

Jan Paweł Mejnartowicz

**CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA WAD CEWY NERWOWEJ
I WYBRANE CZYNNIKI RYZYKA – BADANIA U DZIECI
URODZONYCH NA TERENIE WOJEWÓDZTWA KUJAWSKO-
POMORSKIEGO, LUBUSKIEGO I WIELKOPOLSKIEGO
W LATACH 1997-2002**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska

Katedra i Zakład Genetyki Medycznej

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry:

prof. dr hab. n. med. Anna Latos-Bieleńska

Poznań 2011

Podziękowania

Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych jest dziełem zbiorowym, takim też staje się i moja praca, niektórym osobom winien jestem szczególne podziękowania:

Pani Profesor Annie Latos-Bieleńskiej, mojemu promotorowi, która jest prawdziwym *spiritus movens* Rejestru, której determinacja, całkowite poświęcenie i dalekowzroczność sprawiła, że wszystko stało się możliwe.

Pani doktor Annie Maternie-Kiryłuk, Koordynatorowi w Zespole Centralnym, za gorące dyskusje, za zaangażowanie i za wyrozumiałość, za bycie wzorem lekarza ...

Wszystkim osobom współpracującym przy wielkim dziele jakim jest Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych, a których mrówcza praca powoduje, że dziesiątki tysięcy rekordów mogą przyczynić się do odkryć. W szczególności dziękuję pani magister Katarzynie Wiśniewskiej i magister Annie Jamry.

Wszystkim tym, którzy tych podziękowań prawdopodobnie nigdy nie przeczytają, to jest rodzinom dzieci z wadami i samym dzieciom oraz wszystkim zgłaszającym lekarzom za włożony, często niczym nienagrodzony trud zgłaszania.

I mojej Rodzinie za to, że nigdy we mnie nie zwątpiła.

Spis treści

1.	Wykaz skrótów użytych w pracy	5
2.	Wstęp.....	6
2.1.	Wady cewy nerwowej - rys historyczny.....	6
2.2.	Rozwój ośrodkowego układu nerwowego i powstawanie wad cewy nerwowej	7
2.3.	Klasyfikacja wad cewy nerwowej.....	9
2.4.	Częstość występowania wad cewy nerwowej.....	11
2.4.1.	Czynniki geograficzne	11
2.4.2.	Trendy sekularne i zależność od pory roku	19
2.5.	Czynniki ryzyka wystąpienia wady cewy nerwowej.....	20
2.5.1.	Stany niedoboru witamin i mikroelementów	20
2.5.2.	Płeć dziecka.....	23
2.5.3.	Ciąża mnoga.....	23
2.5.4.	Czynniki związane z matką wpływające na ryzyko wad	23
2.5.4.1.	Wiek matki i wywiad położniczy	23
2.5.4.2.	Choroby matki	24
2.5.4.3.	Leki.....	25
2.5.4.4.	Spożycie alkoholu i palenie papierosów	26
2.5.4.5.	Inne czynniki szkodliwe	26
2.5.5.	Status socjoekonomiczny	27
2.5.6.	Zawód rodziców	27
2.5.7.	Zespoły wad z towarzyszącymi wadami cewy nerwowej.....	27
2.5.7.1.	Aberracje chromosomowe, w których występuje wada cewy nerwowej.....	29
2.5.7.2.	Zespoły jednogenowe, których elementem jest wada cewy nerwowej.....	30
2.5.7.3.	Wady cewy nerwowej dziedziczące się wieloczynnikowo	34
2.5.7.4.	Wady cewy nerwowej u krewnych i pokrewieństwo rodziców	35
2.6.	Rozpoznanie wad cewy nerwowej	35
2.7.	Sposoby uzyskiwania informacji o rozpowszechnieniu wad wrodzonych - rejestry wad i nadzór.....	36
2.7.1.	Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych	37
3.	Cel pracy	38
4.	Pacjenci i metody	39
4.1.	Miary rozpowszechnienia wad wrodzonych	39
4.2.	Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych.....	40
4.3.	Populacja i obszar objęte analizą	41
4.3.1.	Sposób gromadzenia danych	42
4.3.2.	Analiza danych otrzymanych przez Rejestr Centralny.....	43
4.3.3.	Klasyfikacja wad cewy nerwowej oraz pozostałych wad wrodzonych	44
4.3.4.	Wykształcenie rodziców	46
4.3.5.	Źródło informacji o liczbie urodzeń	46
4.3.6.	Metody analizy wad mnogich	49
4.3.7.	Metody statystyczne.....	49
5.	Wyniki	50
5.1.	Częstość występowania wad cewy nerwowej u noworodków	51
5.1.1.	Częstość występowania wad cewy nerwowej u noworodków urodzonych w latach 1997-2002 w województwach objętych analizą.....	51
5.1.2.	Różnice regionalne w rozpowszechnieniu wad cewy nerwowej u noworodków żywo urodzonych	57
5.2.	Charakterystyka dziecka z wadą cewy nerwowej	64
5.2.1.	Płeć dziecka.....	64
5.2.2.	Zależność pomiędzy typem wady, płcią a żywotnością przy urodzeniu.	66

5.2.3.	Występowanie WCN u dzieci urodzonych z ciąż mnogich.....	67
5.2.4.	Wiek rozpoznania wady u dziecka.....	68
5.2.5.	Wiek płodowy i masa ciała urodzeniowa dziecka z wadą cewy nerwowej.....	69
5.3.	Wady wrodzone współwystępujące u dzieci z wadami cewy nerwowej.....	75
5.4.	Cechy matki dziecka z wadą cewy nerwowej.....	80
5.4.1.	Wiek matki	80
5.4.2.	Wywiad położniczy	81
5.4.2.1.	Kolejność urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej	81
5.4.3.	Wczesniejsze poronienia i niepowodzenia rozrodu	81
5.4.4.	Choroby matki w ciąży i powikłania ciąży	83
5.4.5.	Leki stosowane przez matkę w ciąży.....	87
5.4.6.	Miejsce zamieszkania matki	88
5.4.7.	Wykształcenie matki i ojca dziecka z WCN.....	91
5.5.	Wywiad rodzinny	94
5.5.1.	Ryzyko wad cewy nerwowej u rodzeństwa	95
5.6.	Podsumowanie wyników	96
6.	Dyskusja.....	99
6.1.	Rozpoznanie wad cewy nerwowej i stopień zgłaszalności.....	99
6.2.	Porównanie częstości występowania wad cewy nerwowej stwierdzanej w badaniach własnych z częstościami stwierdzanymi na podstawie innych rejestrów.....	100
6.3.	Różnice regionalne w rozpowszechnieniu występowania wad cewy nerwowej u noworodków żywo urodzonych.....	107
6.4.	Charakterystyka dziecka z wadą cewy nerwowej.....	108
6.4.1.	Płeć dziecka.....	108
6.4.2.	Zależność pomiędzy typem wady, płcią a żywotnością przy urodzeniu	109
6.4.3.	Ryzyko wystąpienia WCN u dzieci urodzonych z ciąży mnogiej	110
6.4.4.	Wiek płodowy i masa ciała dziecka urodzonego z WCN.....	111
6.5.	Wady współwystępujące.....	112
6.6.	Charakterystyka matki i ojca dziecka z wadą cewy nerwowej	114
6.6.1.	Wiek matki i kolejność urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej.....	114
6.6.2.	Niepowodzenia rozrodu.....	115
6.6.3.	Choroby matki w ciąży i powikłania ciąży	116
6.6.4.	Leki stosowane przez matkę w ciąży.....	120
6.6.5.	Miejsce zamieszkania matki	120
6.6.6.	Wykształcenie matki i ojca dziecka z WCN.....	120
6.7.	Ryzyko wystąpienia WCN u rodzeństwa dzieci z WCN.....	121
7.	Wnioski	123
8.	Streszczenie	124
9.	Abstract.....	127
10.	Piśmiennictwo	130
11.	Załączniki	140
11.1.	Aktualny skład Zespołu Centralnego PRWWR	140
11.2.	Przewodniczący Regionalnych Zespołów PRWWR w okresie 1997 do 2002 na terenie objętego niniejszą pracą	141
11.3.	Zadania Kierownika Bazy Danych.....	142
11.4.	Karty zgłoszenia wady u dziecka	143
11.5.	Lista województw i powiatów objętych analizą	145
12.	Spisy.....	146

1. Wykaz skrótów użytych w pracy

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

GUS – Główny Urząd Statystyczny

ICD 10 – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób rewizja 10 (*International Classification of Diseases revision 10*)

PRWWR – Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

ur.m. – urodzenia martwe

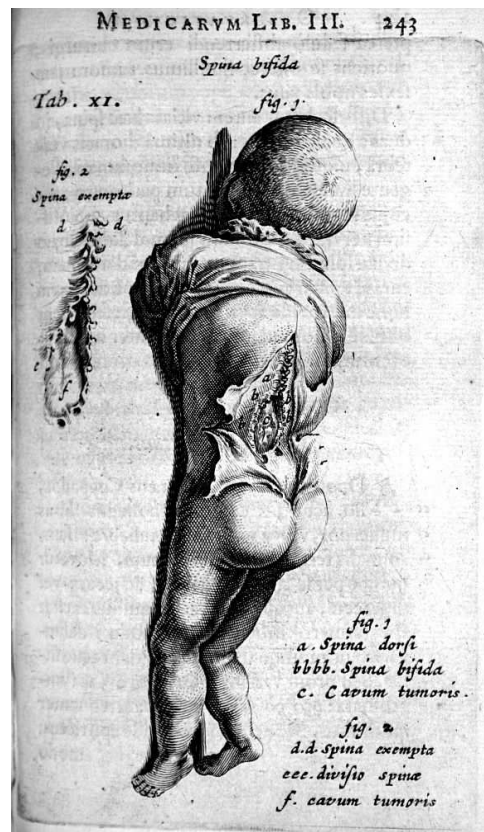
ur.ż. – urodzenia żywe

WCN – wada cewy nerwowej

2. Wstęp

2.1. Wady cewy nerwowej - rys historyczny

Bezmózgowie i rozszczep kręgosłupa są wadami znanymi ludzkości od starożytności. Zmumifikowane zwłoki płodu z bezmózgowiem odnaleziono w sarkofagu w Hermopolis. Znaleźzisko przedstawił w 1926 roku na spotkaniu na spotkaniu Akademii Nauk w Paryżu Etienne Saint-Hilaire. Był to zmumifikowany płód, który odnaleziono w sarkofagu, gdzie grzebano święte zwierzęta starożytnych Egipcjan - ibisy i pawiany.¹ Nieszczęśliwie mumia uległa zniszczeniu podczas II Wojny Światowej w czasie bombardowania Muzeum Berlińskiego, w którym była przechowywana w tamtym czasie.²



Ryc. 1 Rycina przedstawiająca rozszczep kręgosłupa zamieszczona w książce Nicholasa Tulpa *Observationes medicae*, 1652. Na podstawie ³.

Według Elwooda określenie *anencephalus* weszło do powszechnego użytku po tym, jak Cesare Taruffi w swoim czterotomowym dziele *Storia della teratologia* opublikowanym w 1891 zacytował Schlegela jako tego, który użył tego terminu w roku 1812.² Natomiast pierwsze szczegółowe opisy rozszczepu kręgosłupa (Rycina 1) opublikował w 1652 w swojej książce *Observationes medicae* Nicholas Tulp — znany wszystkim z obrazu Rembrandta „Lekcja anatomii”.⁴ Kolejne historyczne opisy serii

przypadków rozszczepu kręgosłupa i bezmózgowia pochodzą od Morganiego (1761) i von Recklinghausena (1886).²

Wydaje się, że najwcześniejsze skamieniałości wskazujące na istnienie ukrytego rozszczepu kręgosłupa datują się na 10 000 lat przed naszą erą, a wadę stwierdzono w 4 spośród 15 kości krzyżowych odkopanych w jaskini Taforalt w Maroku.²

2.2. Rozwój ośrodkowego układu nerwowego i powstawanie wad cewy nerwowej

W czasie drugiego tygodnia embriogenezy tworzą się 3 listki zarodkowe: ektoderma, mezoderma i entoderma. Pod koniec 2. tygodnia od zapłodnienia pośrodkowa ektoderma pod wpływem indukcyjnego wpływu ze strony mezodermy staje się płytką nerwową, która następnie przekształca się w rynienkę nerwową. Powstała rynienka nerwowa w czasie czwartego tygodnia od zapłodnienia ulega zamknięciu tworząc cewę nerwową. Proces zamykania się rynienki nerwowej i powstania cewy nerwowej jest jednym z najbardziej skomplikowanych procesów morfogenetycznych zachodzących w toku embriogenezy.⁵ Złożoność procesu neurulacji sprawia, że jest on wyjątkowo podatny na zaburzenia, a wynikiem tych zaburzeń są wady cewy nerwowej. Cały proces neurulacji zachodzi w ciągu około 10 dni podczas trzeciego i czwartego tygodnia po zapłodnieniu.⁵ Zamykanie się cewy nerwowej zachodzi pod wpływem skoordynowanego działania sił powstających w komórkach i tkankach poza płytką nerwową (określanych mianem sił zewnętrznych) oraz od zjawisk zachodzących w komórkach samej płytki nerwowej (siły wewnętrzne).⁶

Klasyczne opisy zamykania się cewy nerwowej u ludzi przedstawiają ten proces jako rozpoczynający się w jednym miejscu w okolicach przyszłej szyi. Następnie zamykanie się postępować miałyby jednocześnie w kierunku dogłowym i doogonowym płytki nerwowej. Jest to tzw. model zamka błyskawicznego.⁷⁻⁹ W tym *modelu pojedynczego miejsca inicjacji* bezmózgowie i rozszczep kręgosłupa miałyby powstawać w wyniku niepełnego zamknięcia cewy nerwowej odpowiednio na jej końcu dogłowym i doogonowym. Większość wad cewy nerwowej powstawałaby w wyniku pierwotnego niepełnego zamknięcia się cewy nerwowej, a wtórne otwarcie się neuroporu miałyby być dużo rzadsze.¹⁰

Zakwestionowano przydatność modelu pojedynczego miejsca inicjacji zamykania się cewy nerwowej gdyż nie wyjaśnia wszystkich obserwowanych typów wad cewy nerwowej i ich właściwości.¹⁰ Zarzucono, że model ten nie pozwala na wyjaśnienie, dlaczego wady cewy nerwowej występujące w różnych okolicach kręgosłupa mają różne ryzyko ponownego wystąpienia u krewnych, a współwystępujące wady innych układów występują z odmienną częstością w różnych typach wad

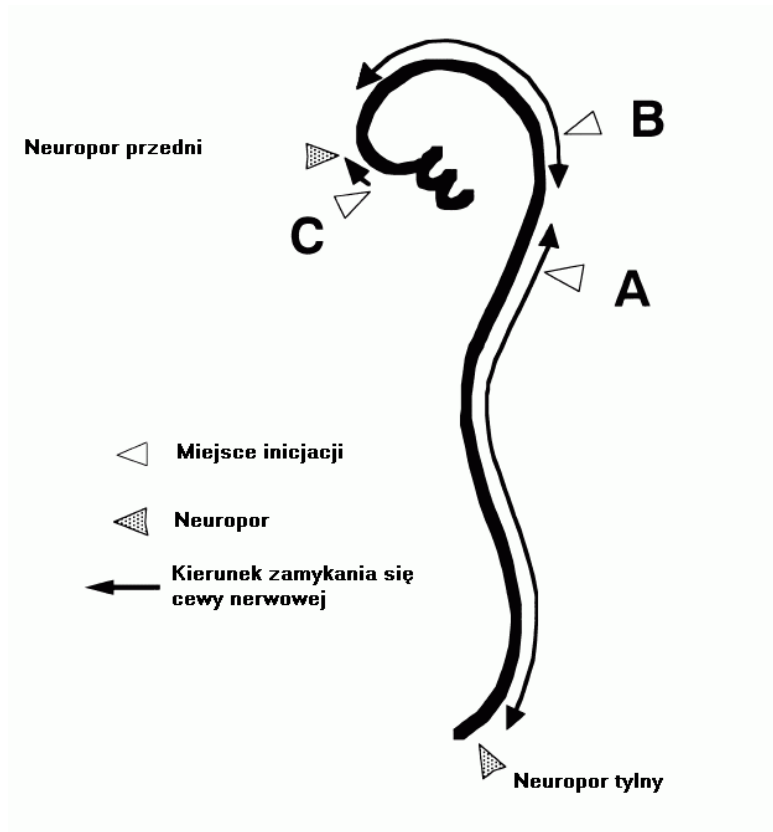
cewy nerwowej. W 1993 roku Van Allen i wsp. zaproponowali, poparty badaniami sekcyjnymi i badaniami na zwierzętach, *model wielomiejscowego zamykania się cewy nerwowej*.¹⁰ W modelu tym zamykanie się cewy nerwowej rozpoczynać miałyby się w 5 punktach cewy, a zaburzenia zamykania odpowiednich odcinków prowadzić do powstania znanych wad cewy nerwowej.

W modelu według van Allen bezmózgowie wynika z niedomknięcia odcinka 2 w przypadku *meroacranium* (częściowe bezmózgowie) i odcinków 2 i 4 w przypadku *holoacranium* (pełne bezmózgowie), rozszczep kręgosłupa powstaje w wyniku doogonowego lub dogłowego niedomknięcia się odcinka 1. Całkowity rozszczep czaszki i kręgosłupa (*craniorachischisis*) jest wynikiem nie zamknięcia się cewy nerwowej w odcinkach 2, 4 i 1. W wyniku braku zespolenia odcinka 3 powstawałby pośrodkowy rozszczep twarzy rozciągający się od wargi górnej poprzez okolice czołową. Przepukliny czaszkowe czołowe i ciemieniowe występowałyby w miejscach połączeń odcinków 3-2 i 2-4, zaś przepuklina potyliczna wynikałaby z niepełnej fuzji w odcinku 4. U ludzi zaburzenia zamykania najbardziej doogonowego odcinka 5 mogłyby być przyczyną powstawania wad obejmujących poziom od L2 do S2.

W roku 2000 Nakatsu i wsp. poddali ten model weryfikacji. Po przeprowadzeniu szczegółowych anatomopatologicznych i histologicznych badań na zarodkach ludzkich stwierdzili obecność tylko 3 miejsc inicjacji zamykania się cewy nerwowej. Badacze zaproponowali nowy model z 3 miejscami inicjacji, który równie precyzyjnie opisuje powstawanie poszczególnych rodzajów wad cewy nerwowej i pozwala na wyjaśnienie patomechanizmu wszystkich rodzajów wad dyzraficznych.¹¹

Niezależnie od przyjętego modelu proces neurulacji pierwotnej kończy się wraz z zamknięciem neuroporu przedniego w dniu 24-25 od zapłodnienia i neuroporu tylnego w 28 dniu od zapłodnienia.^{9,12}

W 9 dniu od zapłodnienia, zanim jeszcze nastąpi zamknięcie się cewy nerwowej, w przedniej części płytki nerwowej widoczne stają się zawiązki przyszłego tyłomózgowia (*rhombencephalon*), śródmózgowia (*mesencephalon*) i przodomózgowia (*prosencephalon*) oraz pęcherzyki oczne. Jednocześnie zgrupowania komórek wzdłuż bocznych krawędzi cewy nerwowej oddzielają się od niej i tworzą parzyste grzebienie nerwowe, z których powstaną główne struktury obwodowego układu nerwowego, opony, melanocyty i twarz.



Ryc. 2 Model wielopunktowego zamykania się cewy nerwowej w embrionie ludzkim. Trójkąty otwarte oznaczają miejsca inicjacji zamykania się cewy (A na poziomie szyi, B – granica śródmózgowiowo-tyłomózgowiowa, C dogłówny koniec rynienki nerwowej); strzałki wskazują kierunki zamykania się cewy nerwowej. Kropkowana strzałka wskazuje miejsca zamknięcia się neuroporów.¹¹

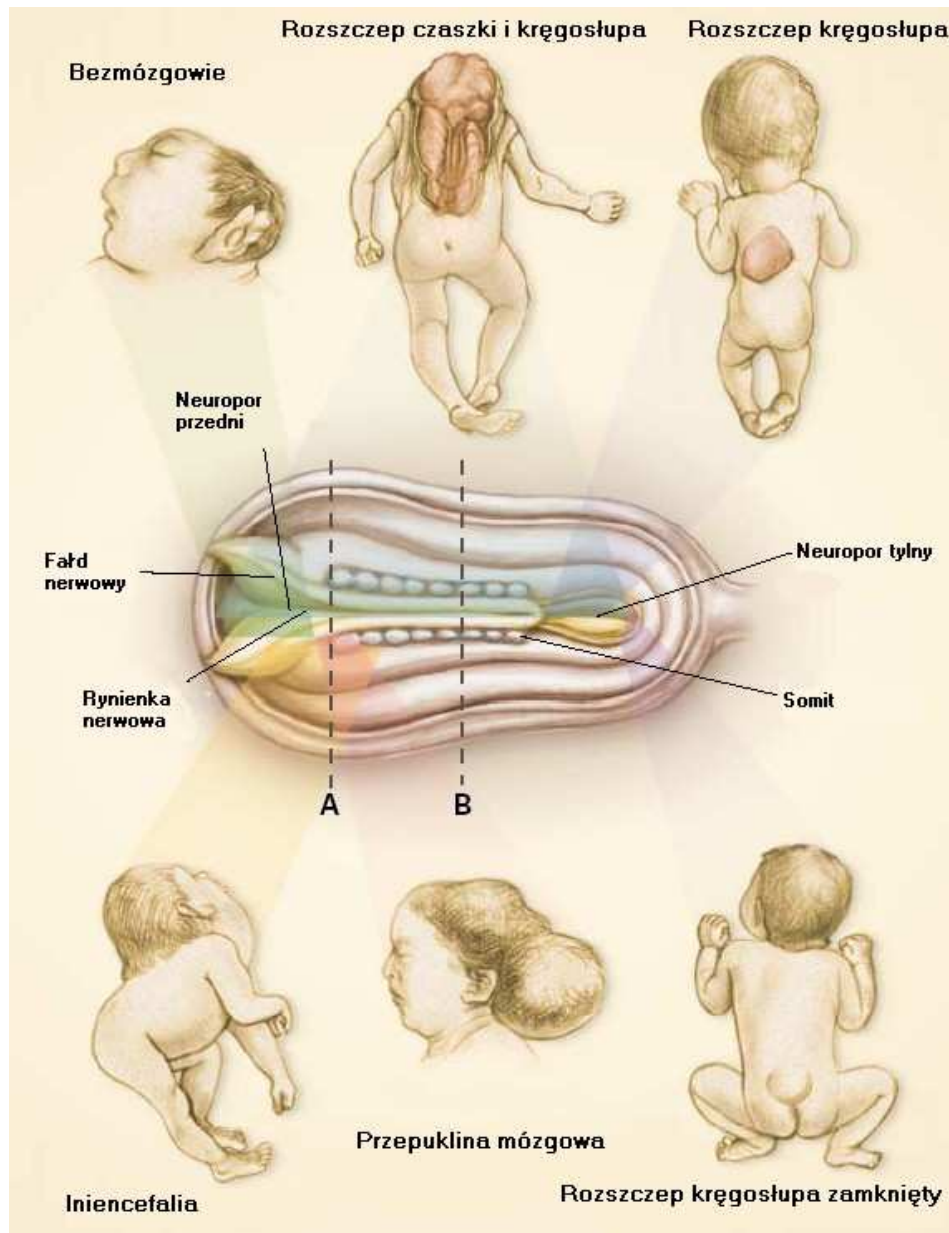
Tyłna część płytki nerwowej i struny grzbietowej ma inny los: tworzą one masę komórek, która w procesie wtórnej neurulacji ulega kanalizacji i przechodzi proces wstecznego odróżnicowania się, w wyniku czego powstają niższe partie rdzenia kręgowego.

Z dniem 32-33 — już po zamknięciu się cewy nerwowej — przodomózgowie dzieli się na pęcherzyki kresomózgowia (*telencephalon*) i międzymózgowia (*diencephalon*) i tym samym z końcem 8. tygodnia rozróżnić można już cztery masy komórkowe. Proces tworzenia pęcherzyków jest prawdopodobnie wynikiem indukcji brzusznej ze strony struny grzbietowej, lecz dokładne mechanizmy indukcji są słabo poznane. Od około 30 dnia od zapłodnienia, główne procesy indukcji są już zakończone i rozpoczyna się proces różnicowania.

2.3. Klasyfikacja wad cewy nerwowej

Wady cewy nerwowej to wady rozwojowe związane z nieprawidłowym zamknięciem szwu tylnego cewy nerwowej. Określane są również mianem wad dyzraficznych.^{7,13} Definicja ta zawęża termin *wady cewy nerwowej*, wykluczając inne wady ośrodkowego układu nerwowego. Niekiedy bowiem termin

„wady cewy nerwowej” stosuje się do wszystkich wad rozwojowych mózgu lub rdzenia kręgowego jako, że cały ośrodkowy układ nerwowy pochodzi z embrionalnej cewy nerwowej.⁸



Ryc. 3 Wady cewy nerwowej i odpowiadające im obszary cewy nerwowej, na podstawie ¹⁴

Wszystkie rodzaje WCN wykazują różny stopień nasilenia. Całkowity brak zamknięcia się cewy nerwowej powoduje powstanie całkowitego rozszczepu czaszki i kręgosłupa (*craniorachischisis*). Bezmózgowie (*anencephalia*, *anencephalus*) powstaje w wyniku zaburzeń zamykania się przedniego neuroporu. W bezmózgowiu stwierdza się całkowity lub częściowy brak struktur mózgowia z reguły obejmujący przodomózgowie, zwykle również i mózdzek.

Poszczególne przypadki różnią się stopniem nasilenia: przyjmować mogą postać *meroacranium* — częściowego bezmózgowia lub *holoacranium* — całkowitego bezmózgowia. W miejscu mózgowia stwierdza się zwykle twór złożony z nieuporządkowanych elementów łącznotkankowych i elementów tkanki nerwowej (*area medullo-vasculosa*).⁷ Przepukliny czaszki również mogą mieć różne nasilenie, a ich nazewnictwo różni się w zależności od zawartości worka przepuklinowego: przepuklina oponowa czaszki (*meningoencephalocoele*), przepuklina oponowo-mózgowa (*meningoencephalocoele*). Spotyka się również utajone rozszczepy czaszki (*cranium bifidum occultum*), które nie obejmują struktur mózgu. Lokalizacja przepuklin czaszki może być różna, najczęstsza z jest lokalizacja potyliczna. Również rozszczep kręgosłupa może mieć różne nasilenie: od stwierdzanych tylko w badaniach radiologicznych ukrytych rozszczepów kręgosłupa (*spina bifida occulta*) poprzez różne postacie przepuklin oponowych, aż po rozległe przepukliny oponowo-rdzeniowe z płytką rdzeniową niepokrytą skórą. Najcięższa postać wady cewy nerwowej to całkowity rozszczep czaszki i kręgosłupa. Podział wad cewy nerwowej na otwarte i zamknięte wynika z braku pokrycia skórą tkanki nerwowej tych wad, wskazującego, że wada powstała w wyniku braku zamknięcia się rynienki nerwowej w okresie neurulacji.⁸

2.4. Częstość występowania wad cewy nerwowej

Do powstania WCN, podobnie jak wielu innych wrodzonych wad rozwojowych, dochodzi na bardzo wczesnym etapie rozwoju embrionalnego. Fakt ten praktycznie uniemożliwia ocenę zapadalności na WCN, gdyż wiele płodów ulega poronieniu, zwłaszcza tych z wadami wrodzonymi, co przekreśla możliwość zarejestrowania faktu powstania płodu z wadą cewy nerwowej. Creasy i Alberman przeprowadzili badanie na populacji kobiet zamieszkujących Londyn (obszar o wysokiej częstości występowania WCN), w którym częstość występowania wad cewy nerwowej u płodów w 8. tygodniu ciąży ocenili na 5,3 na 1000 płodów (wskaźnik rzeczywistej zapadalności), jednocześnie częstość występowania WCN u noworodków wynosiła 2,8 na 1000 urodzeń (chorobowość).¹⁵ W rozdziale *Materiał i metody* wyjaśniono zasadnicze różnice dotyczące pojęć chorobowość i zapadalność w odniesieniu do wad wrodzonych.

2.4.1. Czynniki geograficzne

Częstość występowania WCN u noworodków różni się w zależności od badanego regionu geograficznego. Tabele 2-1, 2-2 i 2-3 obrazują zróżnicowanie częstości występowania WCN u noworodków urodzonych w Polsce, w innych krajach Europy i na świecie.

W Tabeli 2-1 przedstawiono wyniki badań populacyjnych nad częstością WCN w Polsce. Niestety nie opublikowano w Polsce wiele prac, które oceniałyby chorobowość noworodków na WCN zgodnie z definicją podaną w niniejszej rozprawie i zgodnie z ogólnoświatowymi zasadami rejestracji wad cewy nerwowej. W zidentyfikowanych polskich badaniach stwierdzono, że częstość występowania bezmózgowia zawiera się w granicach 2,3 – 5,94 na 10 000 urodzeń żywych i martwych, częstość występowania rozszczepu kręgosłupa od 4,60 – 7,2, zaś przepukliny mózgowej 1,1.¹⁶⁻¹⁸ Dwie prace Pietrzyka i wsp. oraz Latos-Bieleńskiej i wsp. przeprowadzone na przestrzeni blisko 20 lat wykazały bardzo podobne wartości częstości występowania bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa, a także zbliżone wartości ilorazu tych częstości wynoszące około 3,0. W rejestrach, które uwzględniają również wady u płodów z poronień sztucznych iloraz ten zbliżony jest do 1,3.¹⁹

Tabela 2-1 Badania nad częstością występowania WCN i poszczególnych ich rodzajów przeprowadzone w Polsce. Częstość występowania na 10 000 urodzeń żywych i martwych.

Okres badania	Obszar	Liczba urodzeń	Bezmózgowie	Rozszczep kręgosłupa	Przepuklina mózgowej	Razem	Iloraz częstości	Pism.
1972 i 1974	Polska (83,4% urodzeń)	1 012 552	5,9	4,6	-	10,5	0,78	16
1970-1972	Woj. krakowskie	33766	2,7	6,5	Zaliczono do rozszczepu kręgosłupa	9,2	2,41	20
1979-1981	Woj. krakowskie	46 818	2,3	7,0	Zaliczono do rozszczepu kręgosłupa	9,4	3,04	17
1998-1999	Polska (47,5% urodzeń)	371 605	2,6	7,2	1,1	10,90	2,8	18

Na podstawie danych EUROCAT obejmującego europejskie rejestry wad (Tabela 1-2) częstość występowania WCN oceniana w latach 1997 – 2002 wynosiła przeciętnie 9,92 na 10 000 urodzeń żywych, martwych i poronień sztucznych. Należy zwrócić uwagę, że w PRWWR nie są rejestrowane wady stwierdzane u płodów pochodzących z poronień sztucznych (ani z poronień samoistnych), natomiast w krajach przynależących do EUROCAT większość wad cewy nerwowej rejestrowana jest u płodów z poronień sztucznych (66,6% przypadków stwierdzanych wad). Największy odsetek poronień sztucznych z powodu wady cewy nerwowej u płodu odnotowuje walijski rejestr CARIS, w którym 86,6% przypadków wad cewy nerwowej w latach 1997 – 2002 zarejestrowano u płodów z poronień sztucznych.²¹

Najwyższe wartości częstości wad cewy nerwowej w okresie 1997 – 2002 odnotowano w Niemczech (Moguncja), w Bułgarii (Sofia), w Walii, Anglii, Szkocji, we Francji (Strasburg) i w Irlandii (hrabstwo Cork and Kerry). Najniższe wskaźniki występowania wad cewy nerwowej w Europie dotyczą

rejestrów, które nie odnotowują wad u płodów z poronień sztucznych — dotyczy to rejestru ECEMC w Hiszpanii, Galway w Irlandii, ISMAC we Włoszech. Wśród rejestrów, które obejmują rejestrację wady u płodów najniższe wskaźniki odnotowano we Włoszech (rejestry Włochy Północno-Wschodnie, Toskania, Kampania), w Chorwacji i Portugalii.

