeling, wanneer een overzicht is verkregen van alle laboratoria die zich met dit type onderzoek bezighouden en van de hierbij toegepaste technieken, een schema voor laboratoriumonderzoek te publiceren in o.a. dit tijdschrift. In dit schema zal dan worden vermeld tot welk laboratorium men zich voor het onderzoek van een bepaalde parasitaire ziekte kan wenden.

In verband met het feit dat het nuttig lijkt, tot een uniformering te komen van het formulier dat bij het op te sturen materiaal wordt gebruikt, wordt U tevens verzocht een in uw laboratorium in gebruik zijnd formulier te zenden naar Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Sterrenbos 1, Utrecht. Antwoord kan worden gezonden naar dit adres, één maand na verschijnen van deze mededeling.

Namens de voorlopige contactgroep
Parasitologische Diagnostiek,
Dr. E. H. KAMPENMACHER

INGEZONDEN

(Buiten verantwoordelijkheid van de Redactie; deze behoudt zich het recht voor, de stukken te bekorten)

OVERRIJPHEID VAN HET OVUM

In het artikel over overrijpheid van het ovum van collega JONGBLOET (1969) worden enkele zeer boeiende aspecten van de problematiek betreffende de rijpende eicel aan de orde gesteld, waarover ongetwijfeld het laatste woord nog niet gezegd is. In deze zin zou ik enige kanttekeningen willen maken, in het licht waarvan bepaalde punten wellicht enige correctie verdienen.

De schrijver tracht een verband te leggen tussen de bevruchting van een overrijpe eicel en het ontstaan van het syndroom van Goldenhar. Het is de moeite waard, de gedachtengang die hieraan ten grondslag ligt, nader te bezien. Het betoog van collega JONGBLOET berust op veronderstellingen en theoretische overwegingen, die in zich zeker interessant zijn. De punten evenwel die zijn gedachtengang zouden moeten steunen hebben echter minder bewijskracht dan de schrijver doet voorkomen. Bij het beschreven patiëntje wordt voor de overrijpheid van de eicel steun gezocht in het feit dat de bevruchting zou hebben plaatsgehad na de 28e dag, gerekend vanaf de 1e dag van het eerste vaginale bloedverlies na een partus. De schrijver betitelt deze langdurige en atypische bloeding als een menstruatie, hetgeen, uiteraard zonder nader onderzoek, niet gesteld mag worden. Over het tijdstip van de ovulatie na dit bloedverlies blijkt

niets bekend te zijn. Het enige dat bekend is, is het gegeven, dat na de 28e dag na de 1e dag van dit bloedverlies gemeenschap heeft plaatsgehad. Hoe dikwijls dit is gebeurd is niet vermeld. Daar noch het tijdstip van ovulatie noch de datum van de bevruchtende coitus exact bekend is, is het niet juist om te spreken van een overrijpe eicel.

Wat de abortus betreft na het zesde kind bij de moeder van patiëntje A lijkt het de bedoeling van de schrijver, verband te leggen tussen overrijpheid van de eicel en het optreden van deze abortus, daar hij met nadruk zegt dat de conceptie zou hebben plaatsgehad na de 26e dag van de cyclus. Voor het aannemen van een overrijpheid in dit geval ontbreekt elk argument.

