

- SCHALEKAMP, M. A. D. H., X. H. KRAUSS, M. P. A. SCHALEKAMP-KUYKEN en W. H. BIRKENHÄGER (1973c) Renin suppression in hypertension in relation to body fluid volumes, patterns of sodium excretion and renal haemodynamics. *Clin. Sci.* 45, 283 S.
- SCHALEKAMP, M. A. D. H., X. H. KRAUSS, M. P. A. SCHALEKAMP-KUYKEN, G. KOLSTERS en W. H. BIRKENHÄGER (1971) Studies on the mechanism of hypernatruuresis in essential hypertension in relation to measurements of plasma renin concentration, body fluid compartments and renal function. *Clin. Sci.* 41, 219.
- SCHALEKAMP, M. A. D. H., M. P. A. SCHALEKAMP-KUYKEN en W. H. BIRKENHÄGER (1970) Abnormal renal haemodynamics and renin suppression in hypertensive patients. *Clin. Sci.* 38, 101.
- SCHALEKAMP, M. A. D. H., M. P. A. SCHALEKAMP-KUYKEN, M. DE MOOR-FRUYTIER, T. L. MEININGER, D. J. VAANDRAGER-KRANENBURG en W. H. BIRKENHÄGER (1973b) Interrelations between blood pressure, renin, renin-substrate and blood volume in terminal renal failure. *Clin. Sci.* 45, 417.
- SCHMID, H. E. (1972) Renal autoregulation and renin release during changes in renal perfusion pressure. *Amer. J. Physiol.* 222, 1132.
- TOBIAN, L., A. TOMBOULIAN en J. JANECEK (1959) Effect of high perfusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. *J. clin. Invest.* 38, 605.
- VAUGHAN, E. D., F. R. BÜHLER, J. H. LARAGH, J. E. SEALEY, L. BAER en R. H. BARD (1973a) Renovascular hypertension: Renin measurements to indicate hypersecretion and contralateral suppression, estimate renal plasma flow, and score for surgical curability. *Amer. J. Med.* 55, 402.
- VAUGHAN, E. D., J. H. LARAGH, I. GAVRAS, F. R. BÜHLER, H. GAVRAS, H. R. BRUNNER en L. BAER (1973b) Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Treatment with either spironolactone or chlorthalidone. *Amer. J. Cardiol.* 32, 523.
- WEIR, R. J., J. J. BROWN, R. FRASER, A. KRASZEWSKI, A. F. LEVER, G. M. MCILWAINE, J. J. MORTON, J. I. S. ROBERTSON en M. TREE (1973) Plasmarenin, renin substrate, angiotensin II, and aldosterone in hypertensive disease of pregnancy. *Lancet* I, 291.

Januari 1974

## BRIEVEN AAN DE REDACTIE

### *Mogelijkheid van prenatale diagnostiek van anencefalie en spina bifida*

In de afgelopen jaren is voor een snel toenemend aantal ernstige aangeboren afwijkingen prenatale diagnostiek mogelijk geworden. Door analyse van gekweekte vruchtwatercellen, verkregen bij transabdominale amniocentese in de 14e-16e week van de zwangerschap, kunnen thans chromosoomafwijkingen en omstreeks 30 erfelijke stofwisselingsstoornissen worden vastgesteld (GALJAARD e.a. 1970; MILUNSKY e.a. 1970). Deze onderzoeksmethode kan van grote betekenis zijn voor ouders die reeds eerder met de geboorte van een kind met ernstige aangeboren afwijkingen zijn geconfronteerd en voor hen van wie de familie-anamnese een verhoogd risico aangeeft. Wanneer een aangeboren afwijking tijdig in de zwangerschap wordt geconstateerd, kunnen de ouders om abortus verzoeken en zo hun gezin beperken tot kinderen die niet aan deze afwijking lijden.

Een prenataal vruchtwateronderzoek was tot voor kort niet mogelijk voor de diagnostiek van stoornissen in de embryonale ontwikkeling zoals congenitale hartgebreken, anencefalie en spina bifida.

Onlangs hebben BROCK en SUTCLIFFE (1972) echter vastgesteld dat als een zwangere vrouw een foetus met een open defect van de neurale buis draagt, het vruchtwater een sterk verhoogd gehalte van het foetale eiwit  $\alpha$ -foetoproteïne (AFP) bevat. Sindsdien hebben ver-

schillende onderzoekers dit bevestigd bij analyses van zwangeren met een verhoogd risico voor deze aangeboren afwijkingen (ALLAN e.a. 1973; RANDLE e.a. 1973). Tot nu toe zijn bij dit onderzoek geen fout-positieve of fout-negatieve resultaten verkregen. Bij enkele tientallen zwangeren met een sterk verhoogd AFP-gehalte in het vruchtwater bleek na beëindiging van de zwangerschap de foetus een open defect van de neurale buis te hebben. Uit de meer dan honderd zwangeren bij wie een normaal AFP-gehalte werd gevonden, zijn tot nu toe enkele tientallen kinderen zonder open defect geboren (BROCK, persoonlijke mededeling). Gesloten vormen van spina bifida (ongeveer 15%) kunnen met deze methode niet worden gediagnostiseerd (LAURENCE e.a. 1973).