Lie (2006) przeprowadził przegląd badań nad częstością bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa na podstawie badań przeprowadzonych w różnych krajach świata (również uczestniczących w programie ICDBMS) w latach 1990.²² Stwierdził, że częstość występowania bezmózgowia wyliczona na podstawie wszystkich objętych analizą badań wynosiła 2,2 na 10 000 w okresie wcześniejszym (lata 1991-1995) i 2,1 w okresie późniejszym (1996-2000). Autor podkreślił jednak, że tak obliczona częstość całkowita nie odzwierciedla zakresu zróżnicowania wartości częstości wady, gdyż wskaźniki w poszczególnych uwzględnionych badaniach wykazują znaczną zmienność i wartości częstości znacząco różniły się pomiędzy różnymi badaniami (nawet 100-krotnie w okresie wcześniejszym i 30 w późniejszym). Częstość występowania rozszczepu kręgosłupa we wszystkich objętych analizą badaniach wynosiła 3,1 na 10 000 w latach 1991 – 1995 i 3,4 w latach 1996 – 2000. Różnice w przypadku rozszczepu kręgosłupa były mniejsze (15-krotne dla okresu wcześniejszego i 6-krotne dla późniejszego).

Tabela 2-2 Częstość występowania wad cewy nerwowej w różnych krajach Europy na podstawie danych EUROCAT.²¹ Częstość na 10 000 urodzeń. CARIS: ang. *Congenital Anomally Register and Information Service* (Rejestr Wad Wrodzonych i ECEMC: hiszp.. *Estudio colaborativo español de Malformaciones Congénitas* (Hiszpański Program Badawczy Wad Wrodzonych); ISMAC: wł. *Indagine Siciliana Malformazioni Congenite* (Sycylijski Program Badania Wad Wrodzonych); WB: Wielka Brytania.

Kraj	Rejestr	Lata	Wada	Częstość (na 10 000)		
				UŻ	UŻ+UM	UŻ+UM+PSz
Austria	Styria	1997 – 2001	Bezmózgowie	0,00	0,18	2,21
			Rozszczep kręgosłupa	2,40	2,58	4,05
			Przepuklina mózgowa	1,11	1,10	1,29
			<i>Razem WCN</i>	<i>3,51</i>	<i>3,86</i>	<i>7,54</i>
Belgia	Antwerpia	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,09	0,19	3,09
			Rozszczep kręgosłupa	1,97	2,25	4,88
			Przepuklina mózgowa	0,09	0,09	0,75
			<i>Razem WCN</i>	<i>2,16</i>	<i>2,53</i>	<i>8,72</i>
	Hainaut	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,14	0,14	3,79
			Rozszczep kręgosłupa	2,31	2,58	5,56
			Przepuklina mózgowa	0,14	0,14	0,68
			<i>Razem WCN</i>	<i>2,59</i>	<i>2,85</i>	<i>10,03</i>
Bułgaria	Sofia	1997 – 1999	Bezmózgowie	0,36	3,17	7,41
			Rozszczep kręgosłupa	7,46	8,82	11,64
			Przepuklina mózgowa	0,36	0,71	0,71
			<i>Razem WCN</i>	<i>8,17</i>	<i>12,70</i>	<i>19,75</i>
Chorwacja	Zagrzeb	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,28	0,28	1,68
			Rozszczep kręgosłupa	2,82	3,37	4,21
			Przepuklina mózgowa	0,00	0,00	0,28
			<i>Razem WCN</i>	<i>3,10</i>	<i>3,65</i>	<i>6,17</i>
Dania	Odense	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,00	1,20	3,61
			Rozszczep kręgosłupa	6,05	6,62	7,82
			Przepuklina mózgowa	0,60	0,90	1,20
			<i>Razem WCN</i>	<i>6,65</i>	<i>8,72</i>	<i>12,63</i>
Finałdia	Finałdia	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,26	0,38	3,08
			Rozszczep kręgosłupa	2,80	3,00	4,80
			Przepuklina mózgowa	0,53	0,58	1,77
			<i>Razem WCN</i>	<i>3,59</i>	<i>3,96</i>	<i>9,66</i>
Francja	Auvergne	2002 – 2002	Bezmózgowie	0,00	0,00	2,24
			Rozszczep kręgosłupa	0,75	0,75	2,99
			Przepuklina mózgowa	0,75	0,75	2,99
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,51</i>	<i>1,49</i>	<i>8,21</i>
	Francja Środkowo-Wschodnia	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,03	0,03	1,60
			Rozszczep kręgosłupa	0,73	0,80	3,72
			Przepuklina mózgowa	0,17	0,19	1,53
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,20</i>	<i>1,27</i>	<i>6,35</i>
	Paryż	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,00	0,17	5,98
			Rozszczep kręgosłupa	0,74	0,95	4,90
			Przepuklina mózgowa	0,35	0,43	2,17
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,09</i>	<i>1,56</i>	<i>13,05</i>

Wstęp

				Częstość (na 10 000)		
	Strasbourg	1997 – 2001	Bezmózgowie	0,15	0,15	4,54
			Rozszczep kręgosłupa	1,18	1,32	6,59
			Przepuklina mózgowa	0,44	0,88	2,20
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,76</i>	<i>2,34</i>	<i>13,32</i>
Hiszpania	Asturias	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,51	0,51	6,32
			Rozszczep kręgosłupa	0,00	0,00	3,03
			Przepuklina mózgowa	0,51	0,51	1,26
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,02</i>	<i>1,01</i>	<i>10,61</i>
	Barcelona	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,54	0,94	4,69
			Rozszczep kręgosłupa	0,81	1,21	3,62
			Przepuklina mózgowa	0,27	0,40	1,07
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,62</i>	<i>2,55</i>	<i>9,39</i>
	ECEMC	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,24	0,32	0,32
			Rozszczep kręgosłupa	1,58	1,71	1,71
			Przepuklina mózgowa	0,36	0,36	0,36
			<i>Razem WCN</i>	<i>2,05</i>	<i>2,24</i>	<i>2,24</i>
Kraj Basków	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,10	0,19	6,03	
		Rozszczep kręgosłupa	1,66	1,75	4,77	
		Przepuklina mózgowa	0,10	0,10	0,68	
		<i>Razem WCN</i>	<i>1,86</i>	<i>2,04</i>	<i>11,48</i>	
Holandia	N Netherlands	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,58	1,49	2,89
			Rozszczep kręgosłupa	3,66	4,05	4,79
			Przepuklina mózgowa	0,25	0,50	0,66
			<i>Razem WCN</i>	<i>4,49</i>	<i>6,03</i>	<i>8,35</i>
Irlandia	Cork and Kerry #	1997 – 2001	Bezmózgowie	2,34	4,91	4,91
			Rozszczep kręgosłupa	5,72	7,49	7,49
			Przepuklina mózgowa	0,52	0,78	0,78
			<i>Razem WCN</i>	<i>8,58</i>	<i>13,18</i>	<i>13,18</i>
	Dublin #	1997 – 2002	Bezmózgowie	1,88	3,59	3,59
			Rozszczep kręgosłupa	4,39	4,83	4,83
			Przepuklina mózgowa	1,33	1,48	1,48
			<i>Razem WCN</i>	<i>7,61</i>	<i>9,90</i>	<i>9,90</i>
	Galway #	1997 – 1999	Bezmózgowie	0,00	1,25	1,25
			Rozszczep kręgosłupa	2,51	2,50	2,50
			Przepuklina mózgowa	0,00	0,00	0,00
			<i>Razem WCN</i>	<i>2,51</i>	<i>3,75</i>	<i>3,75</i>
Malta	Malta #	1997 – 2002	Bezmózgowie	1,57	3,50	3,50
			Rozszczep kręgosłupa	4,70	5,06	5,06
			Przepuklina mózgowa	2,35	2,72	2,72
			<i>Razem WCN</i>	<i>8,61</i>	<i>11,29</i>	<i>11,29</i>
Niemcy	Moguncja	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,50	0,50	4,51
			Rozszczep kręgosłupa	14,59	16,03	19,54
			Przepuklina mózgowa	1,51	1,50	2,00
			<i>Razem WCN</i>	<i>16,60</i>	<i>18,03</i>	<i>26,05</i>
	Saxony-Anhalt	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,47	0,58	2,33
			Rozszczep kręgosłupa	1,75	1,74	5,93
			Przepuklina mózgowa	0,12	0,12	1,98
			<i>Razem WCN</i>	<i>2,34</i>	<i>2,44</i>	<i>10,23</i>
Norwegia	Norwegia	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,43	0,85	3,72
			Rozszczep kręgosłupa	2,40	2,78	4,63

Wstęp

				Częstość (na 10 000)		
			Przepuklina mózgowa	0,29	0,34	0,80
			<i>Razem WCN</i>	<i>3,12</i>	<i>3,98</i>	<i>9,14</i>
Portugalia	S Portugal	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,28	0,47	3,10
			Rozszczep kregoslupa	1,61	1,69	2,82
			Przepuklina mózgowa	0,09	0,09	0,47
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,99</i>	<i>2,26</i>	<i>6,40</i>
Szwajcaria	Vaud	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,23	0,23	2,94
			Rozszczep kregoslupa	1,82	2,04	5,44
			Przepuklina mózgowa	0,45	0,45	1,13
			<i>Razem WCN</i>	<i>2,50</i>	<i>2,72</i>	<i>9,51</i>
Szwecja	Szwecja	2001 – 2002	Bezmózgowie	0,27	0,32	4,47
			Rozszczep kregoslupa	1,98	1,97	5,11
			Przepuklina mózgowa	0,16	0,16	0,96
			<i>Razem WCN</i>	<i>2,40</i>	<i>2,45</i>	<i>10,21</i>
Włochy	Kampania	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,29	0,45	2,60
			Rozszczep kregoslupa	1,51	1,54	2,66
			Przepuklina mózgowa	0,19	0,19	0,87
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,99</i>	<i>2,18</i>	<i>6,12</i>
	Emilia Romagna	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,20	0,46	2,03
			Rozszczep kregoslupa	1,25	1,24	3,46
			Przepuklina mózgowa	0,26	0,26	0,78
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,71</i>	<i>1,96</i>	<i>6,28</i>
	ISMAC #	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,40	0,40	0,40
			Rozszczep kregoslupa	3,00	3,00	3,00
			Przepuklina mózgowa	0,50	0,50	0,50
			<i>Razem WCN</i>	<i>3,90</i>	<i>3,90</i>	<i>3,90</i>
	Włochy Północno-Wschodnie	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,21	0,31	1,68
			Rozszczep kregoslupa	1,28	1,28	2,93
			Przepuklina mózgowa	0,09	0,09	0,67
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,59</i>	<i>1,68</i>	<i>5,28</i>
	Toskania	1997 – 2002	Bezmózgowie	0,13	0,19	2,05
			Rozszczep kregoslupa	1,03	1,02	3,45
			Przepuklina mózgowa	0,06	0,13	0,58
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,22</i>	<i>1,34</i>	<i>6,08</i>
Zjednoczone Królestwo	CARIS Walia	1998 - 2002	Bezmózgowie	0,32	0,44	7,45
			Rozszczep kregoslupa	1,46	1,70	8,08
			Przepuklina mózgowa	0,51	0,57	2,08
			<i>Razem WCN</i>	<i>2,28</i>	<i>2,71</i>	<i>17,61</i>
	Glasgow	1997 - 2000	Bezmózgowie	0,50	0,98	6,15
			Rozszczep kregoslupa	3,47	3,69	5,41
			Przepuklina mózgowa	0,25	0,74	2,21
			<i>Razem WCN</i>	<i>4,21</i>	<i>5,41</i>	<i>13,78</i>
	Merseyside & Cheshire	1997 - 1999	Bezmózgowie	0,25	0,61	4,75
			Rozszczep kregoslupa	1,47	1,95	7,07
			Przepuklina mózgowa	0,25	0,24	1,10
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,96</i>	<i>2,80</i>	<i>12,92</i>
	NORCAS	2000 - 2002	Bezmózgowie	0,46	0,68	5,66
			Rozszczep kregoslupa	1,48	1,47	7,02
			Przepuklina mózgowa	0,11	0,23	1,02
			<i>Razem WCN</i>	<i>2,05</i>	<i>2,38</i>	<i>13,70</i>

Wstęp

				Częstość (na 10 000)		
	North Thames	1997 - 2002	Bezmózgowie	0,36	0,82	5,19
			Rozszczep kręgosłupa	0,86	0,93	4,68
			Przepuklina mózgowa	0,07	0,14	1,65
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,29</i>	<i>1,90</i>	<i>11,52</i>
	Oxford	1997 - 2002	Bezmózgowie	0,83	0,83	4,99
			Rozszczep kręgosłupa	1,95	1,94	8,03
			Przepuklina mózgowa	0,00	0,00	0,55
			<i>Razem WCN</i>	<i>2,78</i>	<i>2,77</i>	<i>13,57</i>
	Trent	1998 - 2002	Bezmózgowie	0,25	0,64	3,70
			Rozszczep kręgosłupa	1,25	1,53	5,72
			Przepuklina mózgowa	0,39	0,46	1,49
			<i>Razem WCN</i>	<i>1,89</i>	<i>2,63</i>	<i>10,91</i>
Wessex	1997 - 2002	Bezmózgowie	0,19	0,84	6,84	
		Rozszczep kręgosłupa	0,58	0,71	5,81	
		Przepuklina mózgowa	0,45	0,45	1,81	
		<i>Razem WCN</i>	<i>1,23</i>	<i>2,00</i>	<i>14,46</i>	
Wszystkie rejestry:	Razem	1997 - 2002	Bezmózgowie	0,30	0,57	3,22
			Rozszczep kręgosłupa	1,77	1,94	4,37
			Przepuklina mózgowa	0,31	0,36	1,23
			<i>Razem WCN</i>	<i>2,40</i>	<i>2,89</i>	<i>8,66</i>

Na podstawie danych *International Clearinghouse for Birth Monitoring System* częstość występowania wad cewy nerwowej w latach 1998, 2001 i 2002 mieściła się w przedziale od 1,41 na 10 000 w Izraelu w roku 1998 do 29,29 w Meksyk w roku 1998 (Tabela 1-3).²³⁻²⁵ Najniższe częstości występowania wad cewy nerwowej (około 4-5 na 10000) odnotowano w Nowej Zelandii, Atlancie w USA (nie rejestruje wad u płodów z poronień sztucznych), na Węgrzech i w Czechach, najwyższe natomiast w Ameryce Południowej, w tym w Meksyku, w Zjednoczonych Emiratach Arabskich, w Chinach i w Afryce Południowej.

Tabela 2-3 Częstość występowania poszczególnych typów wad cewy nerwowej w latach 1997,1998, 2001 i 2002 roku na podstawie danych z *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System*, na 10 000 urodzeń żywych, urodzeń martwych i poronień sztucznych, poza rejestrami oznaczonymi §.23-25 Przedstawiono kraje pozaeuropejskie oraz te z rejestrów europejskich, które nie są ujęte w Tabeli 1-2. Wskaźnik częstości dla wszystkich wad cewy nerwowej wyliczono na podstawie danych zawartych w raportach, sumując wskaźniki dla poszczególnych wad (poszczególne wady kodowane są tak, aby przypadki nie dublowały się, z wyjątkiem rejestrów oznaczonych §)

* Dla Australii dane w kolumnie 1995-97 w istocie dotyczą lat 1995-96 a w kolumnie 1998 tylko roku 1997.

Bez danych dotyczących poronień sztucznych.

§ Przepuklina mózgowa jest liczona również wtedy, gdy współwystępuje z rozszczepem kręgosłupa (w tych rejestrach rzeczywista częstość przypadków wad cewy nerwowej jest mniejsza niż sumaryczna liczba przypadków z poszczególnych wadami).

CBDMN: *Chinese Birth Defects Monitoring Network* (Chińska Sieć Monitorowania Wad Wrodzonych) wskaźnik nie obejmuje poronień sztucznych; ECLAMC: *Estudio Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas* (Latynoamerykański Wspólny Program Badawczy nad Wadami Wrodzonymi); IBDMS: *Israel Birth Defects Monitoring System* (Izraelski System Monitorowania Wad Wrodzonych); JAOG: *Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists* (Japońskie Stowarzyszenie Położników i Ginekologów); MRRCM: *Moscow Regional Registry of Congenital Malformation* (Moskiewski Regionalny Rejestr Wad Wrodzonych); RYVEMCE: *Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas* (Meksykański Rejestr i Nadzór nad Zewnętrznyimi Wadami Wrodzonymi); SABDSS: *South African Birth Defects Surveillance Systems* (Południowoafrykański Systemy Nadzoru nad Wadami Wrodzonymi); VBDR: *Victoria Birth Defects Registry* (Rejestr Wad Wrodzonych Wiktorii).

Kraj/Rejestr	Typ wady	1998	2001	2002
Australia, VBDR*	bezmózgowie	-	4,81	5,21
	rozzszczep kręgosłupa	-	5,93	5,21
	przepuklina mózgowa	-	1,12	1,1
	wady cewy razem	-	11,86	11,52
Kanada, Alberta	bezmózgowie	3,16	1,86	1,81
	rozzszczep kręgosłupa	3,69	3,20	2,07
	przepuklina mózgowa	1,32	1,60	1,81
	wady cewy razem	8,17	6,66	5,69
Chiny, CBDMN#*§	bezmózgowie	5,39	3,82	-
	rozzszczep kręgosłupa	8,02	7,26	-
	przepuklina mózgowa	2,46	1,57	-
	wady cewy razem	15,87	12,65	-
Czechy	bezmózgowie	2,85	2,08	1,92
	rozzszczep kręgosłupa	3,73	3,06	3,96
	przepuklina mózgowa	1,10	0,66	0,86
	wady cewy razem	7,68	5,80	6,74
Węgry§	bezmózgowie	2,04	2,45	2,05
	Rozszczep kręgosłupa	3,87	3,17	2,56
	przepuklina mózgowa	0,92	1,02	0,92
	wady cewy razem	6,83	6,64	5,53
Izrael, IBDMS	bezmózgowie	0,47	1,32	2,16
	rozzszczep kręgosłupa	0,94	4,39	3,02
	przepuklina mózgowa	0,00	0,44	0,43

Kraj/Rejestr	Typ wady	1998	2001	2002
	<i>wady cewy razem</i>	1,41	6,15	5,61
Japonia: JAOG#	bezmózgowie	1,87	1,23	1,34
	rozszerzenie kręgosłupa	3,22	5,13	5,49
	przepuklina mózgowa	0,93	1,13	0,90
	<i>wady cewy razem</i>	6,02	7,49	7,73
Meksyk: RYVEMCE# §	bezmózgowie	13,34	7,65	5,50
	rozszerzenie kręgosłupa	13,92	11,48	5,96
	przepuklina mózgowa	2,03	1,53	0,46
	<i>wady cewy razem</i>	29,29	20,66	11,92
Nowa Zelandia#	bezmózgowie	0,54	0,00	0,54
	rozszerzenie kręgosłupa	3,60	1,43	2,16
	przepuklina mózgowa	0,18	0,53	0,36
	<i>wady cewy razem</i>	4,32	1,96	3,06
Ameryka Południowa, ECLAMC#	bezmózgowie	7,02	7,59	6,99
	rozszerzenie kręgosłupa	9,41	10,35	9,72
	przepuklina mózgowa	3,3	2,61	2,73
	<i>wady cewy razem</i>	19,73	20,55	19,44
Afryka Południowa, SABDSS# § W kolumnie 1998 ujęto lata 1996-2000	bezmózgowie	1,56	2,77	3,76
	rozszerzenie kręgosłupa	5,75	13,40	4,70
	przepuklina mózgowa	0,85	0,92	0,47
	<i>wady cewy razem</i>	8,16	17,09	8,93
Zjednoczone Emiraty Arabskie#	bezmózgowie	2,67	5,98	7,14
	rozszerzenie kręgosłupa	6,67	15,54	13,09
	przepuklina mózgowa	5,33	3,59	4,76
	<i>wady cewy razem</i>	14,67	25,11	24,99
Rosja: MRRCM	bezmózgowie	-	3,98	3,77
	rozszerzenie kręgosłupa	-	7,08	4,16
	przepuklina mózgowa	-	0,44	0,79
	<i>wady cewy razem</i>	-	11,50	8,72
Ukraina#	bezmózgowie	-	1,21	8,83
	rozszerzenie kręgosłupa	-	3,64	10,03
	przepuklina mózgowa	-	2,02	2,01
	<i>wady cewy razem</i>	-	6,87	20,87
USA: Atlanta#	bezmózgowie	1,77	0,97	0,59
	Rozszerzenie kręgosłupa	3,76	2,53	3,32
	przepuklina mózgowa	1,1	0,78	0,78
	wady cewy razem	6,63	4,28	4,69

2.4.2. Trendy sekularne i zależność od pory roku

Wykazano, że na przestrzeni dziesięcioleci częstość występowania WCN u noworodków znacznie się zmniejszyła. Do połowy lat 70. wskaźnik chorobowości na wady cewy nerwowej był dobrym wskaźnikiem zapadalności. Rozwój i rozpowszechnienie diagnostyki prenatalnej oraz sztucznych poronień wpłynął na możliwość oceny zapadalności na wadę cewy nerwowej. Częstość występowania WCN u noworodków nie odzwierciedla bezpośrednio ryzyka wystąpienia wady u

plodu. W analizie trendów sekularnych częstości występowania WCN konieczne jest uwzględnienie wszystkich populacji, w których mogą wystąpić te wady: urodzeń żywych, urodzeń martwych, poronień samoistnych i poronień sztucznych.²⁶ Wykazano, że diagnostyka prenatalna miała istotny wpływ na okołoporodową częstość wad cewy nerwowej, większą w przypadku bezmózgowia. Zarówno badania epidemiologiczne obejmujące Wyspy Brytyjskie, Europę Kontynentalną, Australię i Nową Zelandię wykazały spadek częstości występowania WCN tylko w części związany z wprowadzeniem diagnostyki prenatalnej i zabiegów sztucznego poronienia.²⁷⁻²⁹

W związku z wprowadzeniem w roku 1998 w Stanach Zjednoczonych Ameryki obligatoryjnego uzupełniania kwasem foliowym produktów zbożowych częstość występowania bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa poddano szczegółowej analizie (okres dopuszczalnego nieprzymusowego dodawania kwasu foliowego rozpoczął się w 1996). W przeprowadzonych badaniach obejmujących dany okres odnotowano istotny spadek częstości występowania bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa w okresie wzbogacania produktów zbożowych w kwas foliowy.^{30,31} Porównanie wielu badań dotyczących częstości występowania bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej dokonane przez Lie wykazuje, że częstość występowania bezmózgowia w latach przed wzbogacaniem w kwas foliowy oceniano na 1,2 do 2,4 na 10 000 (niższe wartości dotyczą częstości występowania u dzieci urodzonych żywo) i na 1,0 do 2,1 po wprowadzeniu obowiązkowego wzbogacania. Natomiast częstość występowania rozszczepu kręgosłupa w latach przed wzbogacaniem w kwas foliowy oceniano na 2,5 do 5,2 na 10 000 (niższe wartości dotyczą urodzeń żywych) i na 2,0 do 3,5 po wprowadzeniu obowiązkowego wzbogacania.²² Związek przyczynowo-skutkowy pozostaje jednak niejasny³⁰ i niektórzy autorzy wyjaśniają spadek częstości wad cewy nerwowej dalszą poprawą diagnostyki prenatalnej i przerywaniem ciąży, w których płód obciążony jest tą wadą.³² W większości badaniach obejmujących populację Wysp Brytyjskich i Europy Kontynentalnej stwierdzono, że stosunkowo więcej dzieci z bezmózgowiem rodzi się w miesiącach zimowych, lecz nie był to znaczny nadmiar. Podobne zjawisko obserwowano w niektórych badaniach dla chorobowości noworodków na rozszczep kręgosłupa.²⁷

2.5. Czynniki ryzyka wystąpienia wady cewy nerwowej

2.5.1. Stany niedoboru witamin i mikroelementów

Czynnikiem środowiskowym o największym znaczeniu wpływającym na ryzyko wystąpienia wady cewy nerwowej jest ilość kwasu foliowego spożywanego wraz z pokarmami. Na rolę kwasu foliowego w etiologii wad wrodzonych wskazywali już Hibbard i Smithels w latach 60., podkreślając

jego istotną rolę w syntezie nukleotydów, jak i w przemianach aminokwasów.³³ Sugestie te potwierdzono później badaniami epidemiologicznymi, które udowodniły rolę tej witaminy w zmniejszaniu ryzyka urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej w rodzinie, w której urodziło się już dziecko z taką wadą (ryzyko podwyższone), jak i w rodzinach o ryzyku populacyjnym.

W 1980 Smithells i in. opublikowali wyniki badania klinicznego przeprowadzonego bez randomizacji na niewielkiej grupie pacjentów, którego wyniki wskazywały, że podawanie kwasu foliowego lub innych witamin może zredukować ryzyko ponownego urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej.³⁴ Wśród mieszaniny 8 witamin podawanych kobietom biorącym udział w doświadczeniu znajdował się kwas foliowy w dawce 0,36 mg/dziennie. Grupę kontrolną stanowiły kobiety, które już były w ciąży lub które odmówiły udziału w badaniu. W rezultacie tylko 1 z 178 (0,6%) kobieta spośród w pełni stosujących się do zaleceń urodziła po raz drugi dziecko z wadą cewy nerwowej, w porównaniu z trzynastoma z 260 osobowej grupy kontrolnej (5,0%). Oznaczało to 8,9-krotne mniejsze ryzyko względne wystąpienia wady u dziecka kobiety otrzymującej mieszaninę witamin.³⁴

Kolejne badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby wśród kobiet zamieszkałych w południowej Walii. Droga randomizacji spośród kobiet, które urodziły już dziecko z wadą cewy nerwowej wyłoniono grupę kontrolną i grupę kobiet otrzymujących kwas foliowy w dawce 4,0 mg dziennie. Analiza wyników, które przyniosło to doświadczenie, przeprowadzona zgodnie z losowo wyłoniętymi grupami nie pozwalała na jednoznaczne wnioskowanie. Jeśli jednak z grupy kobiet otrzymujących kwas foliowy wykluczono te pacjentki, które w rzeczywistości nie stosowały się do zaleceń i nie pobierały przypisanych tabletek, i włączono je do grupy kontrolnej, wówczas ryzyko ponownego urodzenia dziecka z WCN w grupie otrzymujących witaminę było znacząco niższe, a różnica statystycznie istotna ($p=0,04$). Jednak przesunięcie z grupy do grupy jest naruszeniem zasad randomizacji i może być elementem podważającym wiarygodność doświadczenia. Ponadto wpływać na wiarygodność mogła stosunkowo niewielka liczebność grupy kobiet (111 osób), która wzięła udział w doświadczeniu.³⁵

Rozstrzygnięcie tej kwestii przyniosły dopiero wyniki dwóch innych doświadczeń. Jedno z nich, którego wyniki opublikowano w 1991 roku, przeprowadzone zostało przez MRC Vitamin Study Research Group, którego celem było określenie czy wzbogacanie diety kwasem foliowym lub mieszaniną siedmiu innych witamin (A, D, B1, B2, C i nikotynamid) podawanych w okresie okołokoncepcyjnym (4 tygodnie przed i 12 tygodni po zapłodnieniu) zmniejsza ryzyko urodzenia kolejnych dzieci z wadami cewy nerwowej przez kobiety z grupy wysokiego ryzyka. Uczestniczki zostały przypisane losowo do 4 grup otrzymujących: tylko kwas foliowy (w dawce 4 mg dziennie), kwas foliowy i pozostałe wymienione witaminy, wymienione witaminy bez kwasu foliowego

i placebo. Doświadczenie miało charakter podwójnie ślepej próby. Eksperyment przerwano przed czasem wobec jednoznacznych wyników mimo, iż nie przebadano zaplanowanej liczby kobiet. Około-koncepcyjne podawanie kwasu foliowego zapobiegło wystąpieniu 72% przypadków WCN — względne ryzyko wystąpienia wady cewy nerwowej wynosiło 0,28 (95% przedział ufności 0,12-0,71) w stosunku do grup, które kwasu foliowego nie otrzymywały. Nie wykazano przy tym, aby stosowanie innych witamin wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka ponownego występowania tej wady w rodzinie.³⁶

Powyższe doświadczenie dotyczyło zapobieganiu ponownemu wystąpieniu WCN w rodzinach podwyższonego ryzyka, natomiast wyniki badań Czeizela i Dudasa dotyczyły grupy kobiet o populacyjnym ryzyku wystąpienia tej wady. Przeprowadzili oni randomizowane badanie metodą podwójnie ślepej próby na grupie 4753 kobiet, którą podzielono na dwie podgrupy: grupę otrzymującą mieszaninę pierwiastków śladowych z niewielkim dodatkiem witaminy C i grupę otrzymującą zestaw 12 witamin, pośród nich kwas foliowy w dawce 0,8 mg dziennie, 4 minerałów i 3 pierwiastki śladowych. W grupie 2104 kobiet otrzymujących kwas foliowy nie wystąpił ani jeden przypadek WCN, zaś w grupie kontrolnej stwierdzono 6 przypadków wad cewy na 2052 ciąży, co było różnicą statystycznie istotną ($p = 0,029$).³⁷

Kolejną witaminą której niedobory powiązano z ryzykiem wad cewy nerwowej jest **witamina B₁₂ (kobalamina)**. Stwierdzono, że niskie stężenia witaminy B₁₂ we krwi wiążą się z od dwóch do trzech razy wyższym ryzykiem wystąpienia WCN,^{38,39} również w płynie owodniowym ciąż z płodem z WCN stwierdzano niskie poziomy witaminy B₁₂. Według Raya w populacji kanadyjskiej aż 34% ryzyka wystąpienia WCN u potomstwa można przypisać niedoborom witaminy B₁₂ u matek.

U niektórych noworodków z WCN stwierdzono obniżone wartości stężenia cynku w surowicy lub włosach.⁴⁰⁻⁴³ Grupę narażoną na **niedobór cynku** stanowią wegetarianie, alkoholicy i osoby niedożywione. Ponadto ciąża i doustne leki antykoncepcyjne obniżają stężenie cynku we krwi, prawdopodobnie jako wynik działania estrogenów. Szczególny przypadek stanowią kobiety chore na *acrodermatitis enteropathica* (zespół Brandta), chorobę dziedziczną autosomalnie recesywnie związaną z zaburzeniami wchłaniania cynku w jelicie; dzieci tych matek są szczególnie narażone na występowanie WCN.⁴⁴ W swojej pracy Deya i wsp. stwierdzili, że zarówno niskie stężenia osoczowe cynku u matek jak też niskie stężenia osoczowe cynku u dzieci powiązane były z podwyższonym ryzykiem wystąpienia WCN u płodu.⁴⁵ Ryzyko to było 7,66 razy wyższe (95%CI 2,5 – 23,28), jeśli stwierdzano niższe niż prawidłowe osoczowe stężenia cynku u matek, jakkolwiek po dopasowaniu do stężeń osoczowych noworodka, wieku matki i liczby poprzednich porodów ryzyko to było niższe i wynosiło 1,61 (95% CI 0,25 – 8,7). Obniżone stężenie osoczowe cynku u noworodków wiązało się

z 7,22 wyższym ryzykiem wystąpienia WCN, zaś po dopasowaniu do wieku matki i liczby poprzednich ciąż ryzyko to było jeszcze wyższe (iloraz szans = 9,2 95% CI 1,5 – 56,9). Autorzy tej pracy wskazują na potrzebę przeprowadzenia randomizowanej próby klinicznej z suplementacją cynku w celu określenia wpływu na występowanie WCN.