Het vaststellen van de rijpheid van de eicel bij de mens is geen eenvoudige zaak, laat staan die van de overrijpheid. Bovendien dient men bij de veroudering of overrijpheid twee vormen te onderscheiden. De eerste vorm heeft betrekking op de levensduur van de eicel. Bij de 7e maand van het embryonale leven stopt de nieuwvorming van eicellen. De dan aanwezige eicellen in de ovaria komen dan in een rustfase, het dictyoteen. De eerste reductiedeling is op dit moment nog niet voltooid en de eicellen bezitten nog een diploïd aantal chromosomen. Deze rustfase wordt pas afgebroken wanneer de eicellen worden geactiveerd tijdens de vruchtbare periode van de vrouw. De eicel heeft derhalve in principe dezelfde leeftijd als de draagster hiervan. Hoe later in de vruchtbare periode van de vrouw de eicel wordt geactiveerd, hoe ouder de eicel wordt. Een tweede vorm van veroudering of overrijpheid zou men kunnen noemen de vertraging die kan optreden tussen het moment van activering van de eicel en het moment van bevruchting. Bij de activering van de eicel in het dictyoteen zal de eerste reductiedeling worden voltooid en de tweede reductiedeling hierop aansluiten. Omstreeks de ovulatie zal dan het eerste poollichaampje worden uitgestoten, waarna na bevruchting door een spermacel het tweede poollichaampje wordt afgestoten met als resultaat dat de eicel nu een haploïd aantal chromosomen bezit. Theoretisch bestaat de mogelijkheid, dat de eicel ofwel intrafolliculair ofwel een vertraagde bevruchting, postovulatoor overrijp wordt. Voor een beoordeling van een dergelijke overrijpheid is het noodzakelijk nauwkeurig geïnformeerd te zijn over het tijdstip van de ovulatie, en juist wanneer het gaat om de vaststelling van de overrijpheid van de eicel is een vertraging van enkele uren al van belang, hetgeen uit dierproeven is gebleken. De basale-temperatuurcurve die ons een redelijk nauwkeurige informatie geeft over het ovulatietijdstip, draagt toch nog steeds een onnauwkeurigheid in zich van minstens 24 uur. Bovendien kan er zelfs bij vrouwen met een zeer regelmatige cyclus nog een variatie van enkele dagen bestaan in het moment van de ovulatie zodat het niet geoorloofd is om aan te nemen dat bij een vrouw met een regelmatige cyclus van 28 dagen de ovulatie op de 14e dag van de cyclus zal plaatsvinden en zeker niet wanneer er geen basale temperatuurcurve is bijgehouden.

Collega JONGBLOET geeft in zijn artikel een uitgebreid overzicht van de literatuur over de gevolgen van overrijpheid van de eicel zoals dit bij dierexperimenteel onderzoek is nagegaan. Hoewel deze dierproeven overtuigend zijn blijft het toch moeilijk om de resultaten hiervan ook voor de mens te laten gelden. Uit de menselijke pathologie zijn geen vergelijkbare onderzoeken bekend. Het onderzoek van HERTIG, dat door de schrijver wordt aangehaald, heeft in dit verband weinig waarde vooral op het punt waarop hij stelt dat 92,3 pct van de conceptus normaal zijn, wanneer de ovulatie op de 14e dag van de cyclus of eerder plaatsvindt, tegen slechts 42,8 pct wanneer deze plaatsvindt op de 16e dag of later.

Het aantal gevallen waarover het hier gaat is vrij klein, namelijk in totaal 13 afwijkende eicellen. Bovendien geeft HERTIG zelf toe dat de exacte bepaling van het ovulatie-tijdstip moeilijkheden opleverde. Hij stelde dit tijdstip vast aan de hand van de morfologie van de gevonden ova, waarbij hij zelf opmerkt dat er niet voldoende vergelijkingsmateriaal van normale ova voorhanden was om dit goed te kunnen beoordelen. Tevens baseerde hij de bepaling van het ovulatie-tijdstip op de toestand van het endometrium, waarbij een nauwkeurigheid met een marge kleiner dan 2 dagen in het algemeen niet mogelijk is. Als bijkomend gegeven maakt hij dan nog gebruik van de regelmaat van voorafgaande cycli, voor de vaststelling van de ovulatie, hetgeen zoals wij reeds gezien hebben een hachelijke zaak is. HERTIG is dus in feite alleen geïnformeerd over het cohabitatie-tijdstip en niet over het ovulatie-tijdstip zodat conclusies over het al of niet overrijp zijn van de eicel toch wel voorbarig lijken.