Omdat deze vorm van prenatale diagnostiek van een ernstige aangeboren afwijking ook voor ons land van groot belang is, heeft onze werkgroep Prenatale Diagnostiek (Rotterdam) allereerst de variatie in het AFP-gehalte van normale vruchtwatermonsters onderzocht. Het AFP-gehalte werd bepaald in een serie van 88 normale vruchtwatermonsters (82 zwangerschappen) verkregen uit verschillende stadia van de zwangerschap. De tabel geeft een overzicht van de gemiddelde en uiterste waarden van het AFP-gehalte in verschillende stadia van de zwangerschap. Het AFP-

gehalte blijkt vanaf de 6e week van de zwangerschap (gerekend vanaf de laatste menstruatie) te dalen, totdat omstreeks de 25e week met de door ons gebruikte techniek geen AFP meer kon worden aangetoond. Nadat deze normale waarden waren vastgesteld, werd een aanvang gemaakt met de toepassing van het vruchtwateronderzoek bij zwangeren met een verhoogd risico op een kind met een open defect van de neurale buis. De „normale” kans op een kind met anencefalie of de open vorm van spina bifida bedraagt ongeveer 2 per 1000 levendgeborenen. Voor echtparen die reeds eerder een kind met een dergelijke afwijking kregen, is het herhalingsrisico aanzienlijk hoger, nl. 5-10%. Ook het bestaan van een hydramnion lijkt een indicatie voor prenataal vruchtwateronderzoek, gezien het verband dat in veel gevallen is vastgesteld tussen hydramnion en een foetus met anencefalie (KLOOSTERMAN 1973). Een bezwaar bij deze laatste indicatie is dat de prenatale diagnose in het algemeen pas na de 20e zwangerschapsweek kan worden gesteld.

Tot nu toe werd het AFP-gehalte bepaald in 18 vruchtwatermonsters van vrouwen voor wie het risico van een kind met een open defect van de neurale buis verhoogd was. In 17 gevallen werd binnen enkele dagen na amniocentese een AFP-waarde gevonden binnen de grenzen van normale waarden (zie de tabel). Ultrasonografisch onderzoek toonde steeds een normale schedelcontour, hetgeen anencefalie uitsloot. Deze zwangerschappen zijn nog niet voltooid. De gevonden AFP-gehalten werden steeds bevestigd bij parallelonderzoek door BROCK (Dept. Human Genetics, Edinburgh). In één geval van hydramnion werd na amniocentese in de 27e zwangerschapsweek een AFP-gehalte van 90 µg/ml gevonden, hetgeen ten

α-FOETOPROTEÏNE-GEHALTE VAN VRUCHTWATER TIJDENS DE ZWANGERSCHAP (NORMALE WAARDEN)

Periode in de zwangerschap (in weken)	Aantal vruchtwatermonsters	AFP-gehalte (µg/ml)*	
		Gemiddelde	Uiterste waarden
6-9	3	52	46-62
10-12	16	31	19-38
13-15	16	28	18-42
16-18	30	23	12-35
19-21	12	14	7-23
22-24	3	< 5**	≤ 5
25-38	8	< 5	< 5

\* AFP werd bepaald door enkelvoudige radiale immunodiffusie met behulp van M-Partigen-AFP-platen en standaard van Behringwerke.

\*\* De minimaal detecteerbare concentratie ligt bij deze methode tussen 2 en 5 µg/ml.

minste 20 maal zo hoog is als de normale waarde voor deze periode. Bij ultrasound-onderzoek en foetografie werd geen foetaal schedeldak vastgesteld. De prenatale diagnose werd bevestigd door de geboorte van een anencephalus in de 29e week.

Hoewel het prenatale vruchtwateronderzoek naar anencefalie en de open vorm van spina bifida nog in een beginstadium verkeert, zijn de eerste resultaten van dien aard dat van een veelbelovende nieuwe mogelijkheid tot preventie van ernstige aangeboren afwijkingen mag worden gesproken.

Er worden in Nederland jaarlijks ongeveer 400 kinderen met open defecten van de neurale buis geboren. De ouders van dergelijke kinderen behoeven thans dank zij de mogelijkheid van prenatale diagnostiek in de vroege zwangerschap niet langer het verlangen naar een (volgend) normaal kind af te wegen tegen de aanvaarding van een grote kans op een (volgend) afwijkend kind.

#### LITERATUUR

- ALLAN, L. D., M. A. FERGUSON-SMITH, I. DONALD, E. M. SWEET en A. A. M. GIBSON (1973) Amniotic-fluid alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of spina bifida. *Lancet II*, 522.
- BROCK, D. H. J. en R. G. SUTCLIFFE (1972) Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet II*, 197.
- GALJAARD, H., M. F. NIERMEIJER en A. L. C. SCHMIDT (1970) Prenatale diagnostiek van chromosomale afwijkingen en erfelijke stofwisselingsstoornissen. *Ned. T. Geneesk.* 114, 1959.
- KLOOSTERMAN, G. J. (1973) Pathologie der secundinae. In: G. J. KLOOSTERMAN e.a., *De voortplanting van de mens*, bl. 239. Centen, Bussum.
- LAURENCE, K. M., A. C. TURNBULL, R. HARRIS, R. F. JENNISON, E. RUOSLAHTI en M. SEPPÄLÄ (1973) Antenatal diagnosis of spina bifida. *Lancet II*, 860.
- MILUNSKY, A., J. W. LITTLEFIELD, J. N. KANFER, E. H. KOLODNY, V. E. SHIH en L. ATKINS (1970) Prenatal genetic diagnosis. *New Engl. J. Med.* 283, 1370, 1441 en 1498.
- RANDLE, G. H. en K. N. CUMBERBATCH (1973) Alpha-fetoprotein levels in amniotic fluid in normal pregnancy and in pregnancy complicated by anencephaly. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth* 80, 1054.

Rotterdam, mei 1974  
Erasmus Universiteit,  
Afd. Celbiologie en Genetica

W. J. KLEIJER  
E. S. SACHS  
M. F. NIERMEIJER  
M. JAHODOVA

Afd. Verloskunde en Gynaecologie