2.5.2. Płeć dziecka

Wady cewy nerwowej częściej występują u dzieci płci żeńskiej. Odsetek dzieci płci męskiej wśród dzieci z WCN w różnych badaniach wynosił od 41% do 50% w przypadku rozszczepu kręgosłupa.⁴⁶⁻⁵⁰ Przewaga dzieci płci żeńskiej w przypadku bezmózgowia jest wyraźniejsza, w którym odsetek płci męskiej wynosi 28% do 40%.^{49,51-53} Jednocześnie stwierdzono, że wśród dzieci martwo urodzonych z WCN przeważają dzieci płci męskiej, co może być związane z większą śmiertelnością wewnątrzmaciczną płodów męskich. Wiąże się z tym konieczność wyraźnego określenia w opracowaniach porównawczych czy wskaźniki chorobowości dotyczą wszystkich dzieci, zarówno żywo jak i martwo urodzonych, czy tylko żywo urodzonych.

2.5.3. Ciąża mnoga

Wady cewy nerwowej występują częściej w przebiegu ciąży bliźniaczej lub innej ciąży mnogiej.^{54,55} Wyższą częstość występowania WCN u dzieci z ciąż bliźniaczych tłumaczy się prawdopodobnym wspólnym mechanizmem powstawania ciąży bliźniaczej monozygotycznej i wad cewy nerwowej. O ile tylko u 5% bliźniąt WCN występuje u obojga z nich, to odsetek ciąż monozygotycznych jednokosmówkowych-jednoowodniowych jest bardzo wysoki, co wskazuje, że późny podział zygoty może stanowić ów wspólny mechanizm wystąpienia zarówno ciąży bliźniaczej jak i WCN.⁵⁶

2.5.4. Czynniki związane z matką wpływające na ryzyko wad

2.5.4.1. *Wiek matki i wywiad położniczy*

Niektórzy badacze uważają, że wpływ wieku matki na ryzyko wystąpienia WCN jest niewielki.⁵⁷ Jeśli jednak w badaniach stwierdzano znamienne związki między wiekiem matki w dniu urodzenia dziecka z WCN, to ryzyko było wyższe dla matek bardzo młodych i starszych. Pogłębiona analiza wykazywała, że ryzyko to staje się nieistotne po uwzględnieniu liczby wcześniejszych ciąż.⁵⁸

W istotny sposób z ryzykiem wystąpienia WCN powiązana jest liczba poprzednich ciąż. W populacjach o wysokiej chorobowości ryzyko ma charakter krzywej U-kształtnej, gdzie ryzyko jest

wyższe dla pierworódek, mniejsze dla kobiet, które rodziły jeden raz, a zwiększa się znowu dla kobiet, które rodziły 2 i więcej razy. W populacjach o niskim wskaźniku chorobowości na wady cewy nerwowej wzrost ryzyka odnosi się tylko do kobiet, które rodziły więcej niż 2 razy.⁵⁷

W metaanalizie opublikowanych prac dotyczących epidemiologii WCN stwierdzono, że kolejność porodu związana jest z podwyższonym ryzykiem wystąpienia rozszczepu kręgosłupa, ale nie bezmózgowia. Takie same zjawisko stwierdzono dla WCN ogółem, jednak autorzy zauważają, że wynika to prawdopodobnie z ryzyka wystąpienia rozszczepu kręgosłupa.⁵⁹

Ponadto u matek dzieci z WCN znacznie częściej niż w grupie kontrolnej występowały wcześniejsze poronienia samoistne i martwe porody.⁶⁰ Według Blanco-Munoz i wsp. ryzyko wystąpienia bezmózgowia u potomstwa jest do 4,58 razy wyższe u matek z poronieniami w wywiadzie (95% CI 1,22 – 17,23).⁶¹

2.5.4.2. *Choroby matki*

Cukrzyca występująca u matki może prowadzić do wystąpienia WCN u płodu. W 1982 Milunsky stwierdził dziesięciokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia WCN u dzieci matek rasy białej chorujących na cukrzycę insulinozależną,⁶² co potwierdzono w kolejnych badaniach.⁶³ Pomimo dobrej kontroli poziomów glukozy ryzyko wystąpienia WCN jest nadal wysokie, będąc blisko 5-krotnie wyższe niż w ciąży niepowikłanej cukrzycą. W badaniach na modelach zwierzęcych stwierdzono, że wzrost ryzyka wad cewy nerwowej związany jest z obniżoną ekspresją genu Pax3, koniecznego do zamknięcia rynienki nerwowej.⁶⁴ Wykazano również, że nadmiar glukozy w tkankach płodowych podczas organogenezy spowodowany matczyną hiperglikemią stanowi czynnik konieczny jak i wystarczający do powstania wady.⁶⁵

Stwierdzono, że **otyłość** matki (wskaźnik masy ciała ≥ 29 kg/m²) stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia WCN u potomstwa tych matek. Według Wyszynskiego w latach 1969 do 2003 przeprowadzono 12 badań dotyczących ryzyka wystąpienia WCN u kobiet z otyłością, które wykazały znacznie podwyższone ryzyko wystąpienia tej wady u dzieci matek otyłych.⁶⁶ Podwyższone ryzyko WCN u dzieci matek otyłych wiąże się z hiperglikemią,⁶⁵ jak również z faktem, że wiele matek otyłych równocześnie odżywia się niepełnowartościowo.

Również **niedowaga** matki wiąże się z wyraźnym wzrostem ryzyka wystąpienia WCN u płodu. Zjawisko to zaobserwowano okresie tzw. Holenderskiego Głodu Zimowego w latach 1944 do 1945, gdy zaobserwowano prawie dwukrotny wzrost częstości WCN u noworodków płci męskiej.⁶⁶

Obserwacje te stanowiły impuls do przeprowadzenia badań nad znaczeniem okołokoncepcyjnego stosowania kwasu foliowego u kobiet w ciąży.

Także **przegrzanie** (hipertermia) różnego pochodzenia, w tym gorąca kąpiel w wannie, korzystanie z sauny, a także choroby gorączkowe zwiększają ryzyko wystąpienia WCN.⁶⁷⁻⁷² Wyniki metanalizy 15 badań przeprowadzonych w latach 1966 do 2003 wskazują, że ryzyko wystąpienia WCN w wyniku hipertermii wynosi 1,92 (95% CI 1,61 – 2,29)⁷³

2.5.4.3. *Leki*

Stosowanie **leków przeciwpadaczkowych** przez ciężarną matkę również zwiększa ryzyko wystąpienia WCN u jej potomstwa. Podwyższone ryzyko wystąpienia wady cewy nerwowej stwierdzono u potomstwa matek stosujących **karbamazepinę**,^{63,74,75} lub **kwas walproinowy i walproiniany**.^{63,76-78} Badania wskazują, że stosowanie walproinianów wiąże się ze znacznie większym ryzykiem rozszczepu kręgosłupa aniżeli bezmózgowia; w jednym z badań w grupie 34 dzieci z WCN powiązanych ze stosowaniem kwasu walproinowego przez matki, 33 przypadki stanowiły rozszczep kręgosłupa a jeden tylko bezmózgowie.⁷⁹ Warto przypomnieć, że walproiniany stosowane są nie tylko w leczeniu padaczki, ale również chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz w profilaktyce napadów migrenowych bólów głowy – choroby często występującej u kobiet w okresie rozrodczym. W przypadku karbamazepiny badania Jentink wskazują, że stosowanie jej w monoterapii zwiększa ryzyko wystąpienia rozszczepu kręgosłupa (iloraz szans 2,6 , 95% CI 1,2-5,3), choć ryzyko to było 5-krotnie mniejsze niż w przypadku stosowania kwasu walproinowego.⁷⁴

W badaniach przeprowadzonych w latach 50. wykazano, że **aminopteryna** zwiększa ryzyko wystąpienia przepukliny oponowo-rdzeniowej i bezmózgowia.⁸⁰

Klomifen, lek stosowany u kobiet w celu wywołania owulacji w przypadkach bezowulacyjnych cykli miesięcznych, powiązано z ryzykiem występowania zespołu odwróconej perfuzji tętniczej (*acardius-acephalus*), jednak wątpliwe jest klasyfikowanie wady ośrodkowego układu nerwowego w tym zespole do grupy wad cewy nerwowej.⁸¹

Również stosowanie **wysokich dawek** (powyżej 10 000 j. dziennie) **witaminy A** (retinolu) przez kobiety ciężarne powiązано z podwyższonym ryzykiem występowania wad cewy nerwowej u płodu.⁸²

2.5.4.4. *Spożycie alkoholu i palenie papierosów*

Według Clarrena WCN stanowią element spektrum wad występujących w **plodowym zespole alkoholowym**.⁸³ Friedman opublikował doniesienie o trzech przypadkach WCN, które wystąpiły u potomstwa matek znacznie nadużywających alkoholu.⁸⁴ Jednak późniejsze badania epidemiologiczne z grupą kontrolną nie wykazały wzrostu ryzyka WCN u potomstwa kobiet spożywających alkohol w ciąży.⁸⁵

Dotychczas przeprowadzone badania nad związkiem **palenia papierosów** przez matki a ryzykiem WCN u potomstwa nie przyniosły rozstrzygających wyników. W badaniu, które objęło największą populację nie wykazano wzrostu ryzyka,⁸⁵ podobnie jak w wielu innych badaniach.^{66,86} Ryzyko to w niektórych badaniach było nawet istotnie niższe w porównaniu z ryzykiem dla potomstwa matek niepalących.⁸⁷

2.5.4.5. *Inne czynniki szkodliwe*

Narażenie matek na **herbicydy** powoduje wzrost ryzyka wystąpienia WCN (rozszczepe kręgosłupa i bezmózgowia),⁸⁸ co obok zwiększonego ryzyka w przypadku narażenia na **pestycydy** ojców⁸⁹ sprawia, że dzieci ojców i matek pracujących w rolnictwie mają wyższe ryzyko wystąpienia WCN.

Z innych czynników teratogennych powodujących podwyższenie ryzyka wystąpienia WCN należy wymienić **eter glikolowy**,^{90,91} **ołów** zawarty w wodzie pitnej⁹² oraz **rozpuszczalniki organiczne** będące przyczyną zwiększonego ryzyka rozszczepe kręgosłupa i bezmózgowie u potomstwa osób narażonych zawodowo na te substancje (malarze).^{93,94} Wykazano również, że **zamieszkiwanie matek w promieniu do 3 kilometrów** od wysypisk śmieci zwiększa ryzyko WCN u ich potomstwa.⁹⁵

Fumonizyny są mikotoksynami produkowanymi przez niektóre pleśnie z rodzajów *Fusarium*, z których najważniejszą jest *Fusarium verticillioides* (dawniej *F. moniliforme*), często infekująca zbiory kukurydzy.⁹⁶ Spożycie fumonizyn stanowi czynnik ryzyka występowania WCN, zwłaszcza przy współwystępującej genetycznej podatności i niedoborze kwasu foliowego.⁹⁷ Zanieczyszczenie fumonizynami największą rolę odgrywa w populacjach, w których kukurydza i jej przetwory stanowią podstawę codziennej diety (granica Teksasu i Meksyku, Środkowa i Południowa Ameryka, Afryka Południowa i północne prowincje Chin).⁹⁸⁻¹⁰⁰

2.5.5. Status socjoekonomiczny

Jednym z najczęściej stwierdzanych zjawisk jest zależność ryzyka występowania WCN u potomstwa a statusem socjoekonomicznym rodziców.^{101,102} Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia WCN miałyby być niski poziom wykształcenia rodziców, niski dochód na członka rodziny oraz praca w przemyśle lub rolnictwie 3 miesiące przed i jeden miesiąc po zapłodnieniu.²⁶

2.5.6. Zawód rodziców

W przeprowadzonych do tej pory badaniach stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia WCN u potomstwa ojców pracujących jako spawacze (ryzyko 1,4–2,6 razy wyższe w porównaniu z grupą kontrolną) związane z niewielkim narażeniem na dymy spawalnicze oraz z niewielkim narażeniem na promieniowanie ultrafioletowe.¹⁰³ Niewielkie podwyższenie ryzyka (1,4-krotne) obserwowano w przypadku potomstwa ojców pracujących jako pracownicy transportowi.¹⁰⁴ Zawodowe narażenie ojca na kontakt z rozpuszczalnikami wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia bezmózgowia u potomstwa (iloraz szans 2,53), a ryzyko to szczególnie wysokie jest dla potomstwa ojców pracujących jako malarze (iloraz szans 3,43).¹⁰⁵ Nieznacznie podwyższone ryzyko wystąpienia WCN obserwowano u potomstwa ojców pracujących jako sprzątacze (1,7 razy).¹⁰³ W kilku badaniach wykazano, że zawodowa ekspozycja ojców na pestycydy wiąże się z podwyższonym 1,28 – 1,7 razy wyższym ryzykiem wystąpienia WCN.^{103,105} Istnieją również doniesienia, że ojcowie będący pracownikami leśnymi lub stomatologami mają wyższe ryzyko posiadania potomstwa z WCN.¹⁰⁶

W wielu badaniach stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia WCN wśród matek pracujących w rolnictwie. Ryzyko to było 1,8 do 5,6 wyższe w porównaniu z grupą kontrolną.^{104,105,107,108} W części przypadków związane jest to z ekspozycją na pestycydy. Również ryzyko wystąpienia WCN u kobiet pracujących jako sprzątaczkę jest podwyższone około 1,7 – 1,9 razy.^{104,107,109}

Podobnie podwyższone ryzyko wystąpienia WCN stwierdzono w przypadku potomstwa matek pracujących w opiece medycznej⁹³ lub jako asystentki stomatologiczne.¹⁰⁶

2.5.7. Zespoły wad z towarzyszącymi wadami cewy nerwowej

Większość WCN występuje jako wady izolowane (75 – 85% wszystkich przypadków WCN).⁵⁶ Wady cewy nerwowej klasyfikowane jako WCN występujące w zespołach (ang. *syndromic NTDs*) stanowią od 0,4 do 5,6 %.¹¹⁰ Uważa się powszechnie, że wiele wad występujących u dzieci z WCN są wadami wtórnymi do samej wady cewy nerwowej. Obejmują one wady kończyn dolnych (np. stopy końsko-

szpotawe), wodogłowie, zespół Arnolda-Chiari typu II, wady kręgow i krzywizny kręgosłupa. Sugeruje się również, że niektóre inne wady współwystępujące z WCN powstają jako wady wtórne. Obejmują one wady mogące powstawać w wyniku obecności nieprawidłowych krzywizn kręgosłupa lub skrócenia tułowia, co zmniejsza przestrzeń objętość klatki piersiowej lub jamy brzusznej. Wśród tych wad wymienia się wady ściany jamy brzusznej (głównie przepuklina pępkowa), przepuklinę przeponową, uchyłek Meckela i prawdopodobnie wady serca. Drugi główny mechanizm prowadzący do powstania wady wtórnej to zaburzenia migracji komórek grzebieni nerwowych w odcinku dogłowym, który wyjaśniałby powstawanie rozszczepów twarzy i wad serca.⁵⁶

Wady najpowszechniej występujące jako wady współwystępujące z WCN to rozszczepy wargi, wady serca, niedorozwój lub brak małżowiny usznej, wady ubytkowe kończyn, wady ściany jamy brzucha i wady nerek.⁵⁶

Tabela 2-4 Odsetek płodów, u których stwierdzano inne wady rozwojowe towarzyszące różnym typom wad cewy nerwowej

	Bezmózgowie	Rozszczep czaszki i kręgosłupa	Górny rozszczep kręgosłupa	Dolny rozszczep kręgosłupa	Przepuklina mózgowa	Razem
Kallen i wsp. (1998)¹¹¹						
n = 2955 dzieci	25 %	–	35 %	20 %	43 %	23 %
n = 734 płody	26 %	–	–	–	49 %	25 %
Seaver i wsp. (2002)⁵⁶						
n = 559 dzieci i płodów	11 %	41 %	11,6 %	9,4 %	33 %	17%
Hall i wsp. (1988)¹¹²						
n = 512 dzieci	15 %	62 %	19,5 %	6,7 %	30 %	14 %

Jak już wspomniano w większości przypadków wady cewy nerwowej występują jako wady izolowane i uważa się, że charakteryzują się dziedziczeniem wieloczynnikowym.¹⁰⁶ W niektórych badaniach stwierdzano obecność aberracji chromosomowych w 2 do 16% przypadków izolowanych WCN.¹¹³⁻¹¹⁵ W przypadkach WCN współwystępujących z innymi wadami odsetek ten sięgał 24%.¹¹⁴ W przypadku płodów poronionych z WCN odsetek aberracji chromosomowych wzrastał od 40% do 100%.^{15,116,117}

WCN występują szczególnie często w przypadku **cięży mnogiej**. Występują one częściej u bliźniąt monozygotycznych, jednak tylko w 5% wada występuje u obojga bliźniąt. Uważa się, że ciąża mnoga, zwłaszcza monozygotyczność, sprzyja występowaniu WCN lub często współlistnieje z nią, wskazuje się na szczególnie istotny późny podział zygoty prowadzący do ciąży jednowodniowej.⁵⁶

2.5.7.1. *Aberracje chromosomowe, w których występuje wada cewy nerwowej*

W Tabeli 2-5 przedstawiono rodzaje aberracji chromosomowych, dla których opisano występowanie wad cewy nerwowej. Najczęstszą aberracją liczby chromosomów, w której występują wady cewy nerwowej stanowi trisomia chromosomu 18 (zespołu Edwardsa). Są one rzadsze niż częściej występujące w tym zespole wady zakrętów mózgu lub zaburzenia rozwojowe ciała modzelowatego.¹³

Tabela 2-5 Wybrane zespoły aberracji chromosomowych, dla których opisywano występowanie wad cewy nerwowej

Rodzaj aberracji	Rodzaj wady cewy nerwowej	Piśmiennictwo
Aneuploidzie		
Trisomia 2		
Trisomią 8,mozaika	Rozszczep kręgosłupa (w badaniu rentgenowskim)	119
Trisomia 13 (zespół Patau)	Rozszczep kręgosłupa	120,121
Trisomia 14	Przepuklina czaszki	122
Trisomia 15	Przepuklina czaszki	122
Trisomia 18 (zespół Edwardsa)	Wszystkie rodzaje wad cewy nerwowej	121,123-126
Trisomia 21 (zespół Downa)	Rozszczep kręgosłupa	127
Triploidia	Rozszczep kręgosłupa, przepuklina czaszki	121,122,128
Tetraploidia	Rozszczep kręgosłupa	129
Duplikacje		
Dup(2)(p23-pter)	Bezmózgowie, rozszczep kręgosłupa, całkowity rozszczep czaszki i kręgosłupa, przepuklina mózgowa	130,131
dup11p	Rozszczep kręgosłupa	132
dup 6q21-qter	Potyliczna przepuklina czaszki	133
dup20pter-p12	Bezmózgowie	134
Delecje		
del(3)(q27-qter)	Przepuklina czaszki okolicy ciemieniowej	135
del(5)(p15-pter)	Bezmózgowie	130
del5p (zespół cri-du-chat)	Rozszczep kręgosłupa	136
del(7)(q36.1→qter)	Niedorozwój kości krzyżowej	137
del(13)(pter→q21)	Potyliczna przepuklina czaszki	138
del 22q11	Rozszczep kręgosłupa	139
del(X)(p22.1)	Bezmózgowie	140
Chromosomy pierścieniowe		
Chromosom pierścieniowy 13	Bezmózgowie, rozszczep kręgosłupa, przepuklina mózgowa	141,142
Chromosom pierścieniowy 18	Bezmózgowie, przepuklina mózgowa	143
Pozostałe		
t(6p+;11q-)	Całkowity rozszczep czaszki kręgosłupa	144
Zrównoważona translokacja Robertsonowska t(13q,14q)	Wady cewy nerwowej	113
Translokacja X/autosomalna (t(X;22)(q27;q121))	Rozszczep kręgosłupa	145
Inwersja qX	Wady cewy nerwowej	113

Wada cewy nerwowej (bezmózgowie lub iniencefalia) może być elementem zespołu trisomii chromosomu 13 (zespół Patau), jak też triploidii i innych niezrównoważonych aberracji chromosomowych, jak również w przypadku chromosomu pierścieniowatego 13 i 18. W badaniach, które objęły materiał z poronień, stwierdzono wśród płodów z WCN wysoki odsetek aberracji chromosomowych wynoszący od 40% do 100%.^{15,116,117} W serii 212 przypadków WCN

rozpoznanych prenatalnie 6,5% miało aberracje chromosomowe.¹¹⁸ Duplikacje regionu 2p23-pter często stwierdza się w przypadkach wad cewy nerwowej współwystępującej z innymi wadami.¹¹⁵

2.5.7.2. Zespoły jednogenowe, których elementem jest wada cewy nerwowej

Znane są dość liczne zespoły wad dziedziczące się jednogenowo, których elementem składowym jest lub może być WCN. Znane zespoły wad dziedziczące się w sposób jednogenowy autosomalny dominujący, autosomalny recesywny, recesywny sprzężony z chromosomem X zebrano w Tabelach 2-6, 2-7 i 2-8. Istnieją ponadto doniesienia o rodzinach, w których analiza rodowodu wskazuje, że wady te dziedziczyły się zgodnie z modelem autosomalnym recesywnym, autosomalnym dominującym, recesywnym sprzężonym z płcią.

Kibar i wsp. stwierdzili obecność mutacji w genie *VANGL1* u 3 pacjentów: u dwóch z wadą cewy nerwowej występującą rodzinie i u jednego pacjenta z postacią sporadyczną wady cewy nerwowej. *VANGL1* jest homologiem genu muszki owocowej biorącego udział w ustaleniu polarności planarnej komórki.¹⁴⁶ Lie i wsp zidentyfikowali 3 mutacje zmiany sensu w genie *VANGL2* u 3 spośród 163 marto urodzonych lub poronionych płodów rasy żółtej (Chińczycy Han).¹⁴⁷ W modelu *mysim* (Loop-tail) mutacje w genie *Vangl2* powodują powstanie wad cewy nerwowej

Tabela 2-6 Choroby dziedziczone autosomalnie dominująco, których elementem może być wada cewy nerwowej.^{106,110,148}

Zespół (numer MIM)	Rodzaj wady cewy nerwowej (częstość w % przypadków)	Inne wady	Podłoże genetyczne (locus, gen)	Piśmiennictwo
Symetrycznych otworów ciemniowych (168500)	Ukryty rozszczep kręgosłupa w odcinku szyjnym i lędźwiowo – krzyżowym	Przetrwale szerokie ciemniaczka, miejscowy niedorozwój skóry, napady drgawkowe, rozszczep wargi/rozszczep podniebienia	11p12–p11.12, ALX4	106
Zespół Currarino (176450)	Przepuklina oponowa przednia kości krzyżowej (47%)	Niedorozwój kości krzyżowej, zwężenie lub zarośnięcie odbytu, obojnacze narządy płciowe, zdwojenie moczowodu, wodonercze, refluks pęcherzowo-moczowodowy, pęcherz neurogeny, macica dwurożna przetoka odbytniczo-pochowa	7q36, HLXB9	149
Rozszczep kręgosłupa (182940)	Bezmózgowie, torbielowaty rozszczep kręgosłupa, ukryty rozszczep kręgosłupa (14-52%)	diastematomyelia, śródoponowy lub pozaoponowy tłuszczak, owłosienie okolicy krzyżowej lub zachylek, asymetria stawów międzykręgowych, agenezja kości krzyżowej, nietrzymanie moczu		106
Zespół Waardenburga I (193500)	Przepuklina oponowordzeniowa odc. lędźwiowo-krzyżowego (<1%)	Boczne przemieszczenie kątów wewnętrznych szpary powiekowej, zmiany hipopigmentacyjne skóry, biały pukiel włosów, różnobarwność tęczy, niedosłuch czuciowo-odbiorczy, szeroka nasada nosa, rozszczep wargi/podniebienia, niekiedy choroba Hirschsprunga	2q35 PAX3	150
Zespół rozszczepu ręki z towarzyszącą uropatią, rozszczepem kręgosłupa i wadami przepony (183802)	Torbielowaty rozszczep kręgosłupa	Zarośnięcie moczowodu, syndaktylia, rozszczep dłoni lub stopy, wada przepony typu Bochdaleka	Nieznane	151
Wada kości krzyżowej z przepukliną oponową (600145)	Przepuklina oponowa kości krzyżowej (100%)	Przewlekłe zaparcia, przetoki lub ropnie okołodbytnicze, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	1p13 VANGL1	152
Zespół Goldenhara (164210)	Przepuklina czaszki/torbielowaty rozszczep kręgosłupa	Asymetryczne wady twarzy, mikrotia, wyrostki przyduszne, makrostomia, wady kręgosłupa, wady serca	14q32 (większość przypadków sporadyczna)	153
Zespół Weissenbacher-Zweymuller (277610)	Rozszczep kręgosłupa (13%)	Ryzomelia, mikrognatia, krótkowzroczność, jaskra, zmętnienie rogówki, niedorozwój n. wzrokowego, odklejenie siatkówki, hyperteloryzm, obniżona nasada nosa, rozszczep podniebienia, niedosłuch, duże przednie ciemniaczko, płaska potylica, chondroplazja ryzomeliczna hipotonia mięśniowa	6p21.3 COL11A2	154

Wstęp

Tabela 2-7 Zespoły dziedziczone autosomalnie recesywnie, których elementem może być wada cewy nerwowej. Na podstawie^{106,110,148}

Zespół (Nr MIM)	Rodzaj wady cewy nerwowej (częstość w % przypadków)	Inne wady	Podłoże genetyczne (<i>locus, gen</i>)	Piśmiennictwo
Zespół aprosencefalii (207770)	Bezmózgowie (15%)	Zrośnięcie kości ramieniowej i promieniowej, oligodaktylia	Nieznane	¹⁵⁵
Zespół pasm owodniowych (217100)	Różne (55% w przypadkach sporadycznych, 100% w przypadkach rodzinnych)	Pasma owodniowe, amputacje kończyn, rozszczep wargi i podniebienia, wytrzewienie, przepuklina pępowinowa	Nieznane	
Dysplazja kranio-telencephaliczna (218670)	Przepuklina mózgowa czołowa (50%)	Kraniosynoztoza, małowocze, hypoteloryzm, przyduszne wyrostki skórne, opóźnienie rozwoju, niedorozwój nerwu wzrokowego, inne wady ośrodkowego układu nerwowego	Nieznane	¹⁵⁶
Zespół fokomelia-DK (zespół von Voss-Cherstvoy, 223340)	Przepuklina oponowo-mózgowa (100%)	fokomelia, trombocytopenia, wady układu moczowego	Nieznane	¹⁵⁷
Ludzki homolog zespołu dezorganizacji (223200)	Przepuklina oponowa (21%)	Zdwojenie kończyn, polidaktylia, obecność kończyn wyrastających z nieprawidłowych miejsc, wyrostki na palcach, tłuszczak okolicy krzyżowej, zwichnięcie stawów biodrowych, zdwojenia narządów wewnętrznych, rozszczep wargi/podniebienia, głuchota czuciowo-odbiorcza	Nieznane	¹⁵⁸
Dysostoza czołowo-nosowa-twarzowa (229400)	Przepuklina mózgowa czołowa (25%), rozszczep kręgosłupa	Krótkogłowie, zwięźnienie szpar powiekowych, rozszczep wargi, niedorozwój części środkowej twarzy ukryty rozszczep czaszki, hipoplazja kości czołowej, tłuszczak okolicy przedczołowej, opadanie powiek, szpary powiekowe w kształcie litery S, zajęcze oko, niepełne domknięcie się szpar powiekowych, dermoid układu limbicznego, rozszczep powieki, rozszczep tęczówki	Nieznane	^{159, 160}
Zespół braku mięśni pośladkowych (231970)	Ukryty rozszczep kręgosłupa/bezmózgowie (opisano nieliczne przypadki, wszystkim towarzyszyły wady cewy nerwowej)	Wrodzony brak mięśni pośladkowych	Nieznane	¹⁶¹
Zespół hemihypertrofii (235000)	Myelomeningocele (34%)	Połowicza niedoczulica, połowiczy brak odruchów ścięgnistych, skolioza	11p15 AR lub wieloczynnikowe	¹⁶²
Polimorfizm reduktazy 5,10-metylene-tetrahydrofolianowej (236250)	Bezmózgowie, rozszczep kręgosłupa (15% dzieci matek homozygotycznych)	Brak	1p36.3	
Zespół Walker-Warburg (236670)	Przepuklina oponowo-mózgowa potyliczna (24%)	Wodogłowie, gładkomózgowie, miopatia, dysplazja siatkówki, jaskra i inne wady oczu, rozszczep wargi/podniebienia, małousze, brak kanałów słuchowych	9q31-33	1985
Zespół Meckel-Gruber (MKS1 – 249000, MKS2 – 603194, MKS3 – 607361)	Przepuklina oponowo-mózgowa tylna (63%)	Małowocze, rozszczep wargi/podniebienia, torbielowate dysplastyczne nerki, zwłóknienie lub torbiele wątroby, nieprawidłowości narządów płciowych, polidaktylia rąk i stóp	MKS1: 17q21-q24, MKS2: 11q13, MKS3: 8q24	
Zespół Knoblocha (267750)	Przepuklina oponowo-mózgowa potyliczna (95%)	Znaczna krótkowzroczność, przewlekłe odklejenie siatkówki prowadzące do ślepoty, wczesne zmętnienia soczewki, przemieszczenie soczewki	21q22.3	¹⁶³

Wstęp

Hamartomy podwzgórza (241800)	Przepuklina oponowo-mózgowa tylna (12%)	Dysplazja kostna, mikromelia, krótkie żebra, zwichnięcie stawu biodrowego, polidaktylia pozaosiowa, wrodzona wada serca, niedorozwój płuc, dysplazja nerek, mikropenis, hypopituitarizm, pośrodkowy rozszczep wargi, krótki nos, makrocefalia, mikroglоссия, małozuchwie, rozszczep podniebienia	7p13	164
Zespół Kousseffa (245210)	Meningocele (100%)	Wady serca, jednostronna agenezja nerki, nisko osadzone uszy, uszy zagięte kątowno ku tyłowi, cofnięta żuchwa, krótka szyja, niska linia włosów na karku	Wykazano, że zespół związany był z delecjami 22q11	165
Zespół Robertsza (268300)	Wada cewy nerwowej (<1%)	Hypolazja/aplazja k. promieniowej, hypolazja/aplazja k. łokciowej, hypolazja/aplazja k. strzałkowej, wygięcie k. piszczelowej, wady stóp, cztero kończynowa fokomelia, pośrodkowy rozszczep twarzy, niedorozwój szczęki, niedorozwój skrzydełek nosa lub nozdrzy, naczyniak krwionośny twarzy, zmętnienia rogówki, unaczyniona rogówka, obustronny rozszczep wargi/podniebienia, duża łechtaczka, duży penis, dysplazja nerek, nerki wielotorbielowate, trombocytopenia	ESCO2 8p21.1	166,167
Amelia ramienna, wady przedomózgowia i rozszczepy twarzy (601357)	Przepuklina oponowa czaszki przednia (tylko jedno dziecko z 3 miało tego typu przepuklinę)	Obustronny rozszczep wargi/podniebienia, obustronny brak kończyn, skrócenie kości udowej, wady kości strzałkowych, oligdaktylia stóp, skolioza, przepuklina pępkowa, wada przegrody międzykomorowej serca, podwójny moczowód	Nieznane	168
Zespół Jouberta (213300)	przepuklina oponowo-mózgowa potyliczna	Pogłębienie środkowego dołu międzykonarowego, wydłużenie konarów mózdzku, niedorozwój lub aplazja robaka mózdzku; hipotonia, niezborność, opóźnienie rozwoju, dyzmorfia, zaburzenia oddechu pochodzenia ośrodkowego.	9q34.3 INPP5E	169,170
Zespół Rollanda-Desbuquois (224400)	przepuklina oponowo-mózgowa (jeden przypadek)	Chondrodysplazja, nieprawidłowe kręgi, micromelia, dzieci rodzą się martwe lub przeżywają tylko kilka tygodni, wąska klatka piersiowa, rozszczep podniebienia, wodonercze, wodogłowie.	Nieznane	171
Zarośnięcie tchawicy, przepuklina czaszki i wady kończyn (zespół LEL, 607132)	Przepuklina oponowo-mózgowa czołowa (100%)	Zarośnięcie tchawicy, czaszki, wady kończyn	Nieznane	172,173