Wat het onderzoek van IFFY en KERNER betreft, hierbij kan worden opgemerkt dat JONGBLOET zonder meer de conclusies van deze auteurs overneemt. IFFY en KERNER stellen dat de conceptie-datum bij spontane abortus vóór de voorafgaande menstruatie moet zijn gelegen op grond van het feit dat in de meerderheid van de gevallen geen relatie schijnt te bestaan tussen de menstruatie-datum en de lichaamslengte van de gemeten embryo's. De voor de hand liggende verklaring van dit fenomeen, die zich aan de kritische lezer opdringt, lijkt toch wel te zijn dat dit berust op het feit dat juist pathologische embryo's zijn gemeten, afkomstig van spontane abortus. Bovendien hoeft het laatste vaginale bloedverlies nog geen menstruatie te zijn zoals de schrijvers doen voorkomen.

Wat het onderzoek van BATTAGLIA e.a. te maken heeft met het fenomeen van de overrijpe eicel ontgaat mij geheel. Om het te doen voorkomen dat bij de mens bepaalde chromosomale stoornissen bij abortusprodukten, die een analogie vertonen met de afwijkingen, gevonden bij proefondervindelijk dieronderzoek na bevruchting van een overrijpe eicel, ook een gevolg zouden moeten zijn van overrijpheid van de eicel, is zonder meer voorbarig. Een dergelijke conclusie vergt op zijn minst een onderzoek met een goede proefopstelling, daar men altijd de uiterste voorzichtigheid moet betrachten bij het zonder meer geldig verklaren van gegevens uit dierexperimenteel onderzoek voor de mens.

JONGBLOET zegt in zijn artikel, dat GERMAN op statistische gronden aantoonde dat de verminderde frequentie van de coitus, gepaard gaande met het stijgende aantal huwelijksjaren, de kansen op bevruchting van een overrijpe eicel zou doen toenemen. In feite toont GERMAN op statistische gronden alleen maar aan dat het voorkomen van mongolisme in de progenituur meer verband houdt met het aantal huwelijksjaren dan met de leeftijd van de moeder, hetgeen overigens door PENROSE bestreden wordt. Dat de verminderde frequentie van de coitus de kansen op bevruchting van een overrijpe eicel zou doen toenemen is alleen nog maar een hypothese, zij het dan een interessante.

Overziet men alle gegevens zoals deze door collega JONGBLOET worden vermeld en die zijn theorie over de consequenties van de bevruchting van overrijpe eicellen bij de mens zouden moeten steunen, dan blijkt er nauwelijks een gegeven te vinden te zijn dat de toets der kritiek kan doorstaan. Dit houdt echter niet in, dat bij de mens overrijpheid van de eicel niet zou voorkomen. Er zullen echter argumenten aan te pas moeten komen om het probleem van de overrijpheid van de menselijke eicel als vaststaand te kunnen poneren. De veronderstelling van collega JONGBLOET is evenwel, ofschoon niet nieuw, bijzonder interessant omdat er mogelijk cytoplas-

ma-factoren in de eicel aanwezig zijn — al of niet als gevolg van een overrijpheid — waardoor vloeiende overgangen tussen tal van congenitale afwijkingen en syndromen zouden kunnen worden verklaard. Of deze een gevolg zijn van overrijpheid van de eicel blijft een hypothese die bewezen zal moeten worden.