Tabela 2-8 Zespoły dziedziczone recesywnie sprzężone z chromosomem X, których elementem może być wada cewy nerwowej. XR: dziedziczenie recesywne sprzężone z X, XD: dziedziczenie recesywne sprzężone z X. Na podstawie^{106,110}

Zespół	Rodzaj WCN (częstość w % przypadków)	Inne wady	Podłoże genetyczne (locus, gen)	Piśmiennictwo
Bezmózgowie – rozszczep kręgosłupa (301410)	Rozszczep kręgosłupa, bezmózgowie (40%, 60%)	Brak	XR	106
Zespół CHILD (congenital hemidysplasia, ichtiosiform erythrodermia, limb defects; 308050)	Przepuklina oponowo-rdzeniowa	Jednostronne zmiany o charakterze rybiej łuski, tożsronne wady kończyn i wady narządów wewnętrznych, punkcikowate zwapnienia przynasad	NSDHL Xq28,	110
Zespół Goltz-Gorlin (305600)	przepuklina oponowo-rdzeniowa	Letalny u chłopców, zanik skóry, pasmowate przebarwienia skóry, brodawczaki skóry i błon śluzowych, hipoplastyczne zęby	PORCN Xp11.23	174
Wada kości krzyżowej z przepukliną oponową (312800)	Meningocele (100%)	Mięsak maziówkowy	translokacja (X18) (p11q11) w komórkach nowotworu, XR	106
Zespół brzuszno-piersiowy (zespół wad linii pośrodkowej sprzężony z chromosomem X; 313850)	Bezmózgowie (3%)	Rozszczep podniebienia, rozszczep wargi/podniebienia, przepuklina przeponowa, wady zrastania mostka, wrodzone wady serca (przełożenie wielkich pni tętniczych, drożny przewód tętniczy, serce ektopowe, niedorozwój płuca), przepuklina brzuszna, przepuklina pepowinowa, niedorozwój nerki, spodziectwo	Xq25–q26.1	175
Hetrototaksja sprzężona z chromosomem X (306955)	Przepuklina oponowo-rdzeniowa	Odrotne ułożenie trzewi, złożone wady serca, brak lub wady śledziony	ZIC3 Xq26.2,	110

2.5.7.3. Wady cewy nerwowej dziedziczące się wieloczynnikowo

Stwierdzono, że pewne polimorfizmy genetyczne mogą odgrywać istotną rolę w etiopatogenezie wad cewy nerwowej. Należą do nich polimorfizm w C667T i A988T genu reduktazy metynylotetrahydrofolianu (MTHFR). MTHFR jest enzymem biorącym udział w metabolizmie kwasu foliowego (witaminy B₉). W wielu badaniach stwierdzono, iż homozygotyczność dla tego polimorfizmu wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia wady cewy nerwowej. Jednak rola samego polimorfizmu C677T jako mającego wpływ na metabolizm kwasu foliowego pozostaje dyskusyjna.¹⁷⁶

2.5.7.4. *Wady cewy nerwowej u krewnych i pokrewieństwo rodziców*

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia WCN u potomstwa jest wcześniejsze urodzenie dziecka z tą wadą. Ogólnie przyjętą wartość ryzyka powtórnego wystąpienia WCN u rodzeństwa dziecka z tą wadą wynoszącą 4% (95% CI 3,7 – 4,3), obliczył Little podsumowując wszystkie dostępne mu badania w 1992 roku (dotyczy bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa).¹⁷⁷ Uważa się, że jest to najdokładniejsza dostępna wartość ryzyka, jednak należy wyraźnie podkreślić, że wartość ta nie uwzględnia suplementacji kwasem foliowym.¹⁷⁸ Harper podaje ryzyko 2,5 – 3% w przypadku częstości występowania WCN w populacji wynoszącej 1 na 1000, czyli dla większości populacji Ameryki Północnej i Europy.¹⁷⁹ Podobna wartość wynika z monograficznego rozdziału autorstwa Little'a: dla Europy Kontynentalnej wartość ryzyka ponownego wystąpienia WCN u rodzeństwa oblicza on na 3,53% (95% CI 2,29 – 4,36), która dotyczy łącznie przypadków bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa. Dla populacji Wysp Brytyjskich, która charakteryzuje się wysoką chorobowością na te wady, ryzyko wynosi około 5%.¹⁰⁶ Ponadto według Blanco-Munoz i wsp. ryzyko wystąpienia bezmózgowia u potomstwa jest do 4,58 razy większe u matek z poronieniami w wywiadzie (95% CI 1,22 – 17,23).⁶¹ Dla populacji polskiej wartość ryzyka po urodzeniu jednego dziecka z WCN obliczana jest na 3,2%±1,6.¹⁸⁰ Ryzyko wystąpienia WCN u rodzeństwa dzieci z bezmózgowiem i u rodzeństwa dzieci z rozszczepem kręgosłupa jest podobne.

Ryzyko powtórzenia się WCN u rodzeństwa dzieci z wadą cewy i innymi niepowiązanymi dużymi wadami wrodzonymi jest niższe niż empirycznie określone ryzyko wskazywane zwykle w przypadku izolowanych WCN.¹¹⁰ Podobnie wartości ryzyka empirycznego, z oczywistych względów, nie można stosować w przypadku poradnictwa w rodzinach, gdzie urodziło się dziecko z WCN występującą w ramach znanego zespołu wad uwarunkowanego aberracją chromosomową, chorobą uwarunkowaną jednogennie lub działaniem czynnika teratogennego. Wśród rodzeństwa dzieci z WCN stwierdzono również podwyższone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych innych niż wady cewy nerwowej: dotyczy to występowania wodogłowia oraz rozszczepów wargi i/lub podniebienia.

2.6. **Rozpoznanie wad cewy nerwowej**

Podstawową trudnością, jaką napotyka się przy badaniu rozpowszechnienia chorób jest fakt dynamicznego i wielokrotnego charakteru choroby.¹⁸¹ W odniesieniu do wad, a wad cewy nerwowej w szczególności, problem ten jednak ma mniejsze znaczenie. Dzieje się tak za sprawą prostego diagnostycznie rozpoznania ograniczającego się do oglądania (w przeciwieństwie na przykład do jednostronnej agenezji nerek). Ponadto wada wrodzona jest chorobą, na którą zapada się tylko raz.

2.7. Sposoby uzyskiwania informacji o rozpowszechnieniu wad wrodzonych - rejestry wad i nadzór

W celu gromadzenia informacji o rozpowszechnieniu wad wrodzonych wśród noworodków prowadzone są rejestry wad. Początek ich działalności datuje się na lata 60-te. Wówczas to po epidemii wad wrodzonych związanych ze stosowaniem talidomidu, która miała miejsce w późnych latach pięćdziesiątych i wczesnych sześćdziesiątych, zdecydowano o prowadzeniu rejestrów wad wrodzonych w celu wczesnego wykrywania działań teratogennych. Talidomid był lekiem przeciwwymiotnym szeroko stosowanym w czasie ciąży i spowodował wystąpienie u tysięcy dzieci ciężkich wad wrodzonych. W ciągu kilku lat utworzono systemy nadzoru nad występowaniem wad wrodzonych w Europie (m.in. Norwegii, Szwecji, Węgrzech), w Amerykach (Atlanta w USA w 1968, ECLAMC w Ameryce Łacińskiej również w 1968 [*Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas* – Latynoamerykański Wspólny Program Badawczy nad Wadami Wrodzonymi]) i w innych krajach świata. Od tego czasu nadzór nad wadami wrodzonymi, utrzymując swoją dotychczasową rolę systemu wczesnego ostrzegania o epidemiach wad wrodzonych rozszerzył swoje zadania o inne cele takie jak: ocena wpływu wad wrodzonych na chorobowość i śmiertelność, identyfikację ich przyczyn i ocenę polityki zdrowotnej. Jednocześnie rejestry wad stanęły przed nowymi wyzwaniami wynikających ze zmian w systemach ochrony zdrowia takimi jak zwiększający się wpływ diagnostyki prenatalnej i ewentualnych przerwania ciąży oraz znacznymi zmianami w systemach opieki zdrowotnej w różnych krajach.¹⁸²

Od kilku dekad, wraz z powstaniem regionalnych rejestrów wad, istnieje tendencja do tworzenia organizacji zrzeszających rejestry z różnych krajów, czego przykładem jest utworzony w roku 1979 EUROCAT będący europejską siecią do „Nadzoru wad rozwojowych w Europie” (“Surveillance of congenital anomalies in Europe”). Skrót EUROCAT pochodzi od starej nazwy *European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*.¹⁸³ Organizacje zrzeszające rejestry mogą mieć nawet charakter międzykontynentalny, czego przykładem jest ICBDMs (International Clearing House for Birth Defects Surveillance and Research) utworzony jeszcze wcześniej, bo w 1974 roku i będący pozarządową organizacją pozostającą w oficjalnym związku ze Światową Organizacją Zdrowia. Aktualna obowiązująca od 2004 roku nazwa tej organizacji zrzeszającej 44 rejestry z całego świata to International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research.¹⁸⁴ Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych, na którego danych oparta jest niniejsza praca, jest członkiem pełnoprawnym EUROCAT od roku 2001, przekazując dane od 1999 roku.

2.7.1. Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych

Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR) wyrósł z doświadczeń wielu rejestrów lokalnych prowadzonych w Polsce w ciągu ostatnich kilkudziesięcioleci. PRWWR prowadzony był od 1 kwietnia 1997 roku. Do 31 marca 2000 był to projekt zamawiany przez Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej a finansowany przez Komitet Badań Naukowych jako grant PBZ 019-10. W okresie od 1 lipca 2000 do 31 grudnia 2003 prowadzony był w ramach programu profilaktycznego Ministerstwa Zdrowia pt: "Program Monitorowania i Poprawy Pierwotnej Profilaktyki Wrodzonych Wad Rozwojowych w Polsce".^{185,186}

PRWWR obejmuje swoim nadzorem wszystkie urodzenia matek zamieszkałych na zdefiniowanym obszarze geograficznym. Do końca roku 2003 obejmował on następujące województwa: dolnośląskie, kujawsko-pomorskie, lubelskie, lubuskie, łódzkie, opolskie, podkarpackie, pomorskie, śląskie, warmińsko-mazurskie, wielkopolskie, wielkopolskie, zachodniopomorskie. Tym samym swoim zasięgiem obejmował 230 091 km² kraju (73,59%), populację 27 815 601 osób (71,96%) i około 267 354 urodzeń żywych i martwych rocznie (70,27%).¹⁸⁷

3. Cel pracy

Celem pracy jest:

1. Ustalenie częstości występowania wad cewy nerwowej u noworodków urodzonych w latach 1997-2002 z matek zamieszkałych na terenie województwa wielkopolskiego, kujawsko-pomorskiego i lubuskiego.
2. Ustalenie, czy na terenie województw wielkopolskiego, kujawsko-pomorskiego i lubuskiego występują powiaty o szczególnie wysokiej częstości występowania wad cewy nerwowej, co mogłoby wskazywać na lokalne szkodliwe czynniki środowiskowe.
3. Charakterystyka dzieci z wadami cewy nerwowej pod względem płci, wieku płodowego, masy urodzeniowej, rodzaju występujących wad cewy nerwowej.
4. Określenie, u jakiego odsetka dzieci z wadami cewy nerwowej występują także inne wady rozwojowe i określenie, jakich narządów i układów dotyczą one najczęściej.
5. Charakterystyka potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia wad cewy nerwowej związanych z przebiegiem ciąży, wybranymi cechami rodziców dziecka z WCN oraz warunkami środowiskowymi.
6. Określenie ryzyka wystąpienia wady cewy nerwowej u rodzeństwa dziecka z tą wadą.

4. Pacjenci i metody

4.1. Miary rozpowszechnienia wad wrodzonych

Badania rozpowszechnienia chorób polegają na określeniu częstości występowania chorób (zapadalność, chorobowość) w całej populacji lub w poszczególnych jej podgrupach.¹⁸¹ W odniesieniu do wad wrodzonych miarą częstości rozpowszechnienia jest iloraz liczby przypadków wady wrodzonej podzielonej przez całkowitą liczbę urodzeń przeliczany na 1 000 lub 10 000 urodzeń.

Zapadalność definiowana jest jako częstość nowych przypadków danej choroby, która wystąpiła w kohorcie zdrowych osobników poddanych działaniu czynnika ryzyka choroby w danym przedziale czasu.¹⁸¹ **Chorobowość** definiowana zaś jest jako odsetek chorych osobników w populacji w danym punkcie lub przedziale czasu.¹⁸¹ Tym samym „liczba urodzeń dzieci z wadami wrodzonymi wśród wszystkich urodzeń” nie jest wskaźnikiem zapadalności, lecz jest odsetkiem lub współczynnikiem chorobowości. Oznacza to, że chorobowość jest zjawiskiem populacyjnym, bowiem dotyczy różnic pomiędzy poszczególnymi osobnikami i odnosi się do stanu osobnika (zdrowy - chory), natomiast zapadalność odnosi się do zmian mogących wystąpić u danego osobnika i jest wskaźnikiem ryzyka wystąpienia choroby u danego osobnika¹⁸⁸.

W epidemiologii populacja narażenia jest definiowana jako te osobniki, które byłyby włączone do licznika współczynnika, gdyby stały się przypadkami. Dla wad wrodzonych populacją ryzyka jest grupa wszystkich zygot, zarodków i płodów (produktów zapłodnienia), u których w pewnym momencie może pojawić się wada. Okres podatności na wystąpienie wady jest stosunkowo krótki. Obecność wady zawsze oceniana jest po tym, gdy okres podatności już przeminął (wada wrodzona nie może powstać po urodzeniu, choć rozpoznana może być dużo później). W tej sytuacji jedynym możliwym parametrem określającym rozpowszechnienie jest chorobowość. Punktem czasowym, w którym określamy obecności wady jest moment urodzenia, co prowadzi do zastosowania pojęcia *chorobowość przy urodzeniu*, a biorąc pod uwagę rok kalendarzowy jako okres badany, otrzymujemy *chorobowość przy urodzeniu w danym roku*. Należy podkreślić, że w polskim piśmiennictwie dotyczącym epidemiologii wad wrodzonych tradycyjnie i powszechnie stosuje się termin „częstość występowania wad wrodzonych”, dlatego ten termin stosowany będzie w niniejszej pracy.

4.2. **Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych**

Źródłem identyfikacji dzieci z wadami cewy nerwowej był Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR). Do czasu rozpoczęcia działalności PRWWR funkcjonowały rejestry lokalne, obejmujące populację o liczebności od kilku do kilkunastu tysięcy urodzeń rocznie. Rejestry obejmowały niektóre województwa lub wybrane rejony poszczególnych województw. Zazwyczaj nie były to rejestry oparte na populacji (tj. wg miejsca zamieszkania matki dziecka z wadami), a jedynie rejestry wad u dzieci urodzonych w danym szpitalu lub klinice.

W województwie poznańskim monitorowano częstość występowania wad w formie Regionalnego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych obejmującego województwo poznańskie i częściowo zielonogórskie. Rejestr ten był prowadzony przez Katedrę i Zakład Genetyki Medycznej Akademii Medycznej w Poznaniu. Doświadczenia w prowadzeniu Rejestru Regionalnego, stały się podstawą opracowania projektu rejestru wad obejmującego znaczny obszar kraju i dużą populację, jakim stał się Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych.

W 1998 roku PRWWR obejmował swoją działalnością obszar 25 województw Polski (według ówczesnie obowiązującego podziału administracyjnego kraju). W 1999 roku, zgodnie z nowym podziałem administracyjnym, działalnością zostało objętych 9 województw Polski: dolnośląskie, kujawsko-pomorskie, lubuskie, łódzkie, opolskie, pomorskie, wielkopolskie, warmińsko-mazurskie i zachodnio-pomorskie. W 2000 roku PRWWR poszerzono o województwo śląskie, w 2001 o dwa kolejne województwa: lubelskie i podkarpackie, a w 2003 o województwo mazowieckie. W 2005 roku Rejestrem objęto kolejne dwa województwa - podlaskie i świętokrzyskie. Od początku roku 2007, po włączeniu województwa małopolskiego, działalność Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych obejmuje całą Polskę.

Przy Katedrze i Zakładzie Genetyki Medycznej ówczesnej Akademii Medycznej w Poznaniu utworzony został Centralny Zespół Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych. Zespół jest odpowiedzialny za organizację systemu rejestracji wad, prowadzenie bazy danych Rejestru, koordynację wszystkich działań zmierzających do uzyskania kompletności zgłoszeń i weryfikacji rozpoznań, a także za analizę uzyskanych danych. Ze względu na rozległość terenu, dla zapewnienia właściwego nadzoru na szczeblu regionów, w 1997 roku powołane zostały Regionalne Zespoły PRWWR. Pełniły one wiodącą rolę w prowadzeniu Rejestru na danym terenie, nadzorze nad zgłaszaniem wrodzonych wad rozwojowych i rozwijaniu poradnictwa genetycznego. Były odpowiedzialne za koordynację działań ściśle współpracujących jednostek akademickich, wojewódzkich i terenowych w danym regionie. Po wprowadzeniu nowego

podziału administracyjnego kraju Regionalne Zespoły PRWWR przekształcono w Wojewódzkie Zespoły PRWWR, które kontynuowały poprzednie zadania. Na terenie objętym Rejestrem działa 14 Zespołów Wojewódzkich (uprzednio Regionalnych). W Załącznikach 10.1 i 10.2 przedstawiono skład osobowy Zespołu Centralnego przedstawiono oraz przewodniczących Regionalnych (Wojewódzkich) Zespołów PRWWR w okresie, który obejmuje pracę. W Załączniku 10.3 przedstawiono zadania Kierownika Bazy Danych.

4.3. Populacja i obszar objęte analizą

Niniejsza praca obejmuje populację dzieci urodzonych w okresie od 1 stycznia 1997 roku do 31 grudnia 2002 roku. Uwzględniono dzieci urodzone z matek zamieszkałych na terenie nowych województw kujawsko-pomorskiego, lubuskiego i wielkopolskiego. W pracy celem uproszczenia zamiennie stosowane jest niekiedy wyrażenie „dzieci urodzone na danym terenie”. W każdym takim wypadku oznacza to „dzieci urodzone z matek zamieszkałych na danym terenie”.

Z dniem 1 stycznia 1999 zgodnie z *Ustawą o wprowadzeniu zasadniczego trójstopniowego podziału terytorialnego państwa* (Dz.U. z 1998 r. Nr 96, poz. 603) w Rzeczypospolitej Polskiej wprowadzono zasadniczy trójstopniowy podział terytorialny państwa i zmniejszono dotychczasową liczbę 49 województw do 16 zgodnie z nowym podziałem, wprowadzając jednocześnie nową jednostkę administracyjnego podziału terytorialnego, jakim jest powiat. Zasięg terytorialny gmin nie uległ zmianie. Dla wszystkich dzieci urodzonych przed datą wprowadzenia trójstopniowego podziału na przypisano powiat i nowe województwo. W bazie danych Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych pozostała informacja o starym województwie i regionie. Nie we wszystkich przypadkach dysponowano na tyle pełnymi danymi adresowymi, aby takie przypisanie powiatu lub województwa było możliwe.

Szczegółowy wykaz powiatów zawarto w Załączniku 11.5. Podział na powiaty jest zgodny z podziałem administracyjnym z dnia 1.01.2001, kiedy to na mocy *Rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 31 maja 2001 r. w sprawie utworzenia, ustalenia granic i zmiany nazw powiatów oraz zmiany siedziby władz powiatu* (Dz.U. 2001 nr 62 poz. 631) z powiatu nowosolskiego wydzielono powiat wschowski, który objął trzy gminy: gminę Sława, gminę Szlichtyngowa i gminę Wschowa. Wszystkie miejscowości zostały przypisane określonym gminom a w konsekwencji powiatom i województwom zgodnie z tym podziałem.

Do PRWWR zgłaszano dzieci, których wiek w dniu rozpoznania wady był nie większy niż 2 lata.

O ile w bazie danych rejestrowane są wszystkie dzieci zgłoszone, o tyle do celów niniejszej pracy uwzględniono jedynie dzieci urodzone żywo lub martwo i nie objęto analizą wad stwierdzanych u płodów pochodzących z poronień samoistnych lub sztucznych. Zastosowano definicję porodu martwego zgodną z oficjalną nomenklaturą statystyczną (*Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2004 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie rodzajów dokumentacji medycznej w zakładach opieki zdrowotnej, sposobu jej prowadzenia oraz szczegółowych warunków jej udostępniania* [Dz. U. z dnia 8 października 2004 r.]):

Poronieniem określa się wydalenie lub wydobycie z ustroju matki płodu, który nie oddycha ani nie wykazuje żadnego innego znaku życia, jak czynność serca, tętnienie pępowiny lub wyraźne skurcze mięśni zależnych od woli, o ile nastąpiło to przed upływem 22. tygodnia ciąży (21 tygodni i 6 dni).

Urodzeniem żywym określa się całkowite wydalenie lub wydobycie z ustroju matki noworodka, niezależnie od czasu trwania ciąży, który po takim wydaleniu lub wydobyciu oddycha lub wykazuje jakiegokolwiek inne oznaki życia, takie jak czynność serca, tętnienie pępowiny lub wyraźne skurcze mięśni zależnych od woli, bez względu na to, czy sznur pępowiny został przecięty lub łożysko zostało oddzielone.

Zgonem płodu (urodzenie martwe) określa się zgon następujący przed całkowitym wydaleniem lub wydobyciem z ustroju matki, o ile nastąpił po upływie dwudziestego drugiego tygodnia ciąży lub później. O zgonie świadczy to, że po takim wydaleniu lub wydobyciu płód nie oddycha ani nie wykazuje żadnego innego znaku życia, jak czynność serca, tętnienie pępowiny lub wyraźne skurcze mięśni zależnych od woli.

4.3.1. Sposób gromadzenia danych

Podstawowe zgłoszenie do PRWWR następowało z wykorzystaniem specjalnie do tego celu opracowanej karty zgłoszenia. Przykłady wypełnionych Kart zgłoszenia zawarto w załączniku 11.4. Zgłoszenia dokonywał lekarz stwierdzający wadę, korzystając z instrukcji zawartej w karcie zgłoszenia. Wypełnione karty zgłoszeń z całego terenu Rejestru każdy zakład opieki zdrowotnej odsyłał bezpośrednio do Zespołu ds. PRWWR przy Katedrze i Zakładzie Genetyki Medycznej Akademii Medycznej w Poznaniu.

Zgłoszenie dziecka z wadą wrodzoną jest nieobowiązkowe. Rejestr korzysta z wielu źródeł informowania o dzieciach z wadami wrodzonymi. Źródła te to: oddziały położnicze, oddziały

noworodkowe, oddziały pediatryczne, otwarte lecznictwo pediatryczne, a w szczególności poradnie genetyczne. W latach 1997 – 2002 na terenie województw wielkopolskiego i lubuskiego wyznaczone osoby sprawdzały karty rozwoju noworodka pod kątem rozpoznania wady wrodzonej u noworodka.

4.3.2. Analiza danych otrzymanych przez Rejestr Centralny

Po otrzymaniu wypełnionego formularza Zgłoszenia wady dane wprowadzano do komputerowej bazy danych jednocześnie sprawdzając ich poprawność. W szczególności poświęcono uwagę wadom mogącym być konsekwencją WCN. Do bazy danych nie wprowadzano wad będącym konsekwencją obecności WCN jak np. zniekształcenia i wady stóp w przypadku rozszczepu kręgosłupa.

Wady u zgłoszonego dziecka analizowano również pod kątem możliwości rozpoznania u dziecka z wadą cewy nerwowej znanego zespołu wad wrodzonych. W przypadku aberracji chromosomowych tylko wtedy uznawano rozpoznanie przyczynowe, jeśli znany był wynik kariotypu.

Baza danych PRWWR jest relacyjną bazą danych korzystającą z serwera bazy danych Oracle. W ciągu lat istnienia bazy danych następował stopniowy rozwój jej struktury podyktowany koniecznością dostosowywania do zwiększających się wymagań, zwiększania i doprecyzowania zakresu analizowanych danych lub zaprzestania analizy innych zakresów danych. Duży wpływ na strukturę bazy danych miała zmiana podziału terytorialnego kraju czy wprowadzenie klasyfikacji anatomiczno-terapeutycznej leków. Do wprowadzania danych do bazy służą formularze działające w środowisku Oracle Forms opracowane przez informatyków pod kierownictwem prof. dr hab. inż. Jerzego Brzezińskiego, Kierownika Zakładu Systemów Informatycznych Instytutu Informatyki Politechniki Poznańskiej i przy udziale autora.

Dane z bazy danych można uzyskać zarówno poprzez aplet Excela stworzonego specjalnie na potrzeby Rejestru, jak również bezpośrednio z bazy korzystając z języka SQL (ang. Structured Query Language – strukturalny język zapytań), używanego do tworzenia, modyfikowania baz danych oraz do umieszczania i pobierania danych. Autor do pobrania danych wykorzystał Microsoft Access korzystającego z SQL. Z pobranych danych autor utworzył bazę danych, która stanowiła bezpośrednie źródło danych do analiz i obliczeń na potrzeby niniejszej pracy.

4.3.3. Klasyfikacja wad cewy nerwowej oraz pozostałych wad wrodzonych

Analizą objęto przypadki WCN, które można zaklasyfikować do jednej z kategorii Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Stanów Chorobowych Rewizja 10.¹⁸⁹ Stany chorobowe zaliczane do WCN szczegółowo przedstawia Tabela 4-1. Pozostałe wady występujące u dziecka również klasyfikowano zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Stanów Chorobowych Rewizja 10.

W związku z możliwością współistnienia różnych WCN u dziecka przyjęto następujące zasady, w wyniku których każdemu dziecku przypisano jedną WCN:

- jeśli dziecko miało bezmózgowie i rozszczep kręgosłupa jako wadę kodowano bezmózgowie (o ile nie był to całkowity rozszczep czaszki i kręgosłupa),
- jeśli dziecko miało bezmózgowie i przepuklinę mózgową kodowano wyłącznie bezmózgowie,
- jeśli miało rozszczep kręgosłupa i przepuklinę mózgową kodowano przepuklinę mózgową.

Oznacza to, że każdy przypadek dziecka z WCN liczony jest tylko raz. Zasady te są zgodne ze stosowanymi przez organizacje zrzeszające większość rejestrów wad na świecie (EUROCAT, ICBDMMS).

Podczas analizy wad współwystępujących u dziecka z WCN każdego dziecka zakwalifikowano do jednej z wykluczających się wzajemnie grup:

- wada izolowana, jeśli WCN była jedyną wadą lub występujące wady należały do sekwencji spowodowanej obecnością wady cewy nerwowej,
- zespół aberracji chromosomowej, jeśli potwierdzony był badaniem kariotypu,
- znany zespół wad, jeśli występujące wady pozwoliły na ustalenie rozpoznania określonego zespołu,
- wady mnogie, jeśli nie można było zakwalifikować do żadnego z powyższych .

Jeżeli dziecko miało więcej niż jedną wadę nie będącą WCN, wówczas każda z wad dodatkowych była uwzględniana w analizie, co oznacza, że niektóre przypadki liczone były wielokrotnie i suma wszystkich wad występujących u dzieci przekracza liczbę dzieci z wadami mnogimi.

Pacjenci i metody

Tabela 4-1 Klasyfikacja wad cewy nerwowej na podstawie Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych Rewizja 10 (ICD10).

Kod ICD 10 trójznakowy	Kod ICD 10 czteroznakowy	Polska nazwa ICD 10 i wady kwalifikowane do danego kodu oraz wyłączenia
Q00		Bezmózgowie i podobne wady rozwojowe
	Q00.0	Bezmózgowie w tym: <ul style="list-style-type: none"> • wrodzony brak głowy (acefalia), • wrodzony brak czaszki (bezczaszkwiec), • brak rdzenia kręgowego i mózgu; • brak jednej półkuli mózgowej; • brak połowy czaszki
	Q00.1	Rozszczep czaszki i kręgosłupa
	Q00.2	Rozszczep potylicy (iniencephalia)
Q01		Przepuklina mózgowa: Obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> • przepuklina mózgowo-rdzeniowa; • przepuklina mózgowa z wodogłowiem, • przepuklina oponowo-czaszkowa z płynem, • przepuklina oponowa czaszki, • przepuklina oponowo-mózgowa. <p>W oryginalnej klasyfikacji nie obejmuje: zespołu Meckela-Grubera (Q61.9). W niniejszej pracy uwzględniano przepukliny mózgowe występujące w ramach tego zespołu.</p>
	Q01.0	Przepuklina mózgowa czołowa
	Q01.1	Przepuklina mózgowa nosowo-czołowa
	Q01.2	Przepuklina mózgowa potyliczna
	Q01.8	Przepuklina mózgowa w innej lokalizacji
	Q01.9	Przepuklina mózgowa, nie określona
Q05		Rozszczep kręgosłupa: <ul style="list-style-type: none"> • przepuklina oponowa rdzenia zawierająca płyn mózgowo-rdzeniowy; • przepuklina oponowa rdzenia; • przepuklina oponowo-rdzeniowa; • przepuklina rdzeniowa; • przepuklina rdzeniowo-oponowa (myelomeningocoele); • rozszczep kręgosłupa; • przepuklina oponowa rdzenia zawierająca płyn mózgowo-rdzeniowy; • przepuklina oponowa rdzenia; • przepuklina oponowo-rdzeniowa; • przepuklina rdzeniowa; przepuklina rdzeniowo-oponowa (myelomeningocoele); • rozszczep kręgosłupa; • rozszczep kręgosłupa (otwarty) (torbielowaty); • przepuklina jamista rdzenia. <p>Nie obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zespół Arnolda-Chiariego (Q76.0); • utajony rozszczep kręgosłupa (Q76.0)
	Q05.0	Rozszczep kręgosłupa szyjnego ze współistniejącym wodogłowiem
	Q05.1	Rozszczep kręgosłupa piersiowego ze współistniejącym wodogłowiem Rozszczep kręgosłupa: <ul style="list-style-type: none"> • grzbietowy ze współistniejącym wodogłowiem • piersiowo-lędźwiowy ze współistniejącym wodogłowiem
	Q05.2	Rozszczep kręgosłupa lędźwiowego ze współistniejącym wodogłowiem Rozszczep kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego ze współistniejącym wodogłowiem
	Q05.3	Rozszczep kręgosłupa krzyżowego ze współistniejącym wodogłowiem
	Q05.4	Nieokreślony rozszczep kręgosłupa ze współistniejącym wodogłowiem

Kod ICD 10 trójznakowy	Kod ICD 10 czteroznakowy	Polska nazwa ICD 10 i wady kwalifikowane do danego kodu oraz wyłączenia
	Q05.5	Rozszczep kręgosłupa szyjnego bez wodogłowia
	Q05.6	Rozszczep kręgosłupa piersiowego bez wodogłowia Rozszczep kręgosłupa: grzbietowy BNO piersiowo-łędźwiowy BNO
	Q05.7	Rozszczep kręgosłupa lędźwiowego bez wodogłowia Rozszczep kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego BNO
	Q05.8	Rozszczep kręgosłupa krzyżowego bez wodogłowia
	Q05.9	Rozszczep kręgosłupa, nie określony

4.3.4. Wykształcenie rodziców

Wyróżniono następujące grupy wykształcenia: wykształcenie niepełne podstawowe, podstawowe, zasadnicze zawodowe, średnie techniczne, średnie ogólnokształcące i wyższe.

4.3.5. Źródło informacji o liczbie urodzeń

Wartości liczb urodzeń żywych dla lat 1998 do 2002 uzyskano z publikacji Urzędów Statystycznych odpowiednich województw.

Dane o liczbie urodzeń żywych według powiatów i województw w latach 1997-2002 uzyskano z Banku Danych Regionalnych Głównego Urzędu Statystycznego (<http://www.stat.gov.pl/bdr/>).

W okresie od utworzenia nowych województw w 1999 roku do roku 2002 nastąpiły zmiany granic powiatów. Największe zmiany z punktu widzenia niniejszej pracy wprowadzono w z dniem 1 stycznia 2002 roku na podstawie rozporządzeń (Dz. U. z 2001 r. Nr 62, poz. 631 i Nr 157, poz. 1840): z powiatu nowosolskiego w województwie lubuskim wydzielono nowy powiat wschowski, który powstał z trzech gmin powiatu nowosolskiego (gm. Sława, gm. Szlichtyngowa, gm. Wschowa). W związku z tym w niniejszej pracy stosowano podział obowiązujący do 31 grudnia 2001 roku, aby zachować zgodność z latami wcześniejszymi. Liczbę urodzeń żywych dla roku 2002 dla „starego” powiatu nowosolskiego obliczono jako sumę liczby urodzeń podawanych przez GUS dla powiatu nowosolskiego i wschowskiego.

Podczas przekodowywania bazy danych i przypisywania miejsc urodzenia do nowych województw, powiatów i gmin napotkano problem, gdyż nie wszystkie dzieci miały podaną miejscowość, choć istniały wystarczające dane, aby przypisać je nowemu województwu. Dla województwa kujawsko-pomorskiego nie można określić powiatu dla 4 przypadków a dla województwa wielkopolskiego dla jednego przypadku.

Pozostałe zmiany są mniej istotne i choć mogą wpływać nie były uwzględniane w niniejszej pracy. Dotyczy to następujących zmian granic powiatów gmin w województwie wielkopolskim i lubuskim:

Data zmiany	Jednostka		Województwo
	zyskująca część terytorium	tracąca część terytorium	
1.I.2000	pow. gr. Kalisz (m. Kalisz)	pow. ostrowski (gm. Nowe Skalmierzyce)	wielkopolskie
1.I.2000	pow. leszczyński (gm. Włoszakowice)	pow. wolsztyński (gm. Przemęt)	wielkopolskie
1.I.2002	pow. chodzieski (gm. Chodzież)	pow. pilski (gm. Ujście)	wielkopolskie
1.I.2002	pow. gr. Gorzów Wielkopolski (m. Gorzów Wielkopolski)	pow. gorzowski (gm. Kłodawa)	Lubuskie

W województwie kujawsko-pomorskim po 1999 roku nie było istotnych z punktu widzenia niniejszej pracy zmian granic terytorialnych jednostek administracyjnych.

Nie są dostępne dane o liczbie urodzeń martwych w roku 1997 w podziale według nowych województw. Obliczono przybliżoną wartość liczby urodzeń martwych w 3 badanych województwach. Wartość tę uzyskano pośrednio na podstawie liczby urodzeń martwych i żywych w latach 1998-2000 według wzoru: liczba urodzeń martwych w danym województwie w roku 1997 równa się iloczynowi liczby urodzeń żywych w danym województwie w roku 1997 i liczby urodzeń martwych w latach 1998-2000 podzielonemu przez liczbę urodzeń martwych w danym województwie w latach 1998-2000. Obliczoną wartość zaokrąglono do pełnej liczby.

Dane dotyczące liczby urodzeń martwych w poszczególnych powiatach są niedostępne. Tym samym wszystkie porównania i obliczenia wartości częstości występowania obliczane dla powiatów są wartościami na 10 000 urodzeń żywych.

W 2002 roku według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w trzech województwach objętych analizą urodziło się z ciąż mnogich 2,18% dzieci z ogółu 62 977 dzieci urodzonych żywo i martwo (Tabela 4-3). Na podstawie danych GUS obliczono, że ciążę mnogą w 2002 roku w województwach lubuskim, kujawsko-pomorskim i wielkopolskim stanowiły 1,12% ciąż (699 ciąż), w tym bliźniacze 1,10% (687), trojacze 0,02% (11) a czworacze i wyższe 0,002% (1 ciąża).

Tabela 4-2 Liczba urodzeń żywych i martwych w województwach kujawsko-pomorskim, lubuskim i wielkopolskim w latach 1997 do 2000. * Wartość oszacowana

Województwo	Rok	Liczba urodzeń żywych	Liczba urodzeń martwych	Razem
Kujawsko-pomorskie	1997	23762	133*	23895
	1998	22540	122	22662
	1999	21884	124	22008
	2000	21510	123	21633
	2001	21019	108	21127
	2002	20143	95	20238
	<i>1998-2002</i>	<i>107096</i>	<i>572</i>	<i>107668</i>
	1997-2002	130858	705	131563
Lubuskie	1997	11311	79*	11390
	1998	10895	71	10966
	1999	10379	79	10458
	2000	10012	69	10081
	2001	9989	60	10049
	2002	9440	46	9486
	<i>1998-2002</i>	<i>50715</i>	<i>325</i>	<i>51040</i>
	1997-2002	62026	404	62430
Wielkopolskie	1997	37932	227*	38159
	1998	36759	240	36999
	1999	35538	218	35756
	2000	35125	186	35309
	2001	34619	186	34805
	2002	33113	140	33253
	<i>1998-2002</i>	<i>175154</i>	<i>970</i>	<i>176122</i>
	1997-2002	213086	1197	214281
Wszystkie	1997	73005	439*	73444
	1998	70194	433	70627
	1999	67801	421	68222
	2000	66647	378	67025
	2001	65627	354	65981
	2002	62696	281	62977
	<i>1998-2002</i>	<i>332965</i>	<i>1867</i>	<i>334832</i>
	1997-2002	405970	2306	408276

Dane o urodzeniach żywych zarejestrowanych w okresie od 1998 do 2002 otrzymano bezpośrednio z GUS. Ta grupa kontrolna obejmowała w zakresie 3 analizowanych województw 332 965 urodzeń. Dane te obejmowały charakterystykę dzieci w zakresie płci, wieku płodowego przy urodzeniu, masy urodzeniowej, wieku w latach ojca, wieku w latach matki oraz wykształcenie ojca i matki.

Tabela 4-3 Liczba i odsetki **urodzeń** według krotności w 2002 roku w województwie lubuskim, kujawsko-pomorskim i wielkopolskim.

Województwo	Ogółem	Urodzenia pojedyncze		Bliznięta		Trojaczki		Czworaczki i więcej		Mnogie ogółem	
Lubuskie	9486	9239	97,40%	238	2,51%	9	0,09%	0	0,00%	9	0,09%
Kujawsko-Pomorskie	20238	19805	97,86%	426	2,10%	3	0,01%	4	0,02%	7	0,03%
Wielkopolskie	33253	32523	97,80%	709	2,13%	21	0,06%	0	0,00%	21	0,06%
Ogółem	62977	61567	97,76%	1373	2,18%	33	0,05%	4	0,01%	1410	2,24%

Do porównań mediany wieku płodowego przy urodzeniu i masy urodzeniowej wylosowano grupę kontrolną 1000 dzieci spośród urodzonych żywo zarejestrowanych przez GUS w okresie 1998 – 2002.

4.3.6. Metody analizy wad mnogich

Do analizy współwystępujących u dzieci z WCN w celu określenia, czy współwystępowania innych wad u tych dzieci jest kwestią przypadku, czy też istnieje nieprzypadkowa tendencja do jednoczesnego ich występowania zastosowano metodę zaproponowaną przez Khoury i wsp.¹⁹⁰ W analizie wad mnogich wykluczono wszystkie przypadki znanych zespołów wad i wad występujących jako element zespołu aberracji chromosomowej. Porównano obserwowaną liczbę przypadków współwystępowania wady cewy nerwowej z daną wadą z oczekiwaną liczbą takiego zestawienia wad obliczoną, przy założeniu niezależnego występowania wady cewy nerwowej i danej wady, jako iloraz częstości występowania wady cewy nerwowej i częstości danej wady.

4.3.7. Metody statystyczne

Przedział ufności dla częstości występowania wad obliczano w oparciu o rozkład Poissona, jeśli liczba przypadków nie przekraczała 29, zaś dla wartości wyższych stosowano przybliżenie dla rozkładu dwumianowego (dla wartości 25-29 obliczone zgodnie z rozkładem Poissona i rozkładem dwumianowym wartości częstości nie różniły się do 2 cyfr po przecinku). Do obliczenia zakresu wartości rozkładu Poissona dla zadanej wartości wykorzystano funkcję napisaną przez Johna C. Pezzulo w *Visual Basic for Applications* dla *MS Excell* (<http://statpages.org/confint.html>). Przedział ufności dla proporcji i znamienność ryzyka względnego obliczono z pomocą programu OpenEpi (<http://www.openepi.com>). Do obliczenia poziomu istotności statystycznej wykorzystano metodę dokładną mid-P.

5. Wyniki

Do dnia 25 czerwca 2006 roku w Polskim Rejestrze Wrodzonych Wad Rozwojowych zarejestrowano 450 przypadków dzieci z WCN, które przyszły na świat w okresie od 1 stycznia 1997 roku do 31 grudnia 2002 roku i których matki w chwili porodu zamieszkiwały na terenie województwa kujawsko-pomorskiego, lubuskiego lub wielkopolskiego. Wśród nich 6 przypadków stanowiły płody poronione poniżej 22 tygodnia ciąży: 1 przypadek w 14 t.c., dwa przypadki w 17 t.c, trzy przypadki w 20 t.c. U 5 poronionych płodów stwierdzaną wadą cewy nerwowej było bezmózgowie; w jednym przypadku był to rozszczep kręgosłupa. We wszystkich przypadkach stwierdzane wady występowały jako wady izolowane. Przypadki te wykluczono z dalszej analizy, którą objęto 444 przypadków dzieci z wadą cewy nerwowej. Dwa przypadki dzieci urodzonych żywo (ID 7306, 29138,) i jeden o nieznanym stanie przy urodzeniu (ID 17339), które urodziły się poniżej 22 tygodnia ciąży uwzględniono w dalszej analizie .

Tabela 5-1 Przypadki dzieci wykluczonych z dalszej analizy.

Id pacjenta	Rok urodzenia	Wiek płodowy (tyg. ciąży)	Masa urodzeniowa (g)	Płeć	Województwo	Podgrupa wad
23640	2002	14	-	Męska	wielkopolskie	Q00 bezmózgowie
5398	1997	17	-	Nieznana	wielkopolskie	Q00 bezmózgowie
27282	2002	17	200	Nieokreślona	wielkopolskie	Q00 bezmózgowie
29483	2002	20	150	Męska	kujawsko-pomorskie	Q05 rozszczep kręgosłupa
3049	1998	20	250	Żeńska	kujawsko-pomorskie	Q00 bezmózgowie
6431	1997	20	500	Męska	wielkopolskie	Q00 bezmózgowie

5.1. Częstość występowania wad cewy nerwowej u noworodków

5.1.1. Częstość występowania wad cewy nerwowej u noworodków urodzonych w latach 1997-2002 w województwach objętych analizą

W tabelach przedstawiono liczbę przypadków oraz wskaźniki chorobowości z podziałem na żywo- i martwo urodzony w latach od 1997 roku do 2002 roku we wszystkich trzech województwach objętych analizą.

W latach od 1997 do 2002 roku częstość występowania WCN u dzieci urodzonych żywo i martwo na terenie wszystkich trzech województw wyniosła 10,87 na 10 000 urodzeń (95% CI 9,89 – 11,94). W tym samym okresie częstość wśród żywo urodzonych wyniosła 10,12 (95% CI 9,17 – 11,15), zaś wśród martwo urodzonych 125,76 na 10 000 (95% CI 84,22 – 180,61).

W poszczególnych województwach w latach 1997 - 2002 częstość występowania WCN ogółem na 10 000 żywo i martwo urodzonych kształtowała się następująco: województwo kujawsko-pomorskie 9,43 (95% CI 7,84 – 11,24), województwo lubuskie 9,61 (95% CI 7,33 – 12,37) i wielkopolskie 12,13 (10,70 – 13,70). Stwierdzono znamiennej różnicę w częstości wad cewy nerwowej w latach 1997 – 2002 pomiędzy województwem wielkopolskim i kujawsko-pomorskim ($p=0,019$). Nie stwierdzano natomiast istotnej statystycznie różnicy w częstościach występowania WCN między województwem wielkopolskim a lubuskim oraz między województwem lubuskim a kujawsko-pomorskim.

Częstość występowania bezmózgowia na całym badanym obszarze w tym okresie wyniosła 2,35 (95% CI 1,90 – 2,87) na 10000 urodzeń żywych i martwych, natomiast częstość wśród urodzonych żywo wyniosła 1,87 (95% CI 1,47 – 2,34) a wśród martwo urodzonych 82,39 (49,61 – 128,67). Częstość występowania bezmózgowia w poszczególnych województwach kształtowała się następująco: w województwie kujawsko-pomorskim 2,13 na 10 000 urodzeń żywych i martwych (95% CI 1,41-3,08), w województwie lubuskim 2,24 (95% CI 1,23 – 3,76) zaś w województwie wielkopolskim 2,52 (95% CI 1,89 – 3,29). Wartości te nie różniły się między sobą w znamiennej stopniu.

Częstość występowania rozszczepu kręgosłupa w latach od 1997 do 2002 roku wyniosła 7,27 na 10 000 (95% CI 6,47 – 8,15) u dzieci urodzonych żywo i martwo, natomiast u dzieci urodzonych żywo częstość wyniosła 7,09 (95% CI 6,30 – 7,96) a u martwo urodzonych 26,02 (9,55 – 56,63).

Wyniki

Częstość występowania rozszczepu kręgosłupa w latach 1997 – 2002 w województwie kujawsko-pomorskim wyniosła 6,46 na 10 000 urodzeń żywych i martwych (95% CI 5,16 – 7,99), w województwie lubuskim 6,25 (95% CI 4,44 – 8,54) a w województwie wielkopolskim 8,07 (6,92 – 9,37). Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości występowania rozszczepu kręgosłupa pomiędzy województwami (na granicy znamienności różnica między województwami wielkopolskim i kujawsko-pomorskim $p=0,09$).

Częstość występowania przepukliny mózgowej w latach od 1997 do 2002 roku wyniosła 1,25 na 10 000 (95% CI 0,93 – 1,64) u dzieci urodzonych żywo i martwo, natomiast u dzieci urodzonych żywo częstość wynosiła 1,16 (95% CI 0,85 – 1,54) a u martwo urodzonych 17,35 (4,73 – 44,41). W poszczególnych województwach częstość występowania przepukliny mózgowej kształtowała się następująco: w województwie kujawsko-pomorskim 0,84 (95% CI 0,42 – 1,50), w lubuskim 1,12 (0,45 – 2,31), a wielkopolskim 1,25 (0,93 – 1,64). Nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania pomiędzy poszczególnymi województwami (na granicy znamienności różnica między województwami wielkopolskim i kujawsko-pomorskim $p=0,073$).

Wyniki

Tabela 5-2 Liczba dzieci i częstość występowania **wad cewy nerwowej ogółem** u noworodków urodzonych w latach 1997 – 2002 na terenie województw kujawsko-pomorskiego, lubuskiego i wielkopolskiego z podziałem na dzieci żywo i martwo urodzone (częstość występowania na 10000 urodzeń).

Województwo	Rok urodzenia	Żywo urodzone		Martwo urodzone		Brak danych	Razem	
		n	Wskaźnik (95% CI)	n	Wskaźnik (95% CI)		n	Wskaźnik (95% CI)
kujawsko-pomorskie	1997	18	7,58 (4,49-11,97)	1	75,19 (1,90-418,92)	0	19	7,95 (4,79-12,42)
	1998	27	11,98 (7,89-17,43)	4	327,87 (89,33-839,47)	0	31	13,68 (9,29-19,42)
	1999	19	8,68 (5,23-13,56)	2	161,29 (19,53-582,64)	1	22	10,00 (6,26-15,13)
	2000	17	7,90 (4,60-12,65)	1	81,30 (2,06-452,98)	0	18	8,32 (4,93-13,15)
	2001	20	9,52 (5,81-14,70)	3	277,78 (57,28-811,78)	0	23	10,89 (6,90-16,34)
	2002	11	5,46 (2,73-9,77)	0	0,00 (0,00-315,34)	0	11	5,44 (2,71-9,73)
	razem	112	8,56 (7,05-10,30)	11	156,03 (77,89-279,18)	1	124	9,43 (7,84-11,24)
lubuskie	1997	9	7,96 (3,64-15,10)	2	253,16 (30,66-914,52)	0	11	9,66 (4,82-17,28)
	1998	12	11,01 (5,69-19,24)	0	0,00 (0,00-421,93)	0	12	10,94 (5,65-19,12)
	1999	12	11,56 (5,97-20,20)	0	0,00 (0,00-379,21)	0	12	11,47 (5,93-20,04)
	2000	8	7,99 (3,45-15,74)	0	0,00 (0,00-434,16)	0	8	7,94 (3,43-15,64)
	2001	10	10,01 (4,80-18,41)	0	0,00 (0,00-499,29)	0	10	9,95 (4,77-18,30)
	2002	7	7,42 (2,98-15,28)	0	0,00 (0,00-651,25)	0	7	7,38 (2,97-15,20)
	razem	58	9,35 (7,10-12,09)	2	49,50 (6,00-178,83)	0	60	9,61 (7,33-12,37)
wielkopolskie	1997	46	12,13 (8,88-16,18)	4	176,21 (48,01-451,17)	1	51	13,37 (9,95-17,57)
	1998	39	10,61 (7,54-14,50)	3	125,00 (25,78-365,30)	0	42	11,35 (8,18-15,34)
	1999	38	10,69 (7,57-14,68)	2	91,74 (11,11-331,41)	1	41	11,47 (8,23-15,56)
	2000	45	12,81 (9,34-17,14)	1	53,76 (1,36-299,55)	1	47	13,31 (9,78-17,70)
	2001	34	9,82 (6,80-13,72)	3	161,29 (33,26-471,36)	0	37	10,63 (7,48-14,65)
	2002	39	11,78 (8,38-16,10)	3	214,29 (44,19-626,23)	0	42	12,63 (9,10-17,07)
	razem	241	11,31 (9,93-12,83)	16	133,67 (76,40-217,07)	3	260	12,13 (10,70-13,70)
wszystkie	1997	73	10,00 (7,84-12,57)	7	159,45 (64,11-328,53)	1	81	11,03 (8,76-13,71)
	1998	78	11,11 (8,78-13,87)	7	161,66 (65,00-333,09)	0	85	12,04 (9,61-14,88)
	1999	69	10,18 (7,92-12,88)	4	95,01 (25,89-243,27)	2	75	10,99 (8,65-13,78)
	2000	70	10,50 (8,19-13,27)	2	52,91 (6,41-191,13)	1	73	10,89 (8,54-13,69)
	2001	64	9,75 (7,51-12,45)	6	169,49 (62,20-368,91)	0	70	10,61 (8,27-13,40)
	2002	57	9,09 (6,89-11,78)	3	106,76 (22,02-312,00)	0	60	9,53 (7,27-12,26)
	razem	411	10,12 (9,17-11,15)	29	125,76 (84,22-180,61)	4	444	10,87 (9,89-11,94)

Wyniki

Tabela 5-3 Liczba dzieci i częstość występowania **bezmózgowia** u noworodków urodzonych w latach 1997 – 2002 na terenie województw kujawsko-pomorskiego, lubuskiego i wielkopolskiego z podziałem na dzieci żywo i martwo urodzone (częstość występowania na 10000 urodzeń).

Województwo	Rok urodzenia	Żywo urodzone		Martwo urodzone		Brak danych	Razem	
		n	Wskaźnik (95% CI)	n	Wskaźnik (95% CI)		n	Wskaźnik
kujawsko-pomorskie	1997	5	2,10 (0,68-4,91)	1	75,19 (1,90-418,92)	0	6	2,51 (0,92-5,47)
	1998	6	2,66 (0,98-5,79)	3	245,90 (50,71-718,63)	0	9	3,97 (1,82-7,54)
	1999	2	0,91 (0,11-3,30)	1	80,65 (2,04-449,33)	0	3	1,36 (0,28-3,98)
	2000	3	1,39 (0,29-4,08)	0	0,00 (0,00-243,56)	0	3	1,39 (0,29-4,05)
	2001	3	1,43 (0,29-4,17)	1	92,59 (2,34-515,89)	0	4	1,89 (0,52-4,85)
	2002	3	1,49 (0,31-4,35)	0	0,00 (0,00-315,34)	0	3	1,48 (0,31-4,33)
	razem	22	1,68 (1,05-2,55)	6	85,11 (31,23-185,24)	0	28	2,13 (1,41-3,08)
lubuskie	1997	1	0,88 (0,02-4,93)	2	253,16 (30,66-914,52)	0	3	2,63 (0,54-7,70)
	1998	2	1,84 (0,22-6,63)	0	0,00 (0,00-421,93)	0	2	1,82 (0,22-6,59)
	1999	3	2,89 (0,60-8,45)	0	0,00 (0,00-379,21)	0	3	2,87 (0,59-8,38)
	2000	2	2,00 (0,24-7,22)	0	0,00 (0,00-434,16)	0	2	1,98 (0,24-7,17)
	2001	2	2,00 (0,24-7,23)	0	0,00 (0,00-499,29)	0	2	1,99 (0,24-7,19)
	2002	2	2,12 (0,26-7,65)	0	0,00 (0,00-651,25)	0	2	2,11 (0,26-7,62)
	razem	12	1,93 (1,00-3,38)	2	49,50 (6,00-178,83)	0	14	2,24 (1,23-3,76)
wielkopolskie	1997	8	2,11 (0,91-4,16)	4	176,21 (48,01-451,17)	0	12	3,14 (1,62-5,49)
	1998	6	1,63 (0,60-3,55)	2	83,33 (10,09-301,03)	0	8	2,16 (0,93-4,26)
	1999	9	2,53 (1,16-4,81)	0	0,00 (0,00-137,42)	0	9	2,52 (1,15-4,78)
	2000	9	2,56 (1,17-4,86)	0	0,00 (0,00-161,06)	0	9	2,55 (1,17-4,84)
	2001	6	1,73 (0,64-3,77)	3	161,29 (33,26-471,36)	1	10	2,87 (1,38-5,28)
	2002	4	1,21 (0,33-3,09)	2	142,86 (17,30-516,05)	0	6	1,80 (0,66-3,93)
	razem	42	1,97 (1,42-2,66)	11	91,90 (45,87-164,43)	1	54	2,52 (1,89-3,29)
wszystkie	1997	14	1,92 (1,05-3,22)	7	159,45 (64,11-328,53)	0	21	2,86 (1,77-4,37)
	1998	14	1,99 (1,09-3,35)	5	115,47 (37,49-269,48)	0	19	2,69 (1,62-4,20)
	1999	14	2,06 (1,13-3,46)	1	23,75 (0,60-132,34)	0	15	2,20 (1,23-3,63)
	2000	14	2,10 (1,15-3,52)	0	0,00 (0,00-79,25)	0	14	2,09 (1,14-3,50)
	2001	11	1,68 (0,84-3,00)	4	112,99 (30,79-289,31)	1	16	2,42 (1,39-3,94)
	2002	9	1,44 (0,66-2,73)	2	71,17 (8,62-257,11)	0	11	1,75 (0,87-3,13)
	razem	76	1,87 (1,47-2,34)	19	82,39 (49,61-128,67)	1	96	2,35 (1,90-2,87)

Wyniki

Tabela 5-4 Liczba dzieci i częstość występowania **rozszczeput kręgosłupa** u noworodków urodzonych w latach 1997 – 2002 na terenie województw kujawsko-pomorskiego, lubuskiego i wielkopolskiego z podziałem na dzieci żywo i martwo urodzone (częstość występowania na 10 000).

Województwo	Rok urodzenia	Żywo urodzone		Martwo urodzone		Brak danych	Razem	
		n	Wskaźnik (95% CI)	n	Wskaźnik (95% CI)		n	Wskaźnik (95% CI)
kujawsko-pomorskie	1997	11	4,63 (2,31-8,28)	0	0,00 (0,00-225,24)	0	11	4,60 (2,30-8,24)
	1998	20	8,87 (5,42-13,70)	0	0,00 (0,00-245,55)	0	20	8,83 (5,39-13,63)
	1999	16	7,31 (4,18-11,87)	1	80,65 (2,04-449,33)	1	18	8,18 (4,85-12,93)
	2000	13	6,04 (3,22-10,33)	1	81,30 (2,06-452,98)	0	14	6,47 (3,54-10,86)
	2001	14	6,66 (3,64-11,18)	2	185,19 (22,43-668,95)	0	16	7,57 (4,33-12,30)
	2002	6	2,98 (1,09-6,48)	0	0,00 (0,00-315,34)	0	6	2,96 (1,09-6,45)
	razem	80	6,11 (4,85-7,61)	4	56,74 (15,46-145,27)	1	85	6,46 (5,16-7,99)
lubuskie	1997	7	6,19 (2,49-12,75)	0	0,00 (0,00-379,21)	0	7	6,15 (2,47-12,66)
	1998	9	8,26 (3,78-15,68)	0	0,00 (0,00-421,93)	0	9	8,21 (3,75-15,58)
	1999	8	7,71 (3,33-15,19)	0	0,00 (0,00-379,21)	0	8	7,65 (3,30-15,07)
	2000	5	4,99 (1,62-11,65)	0	0,00 (0,00-434,16)	0	5	4,96 (1,61-11,57)
	2001	6	6,01 (2,20-13,07)	0	0,00 (0,00-499,29)	0	6	5,97 (2,19-13,00)
	2002	4	4,24 (1,15-10,85)	0	0,00 (0,00-651,25)	0	4	4,22 (1,15-10,80)
	razem	39	6,29 (4,47-8,60)	0	0,00 (0,00-74,15)	0	39	6,25 (4,44-8,54)
wielkopolskie	1997	35	9,23 (6,43-12,83)	0	0,00 (0,00-131,97)	1	36	9,43 (6,61-13,06)
	1998	24	6,53 (4,18-9,71)	1	41,67 (1,05-232,15)	0	25	6,76 (4,37-9,97)
	1999	25	7,03 (4,55-10,38)	1	45,87 (1,16-255,58)	1	27	7,55 (4,98-10,99)
	2000	31	8,83 (6,00-12,53)	0	0,00 (0,00-161,06)	0	31	8,78 (5,96-12,46)
	2001	23	6,64 (4,21-9,97)	0	0,00 (0,00-161,06)	0	23	6,61 (4,19-9,92)
	2002	31	9,36 (6,36-13,29)	0	0,00 (0,00-213,98)	0	31	9,32 (6,33-13,23)
	razem	169	7,93 (6,78-9,22)	2	16,71 (2,02-60,36)	2	173	8,07 (6,92-9,37)
wszystkie	1997	53	7,26 (5,44-9,50)	0	0,00 (0,00-68,24)	1	54	7,35 (5,52-9,59)
	1998	53	7,55 (5,66-9,88)	1	23,09 (0,58-128,68)	0	54	7,65 (5,74-9,98)
	1999	49	7,23 (5,35-9,55)	2	47,51 (5,75-171,61)	2	53	7,77 (5,82-10,16)
	2000	49	7,35 (5,44-9,72)	1	26,46 (0,67-147,40)	0	50	7,46 (5,54-9,83)
	2001	43	6,55 (4,74-8,83)	2	56,50 (6,84-204,09)	0	45	6,82 (4,97-9,13)
	2002	41	6,54 (4,69-8,87)	0	0,00 (0,00-106,61)	0	41	6,51 (4,67-8,83)
	razem	288	7,09 (6,30-7,96)	6	26,02 (9,55-56,63)	3	297	7,27 (6,47-8,15)

Wyniki

Tabela 5-5 Liczba dzieci i chorobowość na **przepuklinę mózgową** noworodków urodzonych w latach 1997 – 2002 na terenie województw kujawsko-pomorskiego, lubuskiego i wielkopolskiego z podziałem na rok urodzenia. Częstość wyrażono jako liczbę przypadków na 10 000 urodzeń.

Województwo	Rok urodzenia	Żywo urodzone		Martwo urodzone		Brak danych	Razem	
		n	Wskaźnik (95% CI)	n	Wskaźnik (95% CI)		n	Wskaźnik (95% CI)
kujawsko-pomorskie	1997	2	0,84 (0,10 - 3,04)	0	0,00 (0,00-225,24)	0	2	0,84 (0,10-3,02)
	1998	1	0,44 (0,01-2,47)	1	81,97 (2,08-456,69)	0	2	0,88 (0,11-3,19)
	1999	1	0,46 (0,01-2,55)	0	0,00 (0,00-241,59)	0	1	0,45 (0,01-2,53)
	2000	1	0,46 (0,01-2,59)	0	0,00 (0,00-243,56)	0	1	0,46 (0,01-2,58)
	2001	3	1,43 (0,29-4,17)	0	0,00 (0,00-277,38)	0	3	1,42 (0,29-4,15)
	2002	2	0,99 (0,12-3,59)	0	0,00 (0,00-315,34)	0	2	0,99 (0,12-3,57)
	razem	10	0,76 (0,37- 1,41)	1	14,18 (0,36-79,03)	0	11	0,84 (0,42-1,50)
lubuskie	1997	1	0,88 (0,02-4,93)	0	0,00 (0,00-379,21)	0	1	0,88 (0,02-4,89)
	1998	1	0,92 (0,02-5,11)	0	0,00 (0,00-421,93)	0	1	0,91 (0,02-5,08)
	1999	1	0,96 (0,02-5,37)	0	0,00 (0,00-379,21)	0	1	0,96 (0,02-5,33)
	2000	1	1,00 (0,03-5,56)	0	0,00 (0,00-434,16)	0	1	0,99 (0,03-5,53)
	2001	2	2,00 (0,24-7,23)	0	0,00 (0,00-499,29)	0	2	1,99 (0,24-7,19)
	2002	1	1,06 (0,03-5,90)	0	0,00 (0,00-651,25)	0	1	1,05 (0,03-5,87)
	razem	7	1,13 (0,45-2,33)	0	0,00 (0,00-74,15)	0	7	1,12 (0,45-2,31)
wielkopolskie	1997	3	0,79 (0,16-2,31)	0	0,00 (0,00-131,97)	0	3	0,79 (0,16-2,30)
	1998	9	2,45 (1,12-4,65)	0	0,00 (0,00-124,82)	0	9	2,43 (1,11-4,62)
	1999	4	1,13 (0,31-2,88)	1	45,87 (1,16-255,58)	0	5	1,40 (0,45-3,26)
	2000	5	1,42 (0,46-3,32)	1	53,76 (1,36-299,55)	0	6	1,70 (0,62-3,70)
	2001	5	1,44 (0,47-3,37)	0	0,00 (0,00-161,06)	0	5	1,44 (0,47-3,35)
	2002	4	1,21 (0,33-3,09)	1	71,43 (1,81-397,97)	0	5	1,50 (0,49-3,51)
	razem	30	1,41 (0,95-2,01)	3	25,06 (5,17-73,24)	0	33	1,54 (1,06-2,16)
wszystkie	1997	6	0,82 (0,30-1,79)	0	0,00 (0,00-68,24)	0	6	0,82 (0,30-1,78)
	1998	11	1,57 (0,78-2,80)	1	23,09 (0,58-128,68)	0	12	1,70 (0,88-2,97)
	1999	6	0,88 (0,32-1,93)	1	23,75 (0,60-132,34)	0	7	1,03 (0,41-2,11)
	2000	7	1,05 (0,42-2,16)	1	26,46 (0,67-147,40)	0	8	1,19 (0,52-2,35)
	2001	10	1,52 (0,73-2,80)	0	0,00 (0,00-84,63)	0	10	1,52 (0,73-2,79)
	2002	7	1,12 (0,45-2,30)	1	35,59 (0,90-198,28)	0	8	1,27 (0,55-2,50)
	razem	47	1,16 (0,85-1,54)	4	17,35 (4,73-44,41)	0	51	1,25 (0,93-1,64)

5.1.2. Różnice regionalne w rozpowszechnieniu wad cewy nerwowej u noworodków żywo urodzonych

W Tabeli 5-6 przedstawiono częstości występowania WCN na 10000 urodzeń u noworodków urodzonych żywo w poszczególnych powiatach województw objętych analizą. Do analizy wybrano tylko przypadki urodzone żywo ze względu na niewystarczającą zgłaszalność wad u dzieci urodzonych martwo.