In dit licht bezien is het vooralsnog onjuist om periodieke onthouding verantwoordelijk te stellen voor een hoger percentage congenitale afwijkingen. Het betoog van collega JONGBLOET tendeeft duidelijk naar de mening, dat periodieke onthouding de kansen op bevruchting van een overrijpe eicel bevordert. De bevindingen uit de menselijke pathologie die hiervoor worden aangehaald bieden bij nauwkeurige analyse echter geen houvast in deze richting. Bovendien zijn er nog andere omstandigheden die zeker bij de beschouwingen over periodieke onthouding in aanmerking genomen moeten worden. Zo mag bijvoorbeeld niet worden voorbijgegaan aan het feit dat periodieke onthouding meestal wordt toegepast als de vrouw reeds een aantal kinderen heeft en dus al wat ouder is. De leeftijd van de moeder begint dan al van invloed te zijn bij het ontstaan van congenitale anomalieën. Het ligt voor de hand dat dit met name geldt voor katholieken, van wie bekend is dat hun gezinnen groot zijn. Dat het mislukken van periodieke onthouding zou leiden tot een frequenter voorkomen van het bevruchten van een overrijpe eicel is geenszins zeker.

Zoals de feiten zich nu voordoen, is het mijns inziens onjuist om te zeggen dat bijvoorbeeld bij katholieken meer congenitale afwijkingen bij de kinderen zouden voorkomen omdat door hen periodieke onthouding wordt toegepast. Men zou hooguit mogen zeggen dat wanneer er periodieke onthouding wordt toegepast, op grond van bepaalde veronderstellingen overrijpheid van de eicel, wat dit dan ook moge zijn, tot een van de mogelijkheden behoort. Cijfers hierover die de toets van de kritiek kunnen doorstaan zijn momenteel nog niet beschikbaar. Ofschoon uit het onderzoek van MAC MAHON blijkt dat het aantal congenitale afwijkingen, met name dysplasieën zoals anencefalie en spina bifida bij Ieren (rooms-katholieken) groter is dan bij o.a. protestanten, betekent op zichzelf niet dat periodieke onthouding hiervoor verantwoordelijk gesteld zou mogen worden, zoals CROSS wil doen geloven. Immers wanneer men deze lijn zou doortrekken zou men tot de veronderstelling kunnen komen dat in bepaalde Nederlandse provincies, bv. Drenthe, waar weinig katholieken wonen deze dysplasieën minder frequent zouden voorkomen, hetgeen niet het geval blijkt te zijn. Juist in deze provincie werd een verhoogde frequentie anencefalie en spina bifida gevonden zoals uit het onderzoek van POLMAN is gebleken.

Literatuur: JONGBLOET, P. H. (1969) Overrijpheid van het ovum. *Ned. T. Geneesk.* **113**, 653. — POLMAN, A. (1949) Anencephaly, spina bifida and hydrocephaly. *Genetica* **25**, 29.

Eindhoven, 23 mei 1969

V. G. H. J. KIRKELS

Na lezing van de kritische opmerkingen van collega KIRKELS wil ik hem gaarne mijn dank betuigen voor de moeite die hij heeft genomen om deze aantekeningen te maken. Hiermede sluit hij zich tenslotte aan bij mijn eindconclusie „dat deze verschillende werkhypotheses verder zullen geverifieerd, gesteund en aangevuld moeten worden”. De opponent is echter niet tevreden met enige argumenten die hiervoor werden aangebracht en in een bepaald kader samengevoegd. Hij formuleert het aldus: „Er zullen echter argumenten aan te pas moeten komen om het probleem van de overrijpheid van de menselijke eicel als vaststaand te kunnen poneren.” Dit laatste echter, met name het definitieve bewijs te bren-

gen, lag buiten de bedoeling van mijn artikel waarin nieuwe werkhypotheses werden geformuleerd daar de tot nog toe betreden paden in al te veel gevallen geen uitkomst brachten. Het lijkt mij toch gewenst de verschillende punten, die ter discussie zijn gesteld, nog even te verduidelijken.

De opponent betwijfelt in het beschreven geval of het hier gaat om een menstruatie dan wel een andersoortig „vaginaal bloedverlies”. De vraag is of dit iets terzake doet. Collega KIRKELS wil het doen voorkomen dat indien er een menstruatie in het spel was dit dan zou betekenen dat van een normale cyclus kan worden gesproken. In het geval van een „vaginaal bloedverlies” door andere oorzaken zou dit niet zo zijn. Het is wel vreemd om plotseling een onderscheid gemaakt te zien tussen menstruatie en „vaginaal bloedverlies” 6 weken na een partus. Nergens maken de auteurs LYON en STAMM (1946), CHARTIER en GILLAIN (1964), SALBER (1966), SHARMAN (1966) en CRONIN (1968), die allen onderzoek hebben verricht over de puerperale periode, hiertussen een onderscheid.