Na podstawie danych o częstości występowania wad wśród urodzeń żywych przeprowadzono analizę skupień, której celem było wyodrębnienie trzech skupień częstości występowania wady (o najniższej częstości, o przeciętnej częstości i o najwyższej częstości) spośród podanych na zadanym obszarze. Skupienia te wyróżniono poprzez grupowanie metodą k-średnich. Obserwacje do skupień zostały dobrane w tak, aby maksymalizować odległość skupień. Następnie przy pomocy analizy wariancji wykazano, że tak powstałe skupienia różnią się istotnie statystycznie między sobą. Statystyki opisowe skupień dla poszczególnych typów wad przedstawiono w Tabeli 5-7

Następnie przygotowano mapy województw z wyróżnionymi powiatami, w których natężenie koloru odpowiada skupieniu (Rycina 4, 5, 6 i 7)

Wyniki

Tabela 5-6 Częstości występowania poszczególnych typów WCN na 10 000 urodzeń wśród noworodków urodzonych żywo według powiatów (alfabetycznie). 1 – skupienie o najniższej częstości, 2 – skupienie o średniej częstości, 3 – skupienie o najwyższej częstości, l. ur.ż. – liczba urodzeń żywych.

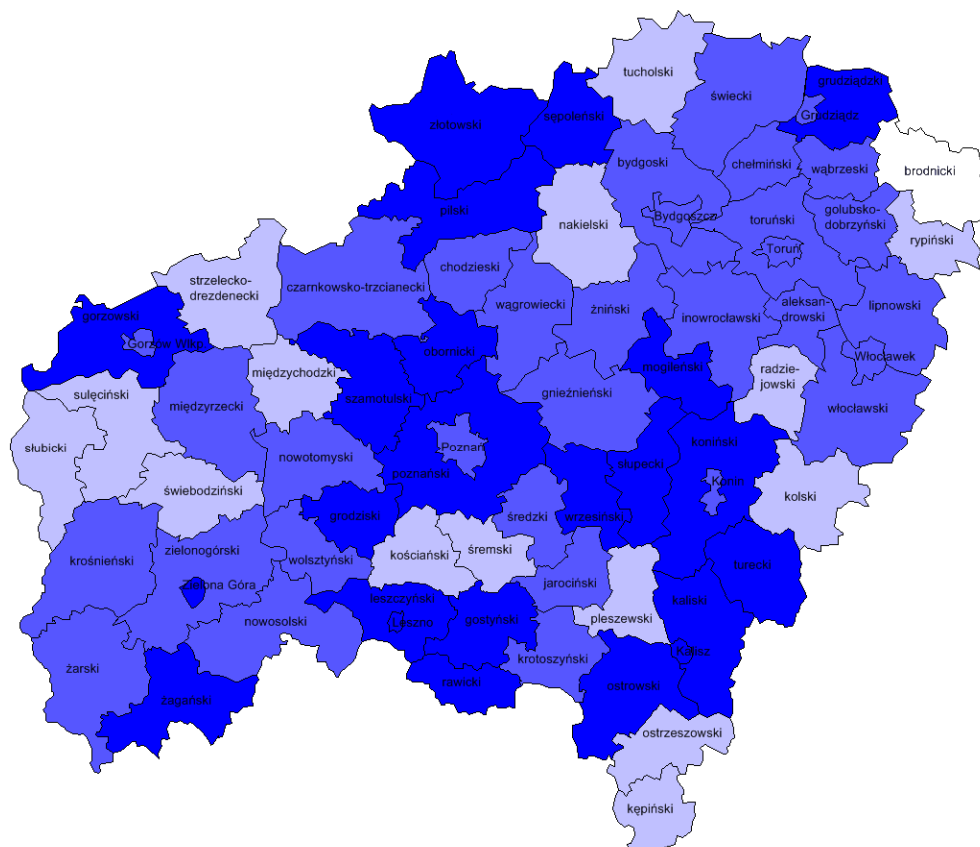
Powiat	L.ur.ż.	Wady cewy ogółem		Bezmózgowie		Rozszczep kręgosłupa		Przepuklina mózgowa	
		Częstość	Skupienie	Częstość	Skupienie	Częstość	Skupienie	Częstość	Skupienie
aleksandrowski	3545	11,28	2	0,00	1	5,64	2	5,64	3
brodnicki	5405	0,00	1	0,00	1	0,00	1	0,00	1
bydgoski	5852	6,84	2	3,42	2	3,42	1	0,00	1
Bydgoszcz	19241	10,91	2	2,60	2	7,28	2	1,04	1
chełmiński	3639	10,99	2	5,50	2	5,50	1	0,00	1
chodzieski	3244	9,25	2	6,17	3	3,08	1	0,00	1
czarnkowsko-trzcianecki	6101	8,20	2	1,64	1	4,92	1	1,64	2
gnieźnieński	9271	10,79	2	1,08	1	8,63	2	1,08	1
golubsko-dobrzyński	3385	8,86	2	0,00	1	8,86	2	0,00	1
gorzowski	4134	14,51	3	2,42	2	9,68	2	2,42	2
Gorzów Wielkopolski	6555	10,68	2	3,05	2	7,63	2	0,00	1
gostyński	5116	19,55	3	7,82	3	9,77	2	1,95	2
grodziski	3647	21,94	3	5,48	2	10,97	3	5,48	3
Grudziądz	5622	8,89	2	0,00	1	7,11	2	1,78	2
grudziądzki	3062	16,33	3	0,00	1	16,33	3	0,00	1
inowrocławski	10010	7,99	2	1,00	1	5,00	1	2,00	2
jarociński	4749	10,53	2	0,00	1	4,21	1	6,32	3
kaliski	5596	16,08	3	5,36	2	8,93	2	1,79	2
Kalisz	6124	19,60	3	4,90	2	14,70	3	1,63	2
kępiński	3779	2,65	1	0,00	1	2,65	1	0,00	1
kolski	6082	6,58	1	1,64	1	3,29	1	1,64	2
Konin	4672	10,70	2	2,14	1	6,42	2	0,00	1
koniński	9120	14,25	3	5,48	2	8,77	2	0,00	1
kościański	5100	5,88	1	1,96	1	1,96	1	1,96	2
krośnieński	3927	10,19	2	2,55	2	5,09	1	2,55	2
krotoszyński	5338	11,24	2	1,87	1	9,37	2	0,00	1
leszczyński	3514	17,07	3	2,85	2	14,23	3	0,00	1
Leszno	3738	13,38	3	0,00	1	13,38	3	0,00	1
lipnowski	5349	9,35	2	5,61	2	1,87	1	1,87	2
międzychodzki	2493	4,01	1	0,00	1	4,01	1	0,00	1
międzyrzecki	3482	8,62	2	0,00	1	5,74	2	2,87	2
mogileński	3159	15,83	3	3,17	2	12,66	3	0,00	1
nakielski	6014	4,99	1	0,00	1	4,99	1	0,00	1
nowosolski	8452	9,47	2	0,00	1	5,92	2	3,55	2
nowotomyski	4985	8,02	2	4,01	2	4,01	1	0,00	1
obornicki	3978	15,08	3	0,00	1	12,57	3	2,51	2
ostrowski	9938	15,09	3	5,03	2	8,05	2	2,01	2
ostrzeszowski	3871	5,17	1	0,00	1	5,17	1	0,00	1
pilski	8943	14,54	3	2,24	1	10,06	2	2,24	2
pleszewski	4316	2,32	1	0,00	1	2,32	1	0,00	1
Poznań	27626	9,41	2	2,17	1	6,88	2	0,36	1
poznański	15925	14,44	3	1,88	1	9,42	2	3,14	2
radziejowski	2804	3,57	1	3,57	2	0,00	1	0,00	1
rawicki	4048	24,70	3	2,47	2	19,76	3	2,47	2
rypiński	3178	3,15	1	0,00	1	3,15	1	0,00	1

Wyniki

sępoleński	3066	16,31	3	9,78	3	3,26	1	3,26	2
słubicki	3026	3,30	1	0,00	1	3,30	1	0,00	1
słupecki	4063	19,69	3	4,92	2	7,38	2	7,38	3
strzelecko-drezdenecki	3364	0,00	1	0,00	1	0,00	1	0,00	1
sulęciński	2340	4,27	1	0,00	1	4,27	1	0,00	1
szamotulski	5541	14,44	3	5,41	2	5,41	1	3,61	2
średzki	3588	11,15	2	0,00	1	11,15	3	0,00	1
śremski	4045	2,47	1	0,00	1	2,47	1	0,00	1
świebodziński	3722	5,37	1	2,69	2	2,69	1	0,00	1
świecki	6729	10,40	2	2,97	2	7,43	2	0,00	1
Toruń	11183	8,94	2	1,79	1	7,15	2	0,00	1
toruński	6039	8,28	2	1,66	1	6,62	2	0,00	1
tucholski	3503	5,71	1	2,85	2	2,85	1	0,00	1
turecki	5599	16,07	3	1,79	1	12,50	3	1,79	2
wąbrzeski	2491	12,04	2	0,00	1	12,04	3	0,00	1
wągrowiecki	4864	10,28	2	0,00	1	8,22	2	2,06	2
Włocławek	6886	8,71	2	0,00	1	7,26	2	1,45	2
włocławski	5793	12,08	2	3,45	2	8,63	2	0,00	1
wolsztyński	4031	7,44	2	4,96	2	2,48	1	0,00	1
wrzesiński	4980	16,06	3	0,00	1	14,06	3	2,01	2
Zielona Góra	5639	15,96	3	5,32	2	8,87	2	1,77	2
zielonogórski	5562	7,19	2	3,60	2	3,60	1	0,00	1
złotowski	5061	13,83	3	1,98	1	9,88	2	1,98	2
żagański	5317	16,93	3	3,76	2	13,17	3	0,00	1
żarski	6506	9,22	2	3,07	2	6,15	2	0,00	1
żniński	4903	12,24	2	4,08	2	8,16	2	0,00	1

Tabela 5-7 Statystyki opisowe skupień dla WCN ogółem i dla poszczególnych typów wad. Wszystkie skupienia różnią się istotnie między sobą z $p < 0,000001$. SD – odchylenie standardowe.

Wada	Skupienie	Liczba powiatów	Średnia z częstości	SD
Wady cewy ogółem	1	16	3,71	1,94
	2	32	9,69	1,47
	3	23	16,60	2,78
Bezmózgowie	1	39	0,64	0,89
	2	29	3,95	1,14
	3	3	7,92	1,81
Rozszczep kręgosłupa	1	29	3,27	1,55
	2	29	7,93	1,32
	3	13	13,65	2,34
Przepuklina mózgowa	1	41	0,06	0,24
	2	26	2,23	0,61
	3	4	6,21	0,86



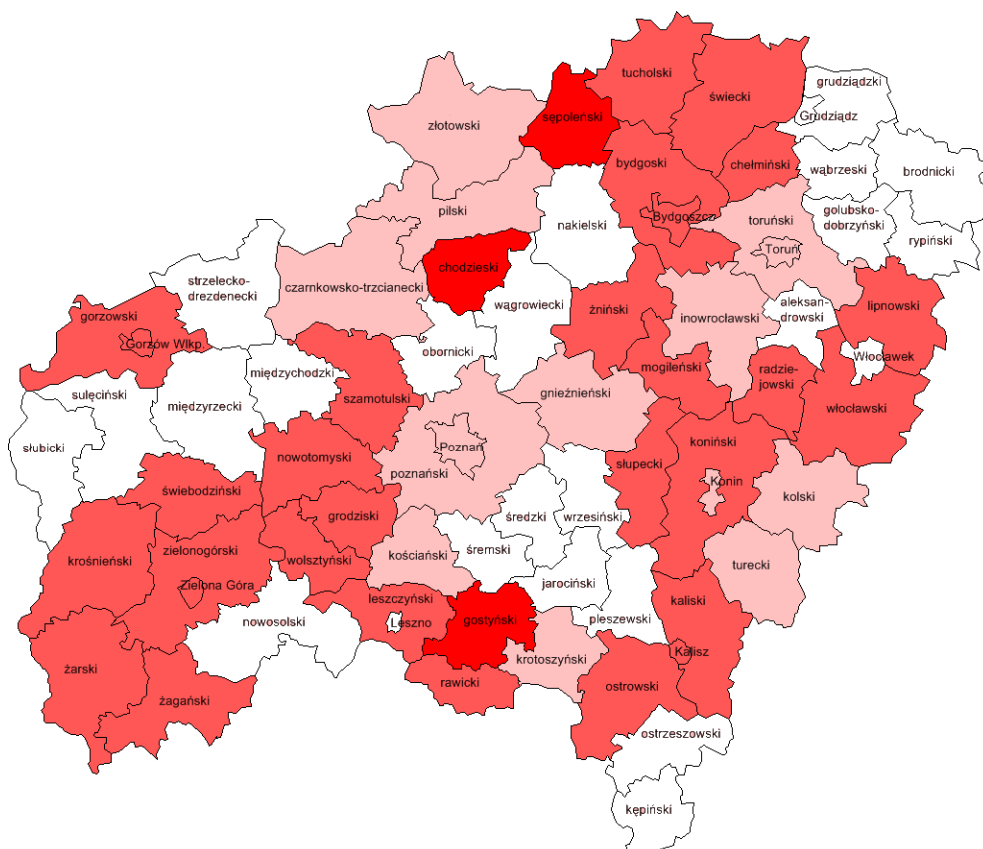
Wady cewy nerwowej

Ryc. 4 Analiza skupień częstości występowania **wad cewy nerwowej** wśród urodzeń żywych w latach 1997-2002 w poszczególnych powiatach województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego. Najjaśniejszy kolor i kolor biały – skupienie 1 o najniższej średniej częstości (biały kolor częstość równa 0), najciemniejszy kolor – skupienie 3 o najwyższej częstości, pośredni kolor – skupienie 2 o częstości pośredniej.

Analiza skupień częstości występowania *wad cewy nerwowej* wśród urodzeń żywych w latach 1997-2002 w poszczególnych powiatach województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego wykazała, że średnia częstość w skupieniu o najwyższej częstości wyniosła 16,60 na 10000 urodzeń żywych (SD = 2,78), przy czym w powiecie o najwyższej częstości wynosiła ona 24,7 (rawicki), zaś o najniższej — 13,38 (miasto Leszno). Trzy powiaty o najwyższej częstości to rawicki (24,7), grodzki (21,94) i słupecki (19,69).

Średnia z częstości występowania wad cewy nerwowej w skupieniu o pośredniej częstości wyniosła 9,69 na 10000 urodzeń żywych (SD = 1,47). Najwyższą częstość w tym skupieniu odnotowano dla powiatu znińskiego (12,24) a najniższą w powiecie bydgoskim (6,84).

Natomiast w skupieniu o najniższej częstości wad cewy nerwowej średnia częstość wyniosła 3,71 na 10000 urodzeń żywych (SD = 1,94). Najniższą częstość w tym skupieniu odnotowano dla powiatów brodnickiego i strzelecko-drezdeneckiego, gdzie nie zarejestrowano w okresie badanym żadnego przypadku wady cewy nerwowej (częstość 0,00).

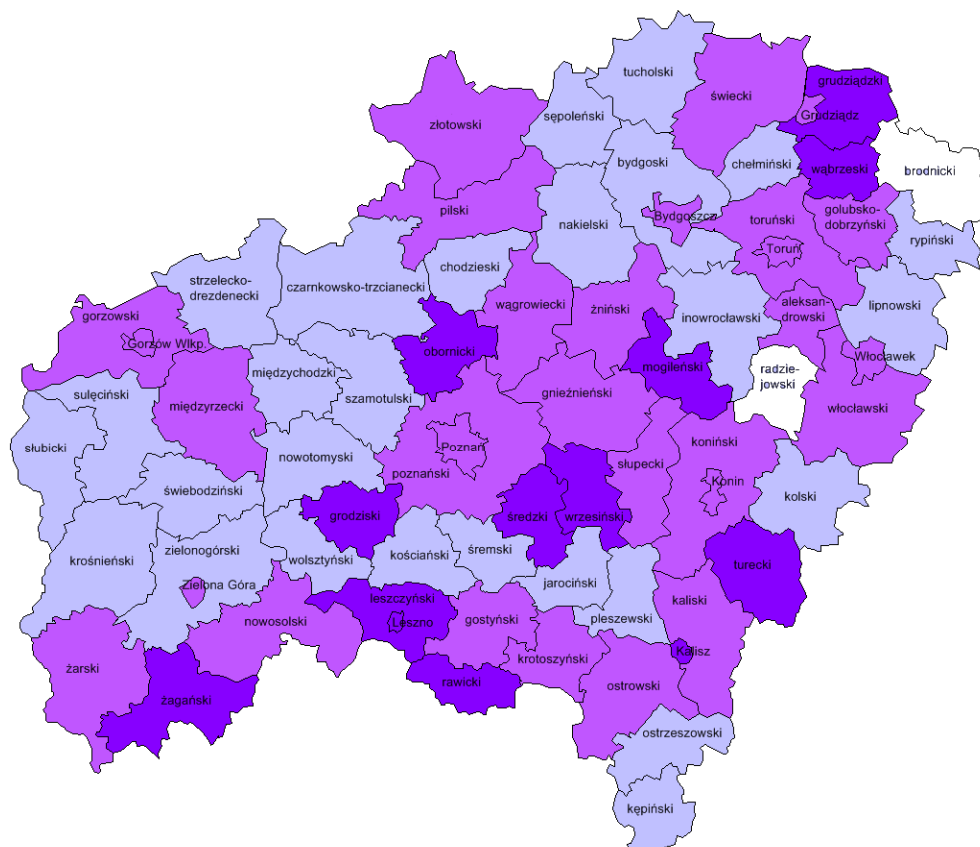


Bezmózgowie

Ryc. 5 Analiza skupień częstości występowania **bezmózgowia** wśród urodzeń żywych w latach 1997 – 2002 w poszczególnych powiatach województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego. Najjaśniejszy kolor i kolor biały – skupienie 1 o najniższej średniej częstości (biały kolor częstość równa 0), najciemniejszy kolor – skupienie 3 o najwyższej częstości, pośredni kolor – skupienie 2 o częstości pośredniej.

W przypadku *bezmózgowia* tylko trzy powiaty (powiaty chodzieski, gostyński i sępoleński) zaliczono do skupienia o najwyższej częstości — średnia częstość w tym skupieniu wyniosła 7,92 na 10 000 urodzeń żywych (SD = 1,81); skupienie obejmuje następujące powiaty: chodzieski (6,17), gostyński (7,82) i sępoleński (9,78).

Skupienie o pośredniej częstości charakteryzowało się średnią częstością występowania wynoszącą 3,95 (SD = 1,14) i obejmowało 29 powiatów, spośród których w powiecie lipnowskim odnotowano najwyższą w tym skupieniu częstość wynoszącą 5,61, a najniższą wynoszącą 2,42 odnotowano w powiecie gorzowskim. Skupienie o najniższej średniej częstości występowania *bezmózgowia* charakteryzowało się częstością wynoszącą 0,64 (SD = 0,89) i obejmowało 39 powiatów. Spośród tych powiatów w 25 nie zarejestrowano ani jednego przypadku *bezmózgowia*. Wśród pozostałych powiatów tego skupienia najwyższą częstość *bezmózgowia* odnotowano dla powiatu pilskiego (2,24), a najniższą (nie wynoszącą zero) dla powiatu inowrocławskiego — 1,0 na 10000 ur.ż.

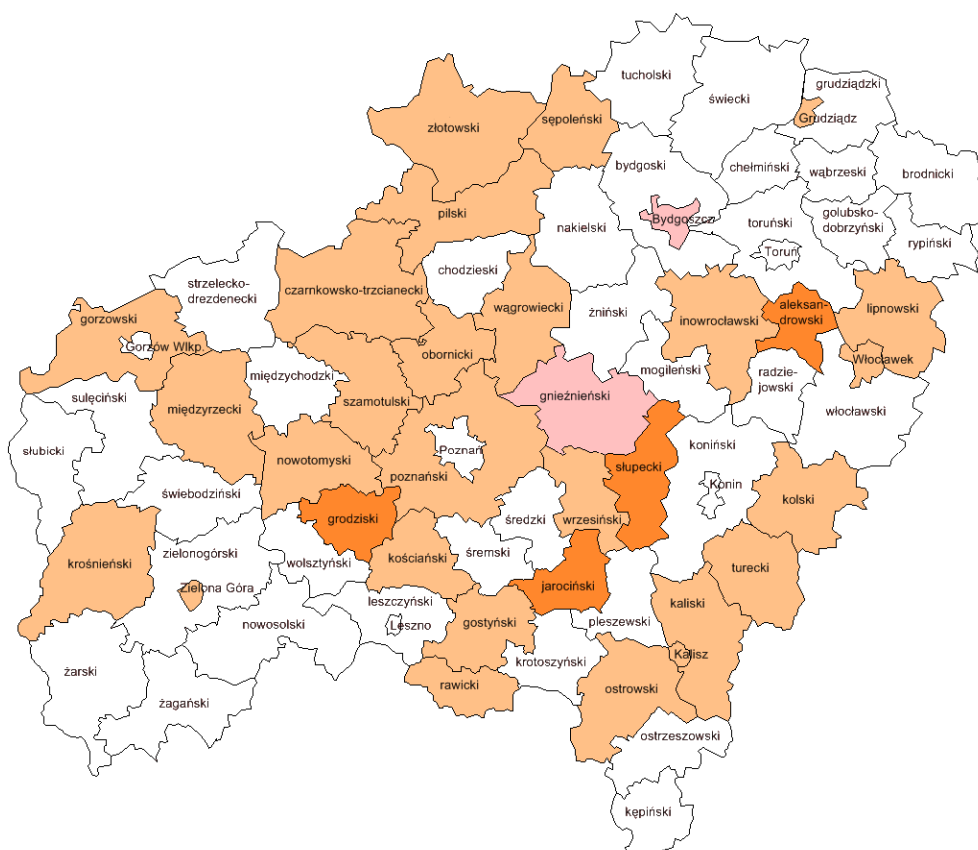


Rozszczepek kręgosłupa

Ryc. 6 Analiza skupień częstości występowania **rozszczepek kręgosłupa** wśród urodzeń żywych w latach 1997 – 2002 w poszczególnych powiatach województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego. Najjaśniejszy kolor i kolor biały – skupienie 1 o najniższej średniej częstości (biały kolor częstość równa 0), najciemniejszy kolor – skupienie 3 o najwyższej częstości, pośredni kolor – skupienie 2 o częstości pośredniej.

W przypadku rozszczepek kręgosłupa skupienie o najwyższej średniej częstości wynoszącej 13,65 na 10 000 urodzeń żywych (SD = 2,34) obejmowało 13 powiatów, z których powiat rawicki charakteryzował się najwyższą częstości wynoszącą 19,76 na 10 000 urodzeń żywych.

Skupienie o pośredniej częstości występowania rozszczepek kręgosłupa wykazywało średnią częstość wynoszącą 7,93 na 10 000 urodzeń żywych (SD = 1,32) i obejmowało 29 powiatów, wśród których powiat pilski był powiatem o najwyższej częstości wynoszącej 10,06 a powiat aleksandrowski o najniższej (5,64). Skupienie najniższych częstości charakteryzowało się średnią częstością wynoszącą 3,27 na 10 000 urodzeń żywych (SD = 1,55) i obejmowało 29 powiatów. W 3 powiatach nie zarejestrowano w badanym okresie ani jednego przypadku rozszczepek kręgosłupa tj. w powiecie brodnickim, strzelecko-drezdeneckim i w radziejowskim. Najwyższa częstość występowania rozszczepek kręgosłupa w tym skupieniu odnotowana została w powiecie chełmińskim i wynosiła ona 5,50 na 10 000 ur. ż., natomiast najniższa wartość częstości odnotowana została w powiecie lipnowskim i wynosiła 1,87.



Przepukliny czaszki

Ryc. 7 Analiza skupień częstości występowania **przepuklin mózgowych** wśród urodzeń żywych w latach 1997 – 2002 w poszczególnych powiatach województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego. N Najjaśniejszy kolor i kolor biały – skupienie 1 o najniższej średniej częstości (biały kolor częstość równa 0), najciemniejszy kolor – skupienie 3 o najwyższej częstości, pośredni kolor – skupienie 2 o częstości pośredniej.

W przypadku przepukliny mózgowej skupienie o najwyższej średniej częstości występowania wynoszącej 6,21 na 10 000 urodzeń żywych (SD = 0,86) obejmowało 4 powiaty, z których powiat słupecki charakteryzował się najwyższą częstości wynoszącą 7,38 przypadków na 10 000 urodzeń żywych.

Skupienie o pośredniej częstości występowania przepukliny mózgowej wykazywało średnią częstość wynoszącą 2,23 na 10 000 urodzeń żywych (SD = 0,61) i obejmowało 26 powiatów, wśród których powiat szamotulski był powiatem o najwyższej częstości wynoszącej 3,61, a miasto Włocławek o najniższej (1,45).

Skupienie powiatów o najniższych częstościach występowania przepukliny mózgowej obejmowało 41 powiatów i charakteryzowało się średnią częstością wynoszącą 0,06 na 10 000 urodzeń żywych (SD = 0,24) w tym w znacznej większości 38 powiatów nie odnotowano ani jednego przypadku przepukliny mózgowej. W pozostałych 3 powiatach tego skupienia częstość przepukliny mózgowej wahała się od 0,36 w mieście Poznaniu do 1,08 w powiecie gnieźnieńskim.

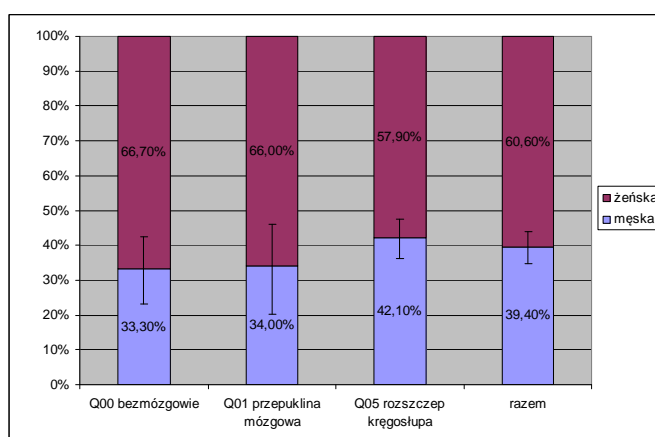
5.2. Charakterystyka dziecka z wadą cewy nerwowej

5.2.1. Płeć dziecka

Wśród 444 zarejestrowanych dzieci z wad cewy nerwowej płeć męską stwierdzano u 170 dzieci. Odsetek dzieci płci męskiej wśród żywo i martwo urodzonych dzieci płci męskiej lub żeńskiej (tj. po wykluczeniu przypadków o płci nieokreślonej, czyli z obojnaczymi narządami płciowymi lub płci nieznaną) wyniósł 39,4% (95% CI: 34,8% – 44,0%). Spośród 444 dzieci objętych analizą 6 dzieci (1,4% wszystkich przypadków; 95% CI: 0,55 – 2,79%) miało obojnacze narządy płciowe. Dotyczyło to trojga dzieci z bezmózgowiem (w tym jednego z rozszczepem potylicy) i trojga z rozszczepem kręgosłupa. U 6 dzieci na zgłoszeniu do PRWWR nie odnotowano płci dziecka (1,4% wszystkich przypadków; 95% CI: 0,55 – 2,79%), wśród nich było dwoje dzieci z rozszczepem kręgosłupa, troje z bezmózgowiem i jedno z przepukliną oponowo-mózgową.

Tabela 5-8 Odsetek dzieci płci męskiej i żeńskiej wśród dzieci o znanej płci ogółem i według poszczególnych typów WCN.

Podgrupa wad	Męska			Żeńska		Razem
	n	odsetek	95% CI			
Q00 bezmózgowie	30	33,3%	24,2%-43,5%	60	66,7%	90
Q01 przepuklina mózgowa	17	34,0%	21,9%-47,9%	33	66,0%	50
Q05 rozszczep kręgosłupa	123	42,1%	36,6%-47,9%	169	57,9%	292
razem	170	39,4%	34,8%-44,0%	262	60,6%	432



Ryc. 8 Odsetek dzieci płci męskiej i żeńskiej wśród dzieci o znanej płci ogółem i według poszczególnych typów WCN z zaznaczeniem 95% przedziałów ufności.

Wyniki

Test chi kwadrat na homogenność danych nie wykazał znamiennej statystycznie różnicy między występowaniem różnych typów WCN w zależności od płci dziecka u dzieci urodzonych martwo i żywo ($p=0,2339$).

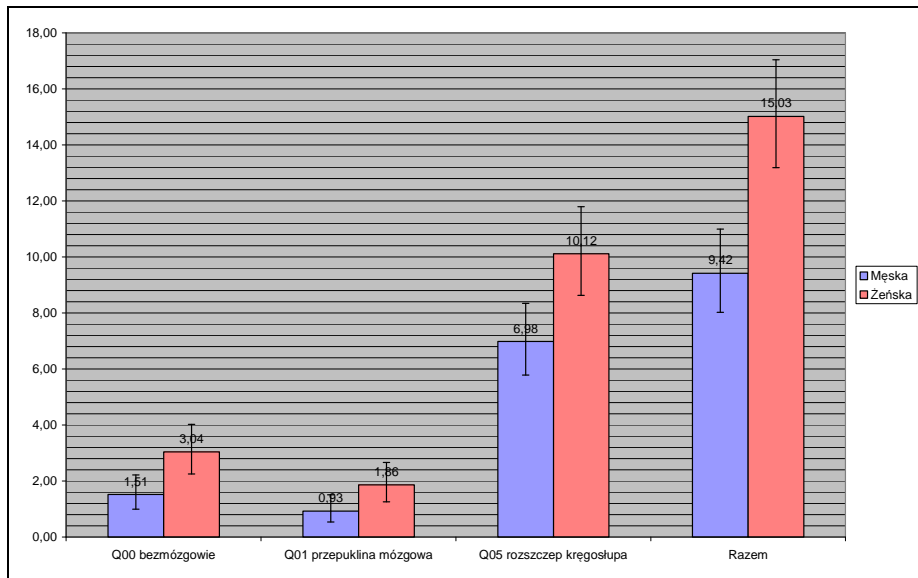
W kolejnej tabeli (Tabela 5-9) przedstawiono częstości występowania poszczególnych typów WCN u dzieci płci męskiej i żeńskiej urodzonych żywo w latach 1998 – 2002 (wybór lat podyktowany jest dostępnością danych o liczbie urodzeń z podziałem na płeć). Porównanie częstości występowania WCN wśród dzieci urodzonych żywo wykazało, że ich częstość ogółem oraz wszystkich typów wad cewy nerwowej jest znamienne wyższa u dzieci płci żeńskiej.

Tabela 5-9 Częstość występowania poszczególnych typów WCN u dzieci płci męskiej i żeńskiej **żywo** urodzonych w latach 1998-2002 oraz iloraz szans wystąpienia wady danego typu u dziecka płci żeńskiej w stosunku do u dziecka płci męskiej. Liczba **żywych** urodzeń męskich w tym okresie to 171906 a urodzeń żeńskich – 161059.