Belangrijker is dat de late ovulatie in twijfel wordt getrokken. De opvatting hierover in de bovengenoemde literatuur is unaniem ten aanzien van dit punt: In de puerperale periode is bij de eerste ovulatie de pre-ovulatoire fase meestal sterk verlengd. Maar is dit feit op zich al niet het overdenken waard? Zouden sommige van de ova, die in tijdsduur meer geprotraheerd tot „rijping” komen, niet de fysiologische graad van rijpheid gepasseerd kunnen zijn? In mijn tekst staat expliciet vermeld: „Het is bekend dat het normale hormonale evenwicht zich na een zwangerschap moeilijker herstelt.”

Ter illustratie van wat hier werd geformuleerd worden volgende cijfers verstrekt, die op een andere plaats in extenso zullen worden besproken. Aan 120 echtparen, met één of meer zwakzinnige kinderen, werd stelselmatig gevraagd naar de omstandigheden en het tijdstip van de bevruchting bij alle zwangerschappen. Zo konden wij 18 ouderparen opsporen waarbij bij de desbetreffende vrouwen in totaal 20 zwangerschappen waren ontstaan die „blind” of na een eerste menstruatie volgden op een partus of durante lactatione waren „opgezet”. Hiervan waren 13 pathologisch (1 abortus en 12 × congenitale afwijkingen), terwijl bij een controlegroep, die bestond uit alle overige zwangerschappen (106) uit dezelfde huwelijken, de verhouding 25 pct pathologisch was tegen 75 pct normaal. Terugkomend op het geval van proposita zien wij dat de ovulatie plaatsvond in een abnormaal geprotraheerde puerperale cyclus terwijl met zekerheid bekend is dat de eerste coitus pas op de 30ste dag plaatsvond. Hieruit resulteerde een uitblijven van de eerstvolgende menstruatie, én de zwangerschap. Bewijzen achteraf is natuurlijk illusoor, maar de kansen op intrafolliculaire (en eventueel intratubaire) overrijping zijn in dit geval zeer hoog. Dat de congenitale afwijkingen bij dit patiëntje met het syndroom van Goldenhar te wijten zijn aan de overrijpheid van het ovum kan vooralsnog niet worden bewezen. We vermelden hierbij dat we intussen een tweede geval van het syndroom van Goldenhar hebben onderzocht, waarbij een dergelijke etiologie evenzeer waarschijnlijk is.

De voorstelling van zaken betreffende twee vormen van overrijping van de eicel, zoals collega KIRKELS naar voren brengt, kan moeilijk mijn instemming vinden omdat hetodeloos verwarring brengt tussen twee verschillende fenomenen. Het begrip „Überreife Eier” werd door Pflüger (1882) geïntroduceerd. Hij bedoelde hiermede eicellen die in de vrouwelijke genitalia verouderden vóór de bevruchting. MIKAMO (1968) heeft dit begrip meer genuanceerd en een onderscheid gemaakt tussen postovulatoire of intratubaire.

overrijping enerzijds, en pre-ovulatore of intrafolliculaire overrijping anderzijds. Deze begrippen, afkomstig uit de dierbiologie, zijn zeer goed bruikbaar voor het denken in de menselijke fysiologie, ook al moet het bestaan ervan bij de mens nog bewezen worden. De term „overrijpheid” werd nooit gebruikt wanneer men bedoelt de levensduur van de eicel in de zin van leeftijd van de draagster.

Daarenboven moet nog worden opgemerkt dat de tweede reductiedeling niet, zoals de opponent schrijft, aansluit op de eerste. Dit is weliswaar de klassieke opvatting en kan ook oorzaak zijn van het misverstand. Volgens hedendaagse inzichten echter gaat de eicel na de eerste reductiedeling weer in een „tweede” inerte fase over, waaruit zij pas wordt bevrijd door het bevruchtend spermatozoön of een of andere mechanische faktor. Alleen dan kan de tweede reductiedeling volgen. Dit is een zeer belangrijk facet waardoor het begrip van de overrijping scherper naar voren komt. Hoe lang duurt deze tweede rustfase? En is het ovum op het kritieke moment der bevruchting nog steeds in dezelfde conditie, ongeacht de duur van de rustfase? Zijn seconden, minuten, uren of dagen van doorslaggevende betekenis? Collega KIRKELS geeft zelf toe dat „een vertraging van enkele uren al van belang zou kunnen zijn, hetgeen uit dierproeven is gebleken”.

Verder richt de opponent zich tegen enkele auteurs aan wie ik conclusies heb ontleend. Het zal juist zijn dat de benaderingswijze van Hertig niet de ideale is geweest; het oorspronkelijke onderzoekmateriaal stamt uit een tijd van twee decaden terug; de conclusies zijn misschien te scherp geformuleerd; maar zijn ze in wezen verkeerd?

Wat betreft het onderzoek van IFFY hoef ik op de „voor de hand liggende verklaring, die zich aan de kritische lezer opdringt” niet in te gaan daar kan worden verwezen naar de publikaties van IFFY zelf (1968) waarin de betreffende opmerking wordt weerlegd.

Wat betreft de chromosomale stoornissen bij abortusprodukten en bij bedoeld proefondervindelijk dieronderzoek, heb ik vruchteloos mijn stuk nagekeken waar sprake was van „conclusies”. De bedoeling was alleen te wijzen op een analogie die, al hoeft mijn opponent dit niet toe te geven, toch wel tot nadenken stemt.

Terecht schrijft KIRKELS dat GERMAN alleen maar het verband aantoonde tussen het stijgend aantal huwelijksjaren en het voortkomen van mongolisme in de progenituur. Bovendien legt GERMAN een relatie tussen dit verschijnsel en de dalende coitusfrequentie, waarop o.a. de Kinsey-rapporten wijzen. Het verwondert mij echter dat collega KIRKELS de weerlegging van PENROSE hier wel wil aanvoeren, terwijl ze toch door PENROSE zelf en door anderen werd gerelativeerd (WELCH 1968; JONGBLOET 1968).

Tenslotte komt de opponent tot het merkwaardige besluit „dat er nauwelijks een gegeven te vinden blijkt dat de toets der kritiek kan doorstaan” en dat terwijl hij toegeeft dat argumentatie als deze van het onderzoek van BATTAGLIA c.s. hem „ten enenmale ontgaat” en hij tevens voorbijgaat aan de pediatriesch-klinische en de genetische argumenten. Verder wordt gesuggereerd dat mijn hypothesen niet nieuw zouden zijn, terwijl geen gebruik wordt gemaakt van de gelegenheid om de auteurs, die mij in de formulering zouden zijn voorafgegaan, recht te laten wedervaren. Het is immers van belang dat de voorstanders van de overrijpingstheorie elkaar kennen zodat gegevens kunnen worden uitgewisseld!