	Płeć męska		Płeć żeńska		P	Iloraz szans (95% CI)
	n	Częstość (95% CI)	n	Częstość (95% CI)		
Q00 bezmózgowie	26	1,51 (0,99 - 2,22)	49	3,04 (2,25-4,02)	$p=0,003$	2,01 (1,26 – 3,28)
Q01 przepuklina mózgowa	16	0,93 (0,53- 1,51)	30	1,86 (1,26-2,66)	$p=0,023$	2,00 (1,10 – 3,76)
Q05 rozszczep kręgosłupa	120	6,98 (5,79-8,35)	163	10,12 (8,63-11,80)	$p=0,002$	1,45 (1,15 – 1,84)
Wszystkie wady	162	9,42 (8,03-10,99)	242	15,03 (13,19-17,04)	$p<0,001$	1,60 (1,31 – 1,95)

Iloraz szans wystąpienia WCN u żywo urodzonego dziecka płci żeńskiej wyniósł 1,60 w porównaniu z szansą wystąpienia tej wady u dzieci płci męskiej (95% CI 1,31 – 1,95; $p<0,001$).

Dla bezmózgowia i dla przepukliny mózgowej stwierdzono, że ryzyko wystąpienia wady cewy nerwowej było jeszcze wyższe tj. dwa razy wyższe w przypadku żywo urodzonego dziecka płci żeńskiej (iloraz szans 2,0 przy czym 95% CI wynosił 1,26 – 3,28 dla bezmózgowia i 1,10 – 3,76 dla przepukliny mózgowej, zaś p odpowiednio 0,003 i 0,023). W przypadku rozszczepu kręgosłupa ryzyko to wyniosło 1,45 (95% CI 1,15 – 1,84; $p=0,002$).



Ryc. 9 Częstości występowania WCN ogółem i według podtypów u dzieci płci męskiej i żeńskiej żywo urodzonych w latach 1998-2002.

5.2.2. Zależność pomiędzy typem wady, płcią a żywotnością przy urodzeniu.

Większość zarejestrowanych dzieci urodziło się żywe (411 przypadków, 92,6%). 6,5% (n=29) zarejestrowanych przypadków urodziło się jako płody martwe. W 0,9% wszystkich przypadków brakowało informacji odnośnie żywotności przy urodzeniu.

W Tabeli 5-10 przedstawiono wartości odsetkowe liczb dzieci urodzonych martwo i żywo w zależności od typu wady cewy nerwowej i płci dziecka.

Odsetek dzieci martwo urodzonych wśród dzieci płci męskiej z WCN wynoszący 4,1% jest niższy niż odsetek dzieci martwo urodzonych płci żeńskiej (6,9%) jednak różnica ta nie jest znamienne statystycznie ($p=0,233$). Podobnie nie stwierdzono znamienych różnic dla poszczególnych podtypów wad, choć dla wszystkich podtypów WCN odsetek dzieci martwo urodzonych płci żeńskiej jest wyższy.

Porównanie odsetków dzieci martwo urodzonych dla różnych podtypów wad wykazało, że odsetek dzieci martwo urodzonych z bezmózgowiem (19,8%) jest znamienne wyższy w porównaniu z odsetkiem dzieci martwo urodzonych z przepukliną mózgową (7,8% 95% CI 2,54 – 17,84%; $p=0,05$) i w porównaniu z rozszczepem kręgosłupa (2,0% 95% CI 0,82 – 4,15%; $p<0,001$). Stwierdzono również, że odsetek dzieci martwo urodzonych z przepukliną mózgową jest znamienne wyższy niż dzieci z rozszczepem kręgosłupa (7,8% v/s 2,0 $p=0,05$).

Tabela 5-10 Odsetek dzieci urodzonych żywo lub martwo wśród dzieci poszczególnych płci według typów wad cewy nerwowej.

Typ wady cewy nerwowej	Płeć	Żywo urodzony		Martwo urodzony		Brak danych		Razem
		n	%	n	%	n	%	
Q00 bezmózgowie	Męska	26	86,7%	4	13,3%	0	0,0%	30
	Żeńska	49	81,7%	11	18,3%	0	0,0%	60
	Nieokreślona	0	0,0%	2	66,7%	1	33,3%	3
	Nieznana	1	33,3%	2	66,7%	0	0,0%	3
	Razem	76	79,2%	19	19,8%	1	1,0%	96
Q01 przepuklina mózgowa	Męska	16	94,1%	1	5,9%	0	0,0%	17
	Żeńska	30	90,9%	3	9,1%	0	0,0%	33
	Nieokreślona	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0
	Nieznana	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	1
	Razem	47	92,2%	4	7,8%	0	0,0%	51
Q05 rozszczep kręgosłupa	Męska	120	97,6%	2	1,6%	1	0,8%	123
	Żeńska	163	96,4%	4	2,4%	2	1,2%	169
	Nieokreślona	3	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	3
	Nieznana	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	2
	Razem	288	97,0%	6	2,0%	3	1,0%	297
Wszystkie wady	Męska	162	95,3%	7	4,1%	1	0,6%	170
	Żeńska	242	92,4%	18	6,9%	2	0,8%	262
	Nieokreślona	3	50,0%	2	33,3%	1	16,7%	6
	Nieznana	4	66,7%	2	33,3%	0	0,0%	6
	Razem	411	92,6%	29	6,5%	4	0,9%	444

5.2.3. Występowanie WCN u dzieci urodzonych z ciąży mnogich

Wśród 444 zgłoszonych dzieci 12 dzieci z wadą cewy nerwowej pochodziło z ciąży bliźniaczej i 1 dziecko z ciąży trojaczej. W 16 przypadkach (3,48%) liczba dzieci z ciąży nie była znana. Wśród 96 dzieci z bezmózgowiem troje pochodziło z ciąży bliźniaczej, wśród 297 dzieci z rozszczepem kręgosłupa pięcioro pochodziło z ciąży bliźniaczej i jedno dziecko z ciąży trojaczej, zaś wśród 51 dzieci z przepukliną mózgową z ciąży bliźniaczej urodziło się troje dzieci.

Wszystkie dzieci pochodziły z ciąży, gdzie tylko jedno dziecko obciążone było wadą cewy nerwowej (występowała niezgodność pod względem występowania wady).

W Tabeli 5-11 przedstawiono liczbę dzieci z ciąży pojedynczej i mnogiej oraz odsetek ciąż mnogich wśród dzieci urodzonych z wadami cewy nerwowej ogółem, według jej podtypów oraz wśród wszystkich dzieci urodzonych w 2002 i dzieci bez wad cewy nerwowej. Wartości odsetków dzieci z ciąży mnogich dla wad cewy nerwowej ogółem i wszystkich jej podtypów są wyższe niż wśród dzieci bez wad, jednak różnice te są nieistotne statystycznie. Iloraz szans wystąpienia WCN

Wyniki

u żywo urodzonych dzieci z ciąży mnogiej wynosi 1,37 a różnica jest nieznamienista (95% CI 0,75 – 2,32, $p=0,2714$).

Tabela 5-11 Liczba dzieci z ciąży pojedynczej i wielopłodowej oraz odsetek dzieci z WCN z ciąży wielopłodowej ogółem, według podtypów WCN oraz u dzieci urodzonych w 2002 bez WCN. Przedział ufności 95% metodą Poissona.

Podgrupa wad	Ogółem (n)	Liczba dzieci z ciąży		Odsetek dzieci z ciąży mnogiej
		Pojedynczej (n)	Mnogiej (n)	% (95% CI)
Bezmózgowie	96	84	3	3,13% (0,64-9,13)
Przepuklina mózgowa	51	46	3	5,88% (1,21-17,19)
Rozszczep kręgosłupa	297	285	7	2,36% (0,95-4,86)
Wady cewy nerwowej ogółem	444	415	13	2,93% (1,56- 5,01)
<i>Urodzenia bez WCN 2002</i>	62977	61152	1397	2,22% (2,10-2,34)

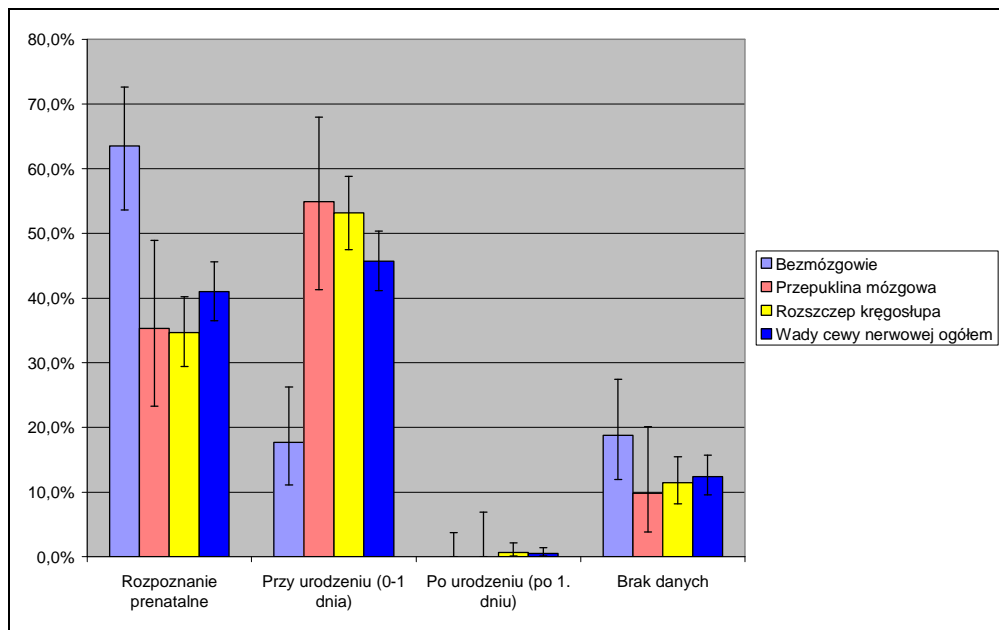
5.2.4. Wiek rozpoznania wady u dziecka

Większość wad cewy nerwowej, niezależnie od jej rodzaju, rozpoznano przy urodzeniu lub rozpoznanie postawiono na podstawie diagnostyki prenatalnej.

Tabela 5-12 Czas rozpoznania wady cewy nerwowej według jej typu.

Moment rozpoznania wady	Bezmózgowie		Przepuklina mózgowa		Rozszczep kręgosłupa		Razem	
	n	odsetek (95% CI)	n	odsetek (95% CI)	n	Odsetek (95% CI)	n	Odsetek (95% CI)
Rozpoznanie prenatalne	61	63,54 (53,63-72,65)	18	35,29 (23,27-48,93)	103	34,68 (29,44-40,22)	182	41,00 (36,49-45,61)
Przy urodzeniu (0-1 dnia)	17	17,71 (11,08-26,24)	28	54,90 (41,29-67,98)	158	53,20 (47,52-58,82)	203	45,70 (41,13-50,37)
Po 1. dniu od urodzenia	0	0,00 (0,00-3,73)	0	0,00 (0,00-6,88)	2	0,67 (0,14-2,13)	2	0,50 (0,09-1,43)
Brak danych	18	18,75 (11,93-27,42)	5	9,80 (3,83-20,15)	34	11,45 (8,20-15,44)	55	12,40 (9,57-15,69)
Razem	96	100%	51	100%	297	100%	444	100%

63,54% przypadków bezmózgowia rozpoznano prenatalnie (95% CI 53,63-72,65), znacznie częściej niż przepuklinę mózgową czy rozszczep kręgosłupa, odpowiednio 35,29% (95% CI 23,27-48,93) i 34,68% (29,44-40,22) przy $p<0,001$. I przeciwnie – większość przypadków przepukliny mózgowej i rozszczepu kręgosłupa rozpoznawano po urodzeniu dziecka z wadą, odpowiednio w 54,90% przypadków (95% CI 41,29-67,98) i w 53,20 (47,52 - 58,82).



Ryc. 10 Wiek dziecka w chwili rozpoznania wady cewy nerwowej — wartości odsetkowe i 95% przedział ufności.

Ogółem dla 12,40% przypadków wad cewy nerwowej brakowało danych o czasie rozpoznania wady; nie stwierdzono znamienych różnic pod względem brakujących danych o czasie rozpoznania wady pomiędzy poszczególnymi typami WCN.

5.2.5. Wiek płodowy i masa ciała urodzeniowa dziecka z wadą cewy nerwowej

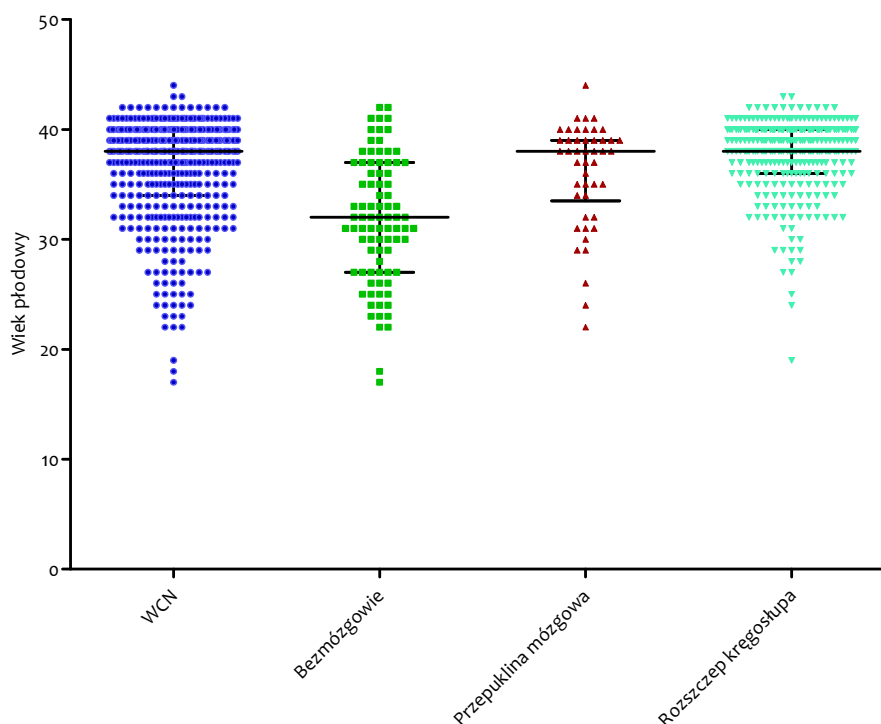
Wiek płodowy przy urodzeniu dziecka z WCN nie podlega rozkładowi normalnemu z prawdopodobieństwem $p < 0,0001$ w teście Kolmogorova-Smirnova do broci dopasowania rozkładu do rozkładu normalnego (lewoskośny rozkład zebranych obserwacji wieku płodowego). W związku z tym w dalszych częściach podano mediany jako miarę środkową wieku płodowego w dniu urodzenia, a dla porównań między grupami zastosowano test nieparametryczny Kruskala-Wallisa z następczym testem wg Dunna.

Tabela 5-13 Wiek płodowy dzieci urodzonych z różnymi typami wad cewy nerwowej zarówno żywo jak i martwo urodzonych. W kolumnie „Liczba przypadków” w nawiasach podano liczbę dzieci, dla których w zgłoszeniu podano wartość wieku płodowego.

	Liczba przypadków	Mediana	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Średnia	Odchylenie standardowe
Bezmózgowie	86 (96)	32	17	42	31,70	5,70
Przepuklina czaszki	46 (51)	38	22	44	36,02	4,79
Rozszczep kręgosłupa	283 (297)	38	19	43	37,64	3,51
Wszystkie wady	415 (444)	38	17	44	36,23	4,81

Wyniki

Dzieci z *bezmózgowiem* rodziły się znacznie wcześniej niż dzieci z rozszczepem kręgosłupa i z przepukliną czaszki. Natomiast nie stwierdzano, aby występowała znamienna różnica mediany wieku płodowego dzieci z *przepukliną mózgową* i *rozszczepem kręgosłupa* ($p > 0,05$). (Rycina 11)

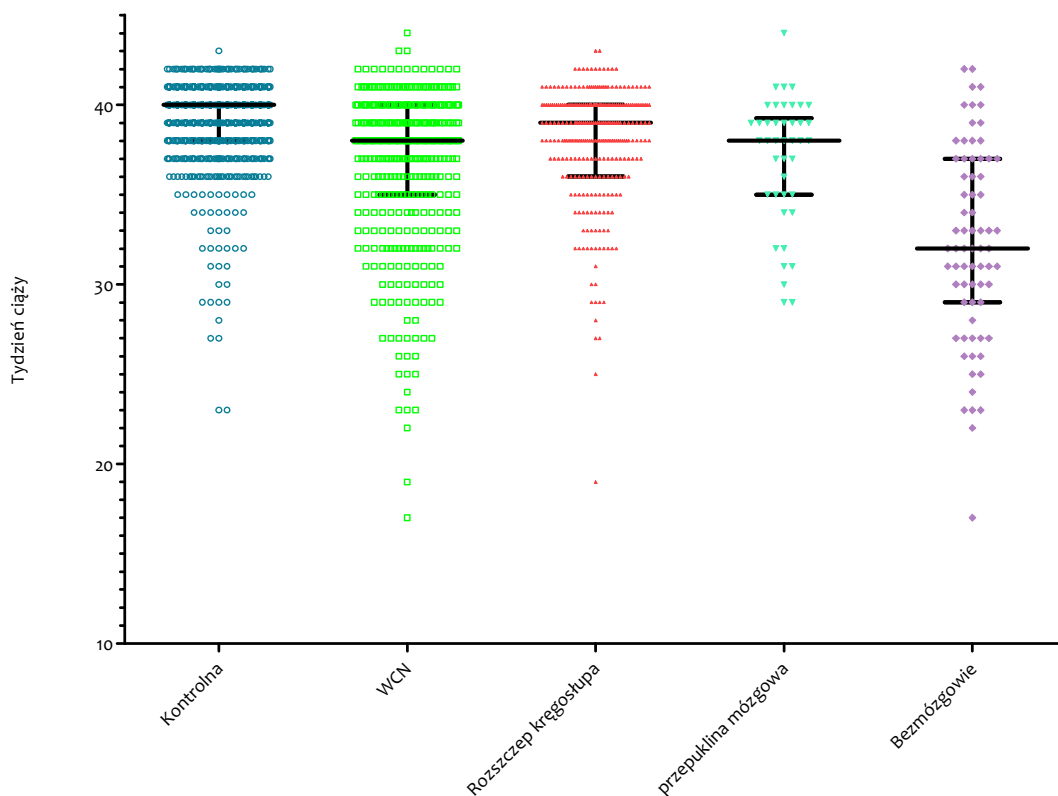


Ryc. 11 Wykres rozrzutu wieku płodowego dzieci z różnymi typami wad cewy nerwowej z zaznaczeniem mediany i przedziału międzykwartylnego (dzieci żywo i martwo urodzone).

W kolejnej tabeli (Tabela 5-14) przedstawiono podstawowe statystyki wieku płodowego w grupie dzieci **urodzonych żywo** według typów wad i w grupie kontrolnej.

Tabela 5-14 Wiek płodowy dzieci urodzonych **żywo** z różnymi podtypami wad cewy nerwowej i w grupie kontrolnej.

	Liczba przypadków	Mediana	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Średnia	Odchylenie standardowe
Bezmózgowie	71	32	17	42	32,20	5,43
Przepuklina czaszki	42	38	29	44	37,00	3,57
Rozszczep kręgosłupa	276	39	19	43	37,79	3,35
Wszystkie wady	389	38	17	44	36,68	4,38
Grupa kontrolna	1000	40	23	43	39,19	2,14



Ryc. 12 Wykres rozrzutu wieku płodowego dzieci z różnymi podtypami wad cewy nerwowej z zaznaczeniem mediany i przedziału międzykwartylowego (tylko dzieci żywo).

Porównanie poszczególnych median wieku płodowego wykazało, że mediana tygodnia płodowego dla wszystkich żywo urodzonych przypadków wad cewy nerwowej łącznie oraz dla poszczególnych podgrup wad cewy nerwowej znacząco niższa od mediany w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). (Rycina 12)

Wiek płodowy dzieci urodzonych żywo z bezmózgowie był znacząco niższy w porównaniu z wiekiem dzieci z rozszczepem kręgosłupa ($p < 0,001$) i przepuklina mózgową, jednak w przypadku tej ostatniej wady wartość $p < 0,01$. Natomiast wiek płodowy w chwili urodzenia żywego dziecka z rozszczepem kręgosłupa nie różnił się znacząco od wieku dzieci z przepukliną mózgową ($p > 0,05$).

Masa ciała dzieci z wadami cewy nerwowej, podobnie jak wiek płodowy przy urodzeniu, charakteryzuje się rozkładem lewoskośnym. Test Kolmogorowa-Smirnowa wykazał, że tylko masa ciała dzieci z przepukliną mózgową charakteryzuje się rozkładem normalnym.

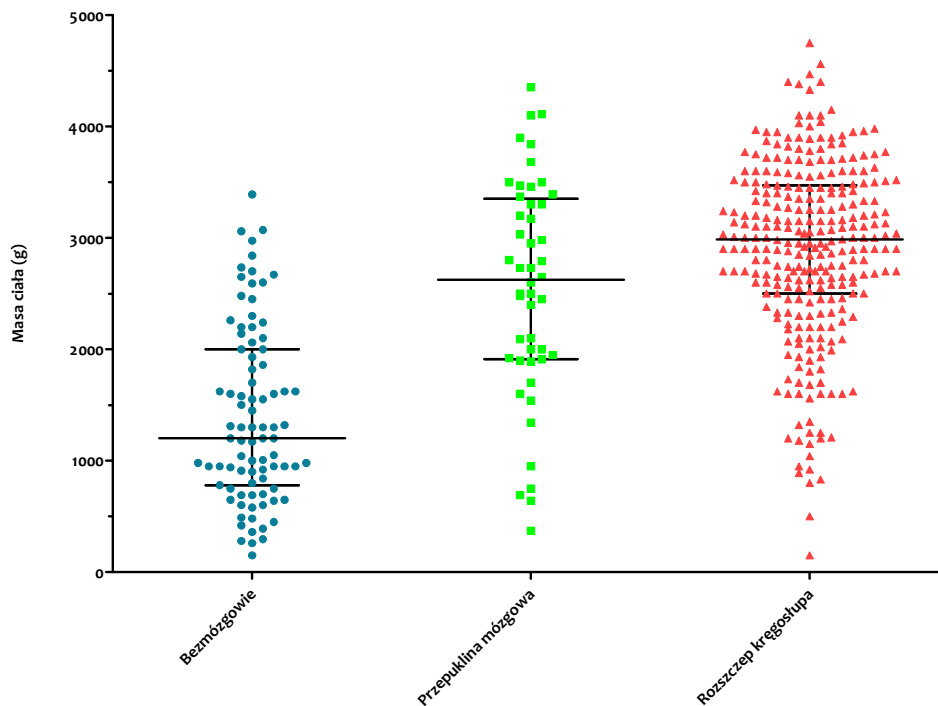
Mediana urodzeniowej masy ciała dziecka z WCN wynosiła 2700 g. (średnia 2549 g.), mediana urodzeniowej masy ciała dziecka z rozszczepem kręgosłupa – 2985 gramów (średnia – 2899 g.), z bezmózgowie – 1200 g. (średnia – 1405 g.), zaś z przepukliną oponowo-mózgową – 2625

Wyniki

(średnia 2554 g.). W 26 przypadkach (5,85%) wartość masy urodzeniowej dziecka z wadą cewy nerwowej nie była znana. Podstawowe statystyki masy ciała podano w Tabeli 5-15

Tabela 5-15 Podstawowe statystyki (mediana, średnia, SD) masy ciała dzieci z różnymi typami wad cewy nerwowej i dzieci z grupy kontrolnej (dzieci żywo i martwo urodzone).

	WCN	Bezmózgowie	Przepuklina mózgowa	Rozszczep kręgosłupa
Liczba przypadków	418	87	48	283
Wartość minimalna	150	150	370	150
25% percentyl	1883	780,0	1913	2500
Mediana	2700	1200	2625	2985
75% percentyl	3305	2000	3353	3470
Wartość maksymalna	4750	3390	4350	4750
Średnia	2549	1405	2554	2899
Odchylenie standardowe	1014	791,0	981,3	800,8



Ryc. 13 Rozrzut masy ciała dzieci z różnymi podtypami wad cewy nerwowej z zaznaczeniem mediany i przedziału międzykwartylowego.

Stwierdzono, że mediany masy ciała dzieci z różnymi podtypami wad cewy nerwowej różnią się wysoce znamienne (test Kruskal-Wallis, $p < 0,0001$, z następczym testem wielokrotnych porównań Dunna). Masa ciała urodzeniową dzieci z bezmózgowiem jest znamienne niższa niż dzieci z przepukliną mózgową lub z rozszczepem kręgosłupa, natomiast nie występuje znamienna różnica między medianą masy ciała dzieci z rozszczepem kręgosłupa i z przepukliną mózgową (Rycina 13).

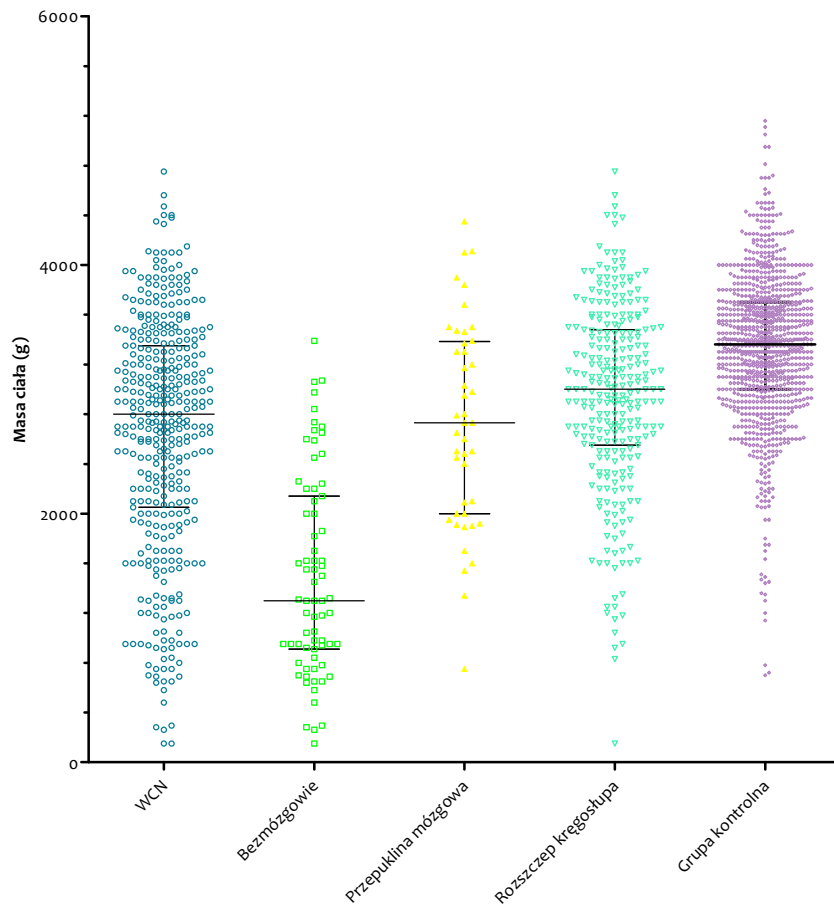
Następnie porównano masę ciała dzieci żywo urodzonych z populacji ogólnej i stwierdzono

Wyniki

istotne statystycznie różnice pomiędzy medianami dla poszczególnych grup: mediana masy ciała dzieci z bezmózgowiem jest wysoce znamienne niższa niż masy ciała dzieci z grupy kontrolnej, a także niż masy urodzeniową dzieci z rozszczepem kręgosłupa lub z przepukliną mózgową. Podobnie mediana masy ciała dzieci z rozszczepem kręgosłupa i masy ciała dzieci z przepukliną mózgową jest również znamienne niższa niż dzieci z grupy kontrolnej. Nie stwierdzano natomiast znamiennej różnicy między medianą masy ciała dzieci z rozszczepem kręgosłupa a masa ciała dzieci z przepukliną mózgową. W Tabeli 5-16 przedstawiono podstawowe statystyki masy ciała dzieci z różnymi typami wad cewy nerwowej i dzieci z grupy kontrolnej, natomiast Rycina 14 przedstawia wykres rozrzutu masy ciała dzieci żywo urodzonych z WCN, z poszczególnymi jej typami i dzieci z grupy kontrolnej.

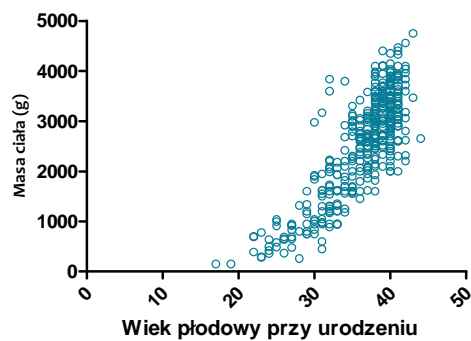
Tabela 5-16 Podstawowe statystyki (mediana, średnia, SD) masy ciała dzieci z różnymi typami wad cewy nerwowej i dzieci z grupy kontrolnej (tylko dzieci żywo urodzone).

	WCN	Bezmózgowie	Przepuklina mózgową	Rozszczep kręgosłupa	Grupa kontrolna
Liczba przypadków	391	71	44	276	1000
Minimum	150,0	150,0	750,0	150,0	700,0
25% Percentyl	2050	910,0	2000	2550	3000
Mediana	2800	1300	2730	3000	3360
75% Percentyl	3350	2140	3385	3480	3700
Maksimum	4750	3390	4350	4750	5160
Średnia	2653	1488	2725	2941	3337
Odchylenie standardowe	950,9	801,8	828,0	759,6	582,5



Ryc. 14 Wykres rozrzutu masy ciała dzieci z WCN, jej różnymi podtypami oraz dzieci z grupy kontrolnej z zaznaczeniem mediany i przedziału międzykwartyłowego.

Masę ciała i wiek płodowy należy analizować łącznie, gdyż obie te cechy są znamienne skorelowane przy $r=0,75$ (95% CI 0,70 – 0,79 $p<0,0001$; Rycina 15).



Ryc. 15 Korelacja wieku płodowego i masy ciała dzieci z wadami cewy nerwowej urodzonych żywo i martwo.