Wat betreft het vraageken achter de gevaarloosheid van periodieke onthouding, voel ik mij gedwongen met klem mijn waarschuwing betreffende deze methode van anticonceptie te herhalen, wanneer de basale lichaamstemperatuurcontrole wordt verwaarloosd. Wij hebben bij de reeds eerder

genoemde 120 ouderparen gevraagd naar methodes van anticonceptie. Wij konden 29 echtparen ontmoeten waarbij „failure” werd gesignaleerd tijdens het toepassen van P.O. De „accidental pregnancies”, zoals MARSHALL (1968) die omschrijft, werden hierbij niet gerekend. Wanneer we bij deze 29 echtparen de 43 failures analyseren dan blijken 30 pathologische zwangerschappen te zijn voortgebracht (7× abortus, 3× doodgeboorte en 20 kinderen met congenitale afwijkingen). Wanneer de manifeste „user failures” (coitus tot de 10de dag bij een normale cyclus) niet meegerekend worden, dan wordt de trend nog duidelijker: 80 pct der zwangerschappen is dan pathologisch en 20 pct normaal. En bij de 63 zwangerschappen van dezelfde echtparen ten tijde van de periode dat geen P.O. in het spel was, zien we een omgekeerde verhouding van 78 pct normale zwangerschappen tegenover 22 pct abnormale. Wanneer wij de echtparen afzonderlijk nemen, die exclusief gebruik maakten van de postovulatore fase, dan zien we 10 failures met een stijging tot 90 pct pathologische tegenover 10 pct normale zwangerschappen. De verdere analyse en de argumentatie in verband met de overrijping als mogelijke oorzaak van abortus en congenitale afwijkingen tijdens toepassing van P.O. liggen buiten het bestek van dit antwoord. Stelliger dan voorheen ben ik er echter van overtuigd dat de overrijping van de eicel een verklaring zou kunnen geven voor de grotere risico's zowel bij de zwangerschappen op oudere leeftijd als de „blind opgezette” zwangerschappen, de „failures” tijdens P.O. en andere high risk groepen die hier niet besproken zijn.

Verschillende onderzoeken zijn aan de gang om gegevens te verkrijgen over de normale bevolking. Het is naar mijn overtuiging wel zo dat een populatie van zwakzinnigen, zoals een zwakzinnigeninstituut die biedt, beeldversterkend functioneert voor wat zich in de samenleving afspeelt.

Literatuur: CHARTIER, M. en M. GILLAIN (1964) Postpartum et course thermique à propos de 218 observations. *Bull. Soc. roy. belge Gynéc. Obstét.* **34**, 271. — CRONIN, T. J. (1968) Influence of lactation upon ovulation. *Lancet* II, 422. — IFFY, L. (1968) Recent investigations concerning the aetiology of ectopic pregnancies. *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaec.* **8**, 131. — JONGBLOET, P. H. (1968) Overripeness of the egg. *Maandschr. Kindergeneesk.* **36**, 352. — LYON, R. A. en M. J. STAMM (1946) The onset of ovulation during the puerperium. *Calif. Med.* **65**, 99. — MARSHALL, M. J. (1968) A field trial of the basal-body-temperature method of regulating births. *Lancet* II, 8. — SALBER, EVA J., M. FEINLEIB en B. MACMAHON (1965) The duration of postpartum amenorrhea. *Amer. J. Epidem.* **82**, 347. — SHARMAN, A. (1966) *Reproductive physiology of the post-partum period*. Edinburgh. — WELCH, J. P. (1968) Down's syndrome and human behaviour. *Nature (Lond.)* **219**, 506.

Ottersum, 17 juni 1969 P. H. JONGBLOET, *kinderarts*

TROMBOPATHIE NA GEBRUIK VAN ACETOSAL

Het artikel van DE VRIES en TEN CATE (1969) over de risico's van het gebruik van acetosal, is in meer dan één opzicht van belang. Het blijkt duidelijk dat het veelvuldig gebruik van acetosal gevaren met zich meebrengt. Hetzelfde geldt trouwens ook voor fenacetine.

Deze beide medicamenten worden frequent in combinatie voorgeschreven door de arts, vooral bij de minder ernstige klachten, terwijl in vele handelspreparaten acetosal en fenacetine eveneens regelmatig gecombineerd voorkomen. De meeste van dergelijke spécialité's zijn vrij en ongelimiteerd verkrijgbaar. Afgezien van de argumenten en onderzoek-