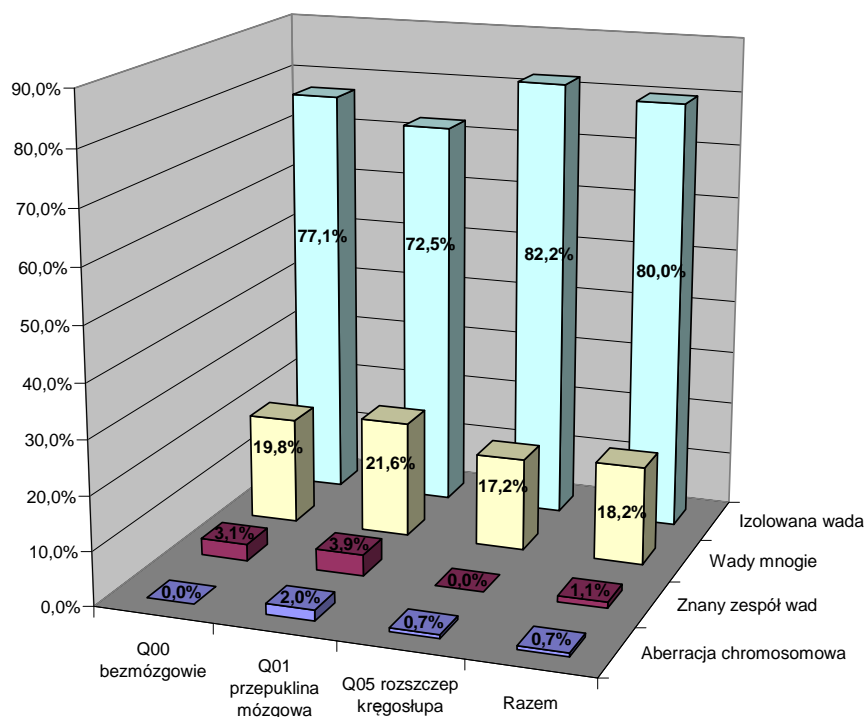
5.3. Wady wrodzone współwystępujące u dzieci z wadami cewy nerwowej

Wada cewy nerwowej u dziecka zgłoszonego do PRWWR występowała jako wady izolowana, wada stanowiąca jedną z wad mnogich u dziecka, jako jedna z wad w zespole aberracji chromosomowej lub jako wada należąca do znanego zespołu wad stwierdzanego u dziecka. W 355 przypadkach (80%) wada cewy nerwowej występowała jako wada izolowana, w 81 przypadkach (18,2%) stanowiła jedną z wad mnogich występujących u dziecka, w 3 przypadkach (0,7%) stanowiła składową zespołu aberracji chromosomowej, a w 5 przypadkach (1,1%) składową znanego zespołu wad. Na trzy przypadki zespołów aberracji chromosomowej złożyły się dwa zespoły Patau i jeden zespół Edwardsa potwierdzony badaniem kariotypu (trisomia chromosomu 18). Pięć przypadków znanych zespołów wad stanowiły: cztery przypadki zespołu pasm owodniowych i jeden przypadek zespołu Meckela-Grubera. W Tabeli 5-17 przedstawiono liczby bezwzględne i odsetkowe przypadków wad cewy nerwowej występujących jako wada izolowana, jedna z wad mnogich, składowa zespołu aberracji chromosomowej i znanego zespołu wad w zależności od typu wady cewy nerwowej i wśród wad cewy nerwowej ogółem.

Tabela 5-17 Liczby bezwzględne i odsetkowe z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) dla przypadków wad cewy nerwowej występujących jako wada izolowana, jedna z wad mnogich, składowa zespołu aberracji chromosomowej i znanego zespołu wad (przedział ufności obliczony metodą dokładną mid-P).

Wada	Rodzaj zespołu	Liczba przypadków	Odsetek % (95% CI)
Q00 Bezmózgowie	Aberracja chromosomowa	0	0,0 (0,0-3,07)
	Znany zespół wad	3	3,1 (0,8-8,3)
	Wady mnogie	19	19,8 (12,7-28,7)
	Wada izolowana	74	77,1 (67,89-84,66)
	Wszystkie	96	100,0 %
Q01 przepuklina mózgowa	Aberracja chromosomowa	1	2,0 (0,1-9,3)
	Znany zespół wad	2	3,9 (0,7-12,4)%
	Wady mnogie	11	21,6 (11,9-34,4)
	Wada izolowana	37	72,5 (59,2-83,4)
	Wszystkie	51	100,0%
Q05 rozszczep kręgosłupa	Aberracja chromosomowa	2	0,7 (0,1-2,2)
	Wady mnogie	51	17,2 (13,2-21,8)
	Wada izolowana	244	82,2 (77,5-86,2)
	Wszystkie	297	100,0%
Wady cewy nerwowej ogółem	Aberracja chromosomowa	3	0,7 (0,2-1,8)
	Znany zespół wad	5	1,1 (0,4%-2,5)
	Wady mnogie	81	18,2 (14,9-22,0)
	Wada izolowana	355	80,0 (76,0-83,5)%
	Wszystkie	444	100,0%

Wyniki



Ryc. 16 Odsetek przypadków wad cewy nerwowej występujących jako izolowane, występujące w ramach znanego zespołu wad, w ramach zespołu aberracji chromosomowej i jako wada w ramach wad mnogich u dziecka w zależności od typu wady cewy nerwowej.

Celem analizy było sprawdzenie, czy pewne wady u dzieci z wadami cewy nerwowej występują z większą i nieprzypadkową częstością. W tym celu porównano oczekiwaną liczbę przypadków par wada cewy nerwowej i inna określona wada z obserwowaną liczbą takich przypadków w analizowanej populacji 444 dzieci z wadami cewy nerwowej. Oczekiwana liczbę przypadków otrzymano obliczając iloczyn wskaźnika częstości występowania wad cewy nerwowej przez wskaźnik częstości badanej innej wady współwystępującej i dalej przez liczbę urodzeń w okresie obserwacji (metoda „populacyjna”).^{190,191} Tak przygotowane dane zebrano w Tabeli 5-18. Pierwsza kolumna tabeli zawiera listę wad innych niż WCN występujących u dzieci z WCN, u których nie stwierdzano żadnego znanego zespołu wad ani zespołu aberracji chromosomowej. Kolumna 'Wskaźnik z Monografii' zawiera ogólny wskaźnik wystąpienia (częstość występowania) wady z danej podgrupy wad. Wskaźnik obliczono na podstawie danych z Monografii PRWWR za lata 1998 – 1999 i 2000 – 2002 dla województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego (odpowiada on chorobowości podawanej w przeliczeniu na 10 000 urodzeń żywych i martwych).^{18,187} W związku z tym, że wskaźnik częstości jest równoważny ryzyku wystąpienia danej wady u dowolnego dziecka należącego do badanej populacji, na jego podstawie można obliczyć oczekiwaną liczbę dzieci z danego rodzaju wadą w danej populacji. W obecnej pracy jest to populacja N = 408 276 dzieci urodzonych żywo lub martwo w latach 1997-2002 na terenie

województw objętych analizą.

W dalszej kolejności obliczono oczekiwaną liczbę przypadków dzieci, u których występuje para wad tj. WCN i dodatkowa wada współwystępująca. Oczekiwaną liczbę przypadków par WCN i wada z danej podgrupy w populacji obliczono zakładając, że ryzyko wystąpienia tych wad u dziecka jest niezależne od siebie. W tej sytuacji oczekiwana liczba przypadków pary WCN i wada z danej podgrupy obliczono jako iloczyn wskaźnika występowania wady z danej podgrupy, wskaźnika częstości występowania WCN (0,001087) i całkowitej liczby dzieci w badanej populacji wynoszący 408276 dla lat 1997 – 2002 na obszarze 3 województw objętych analizą. Wartość tak oczekiwanej liczby par zawiera kolumna ‘Oczekiwana liczba par’.

Przykładowo, wskaźnik występowania wady ‘agenezja i niedorozwój mięszu nerek’ (Q60) wynoszący 0,00031957 pomnożony przez wskaźnik częstości występowania WCN, a następnie pomnożony przez liczbę wszystkich dzieci daje oczekiwaną liczbę przypadków par wada cewy nerwowej z agenezją nerek wynoszącą 0,142 przypadków w populacji 408276 dzieci, wg wzoru

$$\text{Oczekiwana liczba przypadków} = \text{częstość wcn w populacji ogólnej} \times \text{częstość danej wady w populacji ogólnej} \times \text{liczba dzieci w badanej populacji}$$

Należy pamiętać, że jeśli u dziecka występowało kilka wad z danej podgrupy, liczono to dziecko jako pojedynczy przypadek wady z danej podgrupy np. jeżeli u dziecka występował przetrwały otwór owalny oraz ubytek przegrody międzykomorowej, liczono to dziecko jako pojedynczy przypadek wady przegród serca.

Kolumna ‘Obserwowana liczba par’ zawiera liczbę przypadków par stwierdzaną w badanej grupie dzieci z wadami cewy nerwowej; w przykładzie podanym powyżej dla pary wada cewy nerwowej i agenezją nerek liczba ta wynosi 12 przypadków w grupie 408276 urodzeń żywych i martwych. Kolumna 'p' przedstawia prawdopodobieństwo, że różnica między wartością obserwowaną i oczekiwaną jest nieprzypadkowa. Dla omawianego przykładu pary wada cewy nerwowej i agenezja nerek wartość $p < 0,001$.

Wyniki

Tabela 5-18 Analiza wad współwystępujących z WCN u dzieci urodzonych żywo i martwo na terenie województwa lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego w latach 1997-2002. *Obserwowana liczba par* – liczba przypadków współwystępowania danej wady i WCN; *Wskaźnik z monografii* - wskaźnik występowania danej wady na podstawie ¹⁸ i ¹⁸⁷; *Oczekiwana liczba par* – obliczona oczekiwana liczba przypadków pary WCN i danej innej wady w populacji dzieci urodzonych na badanym obszarze i w badanym czasie (liczna urodzeń żywych i martwych 408276; szacunkowa liczba urodzeń żywych i martwych dzieci płci męskiej 197774 oraz żeńskiej: 162196); p – poziom znamienności.

Rodzaj wady	Obserwowana liczba par	Wskaźnik Monografii	z	Oczekiwana liczba par	p
Q02 Małogłowcie	1	0,00013440		0,060	0,064
Q11 Bezocze, małocze i wielkocze	2	0,00009258		0,041	0,001
Q16 Wady ucha powodujące upośledzenie słuchu	4	0,00017621		0,078	<0,001
Q20 Wady jam i połączeń serca	7	0,00055849		0,248	<0,001
Q21 Wady przegród serca	19	0,00755607		3,353	<0,001
Q22 Wady zastawki pnia płucnego i trójdzielnej	1	0,00071678		0,318	0,312
Q23 Wady zastawki aorty i dwudzielnej	2	0,00058239		0,258	0,031
Q24 Pozostałe wady serca	6	0,00010752		0,048	<0,001
Q25 Wady dużych tętnic	6	0,00111101		0,493	<0,001
Q30 Wady nosa	1	0,00007765		0,034	0,038
Q33 Wady płuc	3	0,00013738		0,061	<0,001
Q35 Rozszczep podniebienia	10	0,00064510		0,286	<0,001
Q36 Rozszczep wargi	2	0,00035242		0,156	0,012
Q37 Rozszczep wargi i podniebienia	1	0,00075859		0,337	0,33
Q38 Wady języka, j. ustnej i gardzieli	2	0,00007765		0,034	0,001
Q39 Wady przełyku	4	0,00028373		0,126	<0,001
Q42 Wady odbytu i odbytnicy	4	0,00023295		0,103	<0,001
Q44 Wady wątroby, p. żółciowego i pp. żółciowych	1	0,00005376		0,024	0,028
Q52 Pozostałe wady narządów płc. żeńskich	3	0,00001850		0,003	<0,001
Q54 Spodziectwo	3	0,00277466		0,596	0,027
Q55 Pozostałe wady narządów płc. męskich	4	0,00056188		0,121	<0,001
Q56 Narządy płciowe obojnacze	4	0,00009856		0,044	<0,001
Q60 Agencja nerek i niedorozwój miąższu	12	0,00031957		0,142	<0,001
Q61 Wielotorbielowatość nerek	2	0,00035242		0,156	0,012
Q62 Wady miedniczki nerkowej i moczowodów	2	0,00054356		0,241	0,028
Q63 Inne wady nerek (nerka płatowata 3x, inna wada nerek 1x)	4	0,00014037		0,062	<0,001
Q64 Inne wady układu moczowego	2	0,00026581		0,118	0,007
Q67 Zniekształcenia czaszki, twarzy, kręgosłupa i kl. piersiowej	1	0,00006869		0,030	0,034
Q68 Inne zniekształcenia mięśniowo-kostne	1	0,00007466		0,033	0,037
Q69 Palce dodatkowe	3	0,00122152		0,542	0,021
Q70 Zrost palców	2	0,00044202		0,196	0,019
Q71 Zniekształcenia zmniejszające kończyny górnej	2	0,00041812		0,186	0,017
Q72 Zniekształcenia zmniejszające kończyny dolnej	1	0,00017920		0,080	0,084
Q74 Inne wady kończyn	2	0,00028970		0,129	0,009
Q76 Wady klatki piersiowej i żeber	13	0,00029866		0,133	<0,001
Q77 Osteochondrodysplazje z upośledzeniem wzrostu kości długich i kręgosłupa	1	0,00006272		0,028	0,032
Q78 Inne osteochondrodysplazje	1	0,00006570		0,029	0,033
Q79 Wady ukł. mięśniowo-szkieletowego niesklasyfikowane gdzie indziej	20	0,00058239		0,258	<0,001
Q83 Wady gruczołów sutkowych	1	0,00000000		0,000	-
Q84 Inne wady powłok ciała	2	0,00008661		0,038	0,001
Q87 Określone zespoły wad wrodzonych dotyczące wielu układów	1	0,00009856		0,044	0,048
Q87 Zespoły dotyczące głównie kończyn	2	0,00002688		0,012	<0,001
Q89 Inne wady niesklasyfikowane gdzie indziej	6	0,00008362		0,037	<0,001

Na podstawie obliczeń stwierdzono, że następujące wady wysoce znamienne ($p < 0,001$) częściej występują u dzieci z wadami cewy nerwowej urodzonymi w latach 1997-2002 na obszarze trzech badanych województw:

- wady ucha powodujące upośledzenie słuchu (Q16),
- wady jam i połączeń serca (Q20),
- wady przegród serca (Q21),
- pozostałe wady serca (Q24),
- wady dużych i małych tętnic (Q25),
- wady płuc (Q33),
- rozszczep podniebienia (Q35),
- wady przełyku (Q39),
- wady odbytu i odbytnicy (Q42),
- pozostałe wady narządów płciowych żeńskich (Q52),
- wady pozostałe narządów płciowych męskich (Q55),
- narządy płciowe obojnacze (Q56),
- agenezja i niedorozwój miększu nerek (Q60),
- inne wady nerek (Q63),
- wady klatki piersiowej i żeber (Q76),
- wady układu mięśniowo-szkieletowego niesklasyfikowane gdzie indziej (Q79),
- inne wady powłok ciała (Q84),
- zespoły dotyczące głównie kończyn (Q87),
- inne wady niesklasyfikowane gdzie indziej (Q89)

Przypadki, w których występowały wady wysoce znamienne częściej (podkreślono) poddano szczegółowej analizie i tak:

Sześć przypadków *pozostałe wady serca* (Q24) to wyłącznie 6 przypadków dekstrokardii.

Wady podgrupy *agenezja i niedorozwój miększu nerek* (Q60) to 4 przypadki jednostronnej agenezji nerek, 3 przypadki obustronnej agenezji nerek i 5 przypadków jednostronnej lub obustronnej hypoplazji nerek. *Inne wady nerek* (Q63) to 3 przypadki nerki płatowatej i jeden przypadek innej wady nerek.

W podgrupie *wady klatki piersiowej i żeber* (Q76) występowały różnorodne rodzaje przypadki wad żeber lub wad kręgow.

Wad wrodzone układu mięśniowo-szkieletowego niesklasyfikowane gdzie indziej (Q79) obejmowały dwa przypadki wrodzonego braku przepony, 6 przypadków przepukliny pępkowej, 9 przypadków wytrzewienia i jeden przypadek braku mięśnia brzucha.

Analiza przypadków z podgrupy *inne wrodzone wady rozwojowe, niesklasyfikowane gdzie indziej* (Q89) wykazała, że znajdowały się wśród nich: jeden przypadek dodatkowej śledziony, 3 przypadki agenezji/hipoplazji nadnerczy, pojedynczy przypadek odwrotnego ułożenia trzewi oraz pojedynczy przypadek ułożenia odwrotnego trzewi z odwrotnym ułożeniem serca.

5.4. Cechy matki dziecka z wadą cewy nerwowej

5.4.1. Wiek matki

Wiek matki dziecka z WCN ma rozkład niezgody z rozkładem normalnym (prawostronnie skośny), zaś w podtypach wad jedynie rozkład wieku matki dzieci z przepukliną mózgową ma charakter rozkładu normalnego. Mediana wieku matki dziecka z wadą cewy nerwowej wynosiła 26 lat (średnia 26,35; 95% CI 25,83 – 26,86). Najstarsza matka, która urodziła dziecko z wadą cewy nerwowej (bezmózgowie) miała ukończone 45 lat w chwili narodzin dziecka, zaś najmłodsza miała 16 lat i urodziła dziecko z rozszczepem kręgosłupa. W 18 przypadkach ogółem (4,1%) nie odnotowano wieku matki dziecka (Tabela 5-19). W nieparametrycznym teście ANOVA nie stwierdzono znamiennej różnicy median wieku matki pomiędzy poszczególnymi podtypami wad cewy nerwowej.

Tabela 5-19 Podstawowe statystyki wieku matek dzieci z WCN i jej podtypami (dzieci żywo i martwo urodzone) oraz matek dzieci ze znamionami skórnymi izolowanymi i trisomią chromosomu 21, stanowiącymi grupę kontrolną.

	WCN	Bezmózgowie	Przepuklina mózgową	Rozszczep kręgosłupa	Znamiona skórne	Trisomia 21
Liczba przypadków	426	88	48	290	469	401
Minimum	16	17	17	16	15	16
25% Percentyl	22	22	23	22	23	26
Mediana	26	25	27	26	25	33
75% Percentyl	30	30	30	30	30	39
Maksimum	45	45	37	43	45	50
Średnia (95% CI)	26,35 (25,83-26,86)	26,02 (24,81-27,23)	26,77 (25,27-28,28)	26,37 (25,75-26,99)	26,38 (25,88 – 26,87)	32,47 (31,72 - 33,22)

Porównanie wieku matki w grupie dzieci z WCN z wiekiem matek dzieci z znamionami skórnymi izolowanymi nie wykazało znamiennej różnicy (test Manna-Whitneya $p=0,9194$), stwierdzono natomiast istotną statystycznie różnicę w wieku matek dzieci z WCN a dzieci z trisomią 21 chromosomu (test Manna-Whitneya $p<0,0001$).

Porównano również mediany wieku matki dzieci żywo urodzonych z WCN z wiekiem matki dzieci z próbki populacyjnej i nie stwierdzono znamiennej różnicy między medianami wieku (test Manna-Whitneya, $p=0,2693$).

5.4.2. Wywiad położniczy

5.4.2.1. Kolejność urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej

Nieznaczna większość dzieci z WCN urodziła się jako kolejne dziecko danej matki (53,97%; 95% CI 49,24-58,65), natomiast z pierwszej ciąży pochodziło 46,03% przypadków WCN (95% CI 41,35-50,76); różnica ta nie jest jednak znamienna ($p=0,101$).

W celu określenia ryzyka występowania wady cewy nerwowej w zależności od kolejności urodzenia porównano z pomocą testu chi-kwadrat liczbę dzieci z WCN w grupach według kolejności urodzenia z liczbą dzieci z grupy kontrolnej. Testem objęto liczby przypadków dzieci **żywo** urodzonych w latach 1998-2002. Test chi-kwadrat wykazał, że rozkład jest heterogenny i nieprzypadkowy przy $p=0,005$. Podgrupą odpowiedzialną za wystąpienie heterogenności jest grupa dzieci urodzonych z ciąży siódmej i kolejnych (VII+); dla grup I do VI nie stwierdzono statystycznie znamiennej heterogenności ($p=0,079$). Zastosowanie testu chi-kwadrat dla trendu nie potwierdziło istnienia statystycznie znamiennego trendu w badanym szeregu grup ($p=0,10$).

Tabela 5-20 Analiza chi kwadrat wykazująca, że za heterogenność rozkładu liczby dzieci w poszczególnych grupach kolejności ciąży odpowiada nadmiar przypadków w grupie matek, które urodziły więcej niż sześcioro dzieci.

Ciąża	Obserwowana (O)			Oczekiwana (E)		(O-E) ² /E	
	Liczba przypadków WCN	Liczba urodzeń zdrowych	Razem	Liczba przypadków WCN	Liczba urodzeń zdrowych	Przypadki WCN	Urodzenia zdrowe
I	172	160296	160468	160,1	160308	0,88	0,00088
II	75	101641	101716	101,5	101614	6,92	0,00691
III	44	39884	39928	39,8	39888,2	0,43	0,00043
IV	17	16184	16201	16,2	16184,8	0,04	0,00004
V	10	7289	7299	7,3	7291,72	1,01	0,00101
VI	5	3586	3591	3,6	3587,42	0,56	0,00056
VII+	9	3469	3478	3,5	3474,53	8,81	0,00880
						18,66	0,01864

5.4.3. Wcześniejsze poronienia i niepowodzenia rozrodu

W 92,8% przypadków uzyskano informację na temat wcześniejszych poronień u matek dzieci z WCN zgłoszonych do PRWWR (412 przypadków).

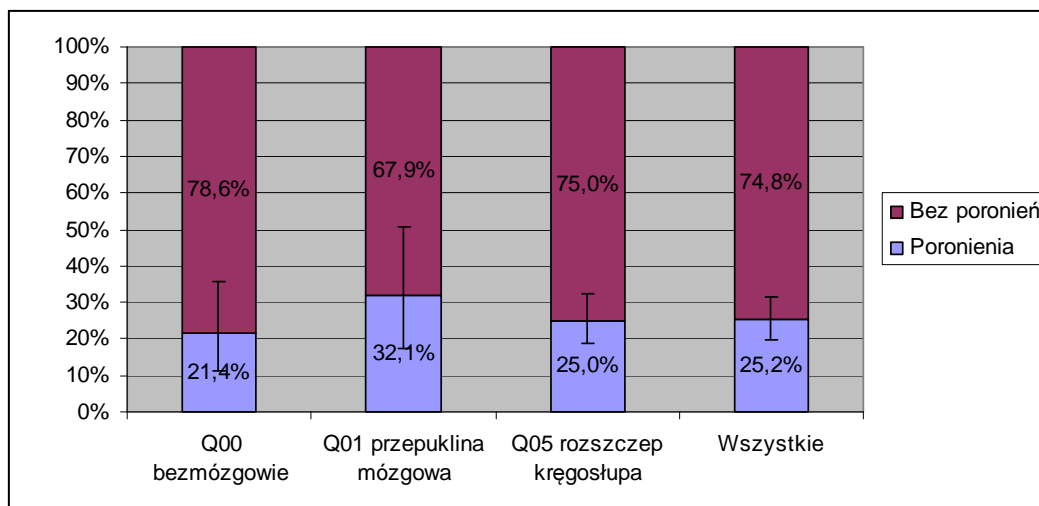
Wśród 218 kobiet, będących matkami dzieci z WCN, u których wcześniej występowała ciąża,

Wyniki

przynajmniej jedno poronienie wcześniej wystąpiło w 25,23% przypadków (95% CI 19,82 – 31,30). Najwięcej poronień poprzedzających aktualną ciążę (32,4%; 95% CI 17,24 – 50,51) wystąpiło w przypadku ciąż zakończonych urodzeniem dziecka z przepukliną mózgową, najmniej zaś w przypadkach bezmózgowia tj. w 21,43% (11,16 – 35,47) (Tabela 5-21 i Rycina 17) Nie stwierdzono znamiennej różnicy w występowaniu wcześniejszych poronień u matek dzieci z poszczególnymi podtypami WCN (test chi kwadrat $p=0,7927$)

Tabela 5-21 Liczba i odsetek wcześniejszych poronień u matek dzieci z poszczególnymi podtypami WCN.

Wada	Wcześniejsze poronienia samoistne		Brak wcześniejszych poronień samoistnych		Razem
	Liczba	Odsetek (95% CI)	Liczba	Odsetek (95% CI)	
Q00 bezmózgowie	9	21,43% (11,16-35,47)	33	78,57% (64,53-88,84)	42
Q01 przepuklina mózgową	9	32,14% (17,24-50,51)	19	67,86% (49,49-82,76)	28
Q05 rozszczep kręgosłupa	37	25,00% (18,55-32,41)	111	75,00% (67,59-81,45)	148
Wszystkie	55	25,23% (19,82-31,30)	163	74,77% (68,70%-80,18%)	218



Ryc. 17 Odsetek wcześniejszych ciąż zakończonych poronieniem u matek ogółem i wg podtypów WCN u ich dzieci.

W kolejnej tabeli podsumowano liczbę niepowodzeń rozrodu matek dzieci z wadami cewy nerwowej (Tabela 5-22). Niepowodzenie rozrodu zdefiniowano jako liczbę wcześniejszych ciąż, które zakończyły się poronieniem lub porodem martwym. Dla 407 matek uzyskano pełne dane

dotyczące niepowodzeń rozrodu. Wśród 213 matek, dla których ciąża zakończona urodzeniem dziecka z wadą cewy nerwowej była ciążą kolejną, niepowodzenie rozrodu wystąpiło w 26,76% przypadków (95% CI 21,16 – 32,99). Odsetki niepowodzeń rozrodu dla poszczególnych rodzajów wad cewy nerwowej przedstawiono w Tabeli 5-22. Najwyższy odsetek niepowodzeń rozrodu wynoszący 33,33% (95% CI 17,94 – 52,08) obserwowano u matek dzieci z przepukliną mózgową, najniższy zaś 23,81% (95% CI 12,94 – 38,13) dla bezmózgowia, jednak różnice te nie były znamienne statystycznie (test chi kwadrat $p=0,673$).

Tabela 5-22 Liczba i odsetek wcześniejszych niepowodzeń rozrodu (poronienie samoistne i urodzenie martwego płodu) u matek dzieci z poszczególnymi typami wad cewy nerwowej.

Podgrupa wad	Wcześniejsze niepowodzenie rozrodu		Brak wcześniejszych niepowodzeń rozrodu		Razem N
	n	Odsetek (95% CI)	n	Odsetek (95% CI)	
Q00 bezmózgowie	10	23,81% (12,94 - 38,13)	32	76,19% (61,87 - 87,06)	42
Q01 przepuklina mózgowia	9	33,33% (17,94 - 52,08)	18	66,67% (47,92 - 82,06)	27
Q05 rozszczep kręgosłupa	38	26,39% (19,71 - 34,01)	106	73,61% (65,99 - 80,29)	144
Suma końcowa	57	26,76% (21,16 - 32,99)	156	73,24% (67,01 - 78,84)	213

5.4.4. Choroby matki w ciąży i powikłania ciąży

W celu stwierdzenia, czy częstość występowania określonych powikłań różni się pomiędzy ciążą z płodem z WCN obliczono iloraz szans wystąpienia danego powikłania w ciąży zakończonej urodzeniem dziecka z wadą cewy nerwowej i szans tego powikłania w ciąży zakończonymi urodzeniem dziecka z trisomią 21 (Q99.1) i w ciąży z izolowanym znamieniem skórnym (D22). Do porównania wybrano te dwie wady, jako że trisomia chromosomu 21 jest wadą na podłożu aberracji chromosomowej i na ryzyko jej wystąpienia nie mają wpływu okołokoncepcyjne czynniki środowiskowe, natomiast można założyć, że izolowane znamiona skórne nie prowadzą do wystąpienia powikłań ciąży wynikających z obecności wady u płodu (tak jak to się dzieje w przypadku trisomii 21 czy WCN).

W latach 1997-2002 na badanym obszarze w PRWWR zarejestrowano **451** przypadków **trisomii chromosomu 21** potwierdzonych badaniem kariotypu i **465** przypadków izolowanych **znamion barwnikowych skóry**.

Porównania dokonano w 2 etapach. W pierwszym etapie analizowano tylko te stany chorobowe, które wystąpiły poniżej 22 tygodnia ciąży, przy czym zaliczono do tej grupy również powikłania, dla których nie określono tygodnia ciąży ich wystąpienia. W drugim etapie oceniano iloraz szans wystąpienia powikłania w dowolnym momencie ciąży. W przypadku, gdy dane powikłanie nie występowało w jednej z porównywanych grup, wówczas nie było możliwe obliczenie ilorazu

Wyniki

szans.

Tabela 5-23 Iloraz szans wystąpienia powikłania do 22 t.c. w ciąży zakończonej urodzeniem dziecka z wadą cewy nerwowej i szans wystąpienia tego powikłania w ciąży z trisomią 21 lub ze znamieniem skórnym izolowanym.

Powikłanie	Liczba ciąż zakończonych urodzeniem dziecka z daną wadą			Iloraz szans wystąpienia powikłania			
	WCN	Trisomia 21	Znamię izolowane	Trisomia 21	p	Znamię izolowane	p
B00 Zakażenia wirusem opryszczki	1	1	0	1,02 (0,03- 39,7)	0,99	–	–
B01 Ospa wietrzna	1	0	0	–	–	–	–
B34 Zakażenia wirusowe o nieustalonym umiejscowieniu	10	4	1	2,57 (0,82-9,53)	0,11	10,67 (1,78– 234,5)	0,005
B58 Toksoplazmoza	0	1	0	–	–	–	–
B99 Choroby zakaźne inne i nie określone	4	3	0	1,35 (0,28-7,31)	0,71	–	–
E01 Niedoczynność tarczycy z niedoboru jodu	2	1	0	2,03 (0,15-60,19)	0,62	–	–
E04 Wole nietoksyczne, inne	0	1	0	–	–	–	–
E70 Zaburzenia przemian aminokwasów aromatycznych	1	0	0	–	–	–	–
F99 Choroba psychiczna nieokreślona	0	1	0	–	–	–	–
G40 Padaczka	2	0	1	–	–	2,1	0,60
J00-J06 Zapalenie górnych dróg oddechowych	36	28	12	1,33 (0,80-2,24)	0,27	3,33 (1,74– 6,725)	<0,0001
J11 Grypa wywołana niezidentyfikowanym wirusem	17	11	2	1,48 (0,68-3,30)	0,32	9,21 (2,44-59,35)	<0,001
J20 Ostre zapalenie oskrzeli	5	3	0	1,70 (0,39-8,68)	0,49	–	–
Choroby z grup J	58	42	14	1,46 (0,96-2,24)	0,08	4,83 (2,70-9,10)	<0,0000001
K04 Choroby mięzi i tkanek okołowierzchołkowych	1	0	0	–	–	–	–
L30 Inne zapalenie skóry	0	1	0	–	–	–	–
M77 Zapalenie stawów	1	0	0	–	–	–	–
M86 Zapalenie kości i szpiku	1	0	0	–	–	–	–
Nadczytność tarczycy	0	0	1	–	–	–	–
O12 Obrzęki ciążowe (wywołane ciążą) i białkomocz bez nadciśnienia	0	3	0	–	–	–	–
O13-O16 Nadciśnienie w ciąży	7	10	3	0,71 (0,25- 1,89)	0,50	2,46 (0,64-11,8)	0,2
O20 Krwawienie we wczesnym okresie ciąży	39	35	5	1,14 (0,71- 1,85)	0,58	8,84 (3,67-25,54)	<0,0001
O21.0 Łagodne niepowściągliwe wymioty ciążarnych	33	34	9	0,98 (0,60-1,63)	0,95	4,06 (1,97-9,07)	<0,0001
O23 Zakażenia dróg moczowo-płciowych w ciąży	15	17	4	0,89 (0,43- 1,83)	0,76	4,02 (1,39-14,20)	<0,01
O24 Cukrzyca w ciąży	3	8	1	0,38 (0,08-1,39)	0,15	3,15 (0,35-83,27)	0,36
O34 Opieka położnicza z powodu nieprawidłowości narządów miednicy	0	1	0	–	–	–	–
O34.3 Opieka położnicza z powodu niewydolności szyjkowej	2	6	1	0,34 (0,046-1,60)	0,19	2,10 (0,16-62,06)	0,6
O40 Wielowodzie	32	8	3	4,30 (2,02-10,05)	<0,0001	11,94 (4,03-49,46)	<0,0001
O41 Bezwodzie i małowodzie	3	4	0	0,76 (0,14-3,7)	0,74	–	–
O44 Łožysko przodujące	1	0	0	–	–	–	–

Wyniki

O46 Krwawienie przedporodowe, niesklasyfikowane gdzie indziej	1	10	0	0,10 (0,004-0,598)	<0,01	–	–
O99 Niedokrwistość wikłająca ciążę	1	8	1	0,16 (0,01-0,79)	0,02	1,03 (0,03-40,05)	0,99

Stwierdzono, że **do 22 tygodnia ciąży** w porównaniu do ciąż z trisomią 21 chromosomu tylko *wielowodzie* (O40) występowało **znamiennie częściej** w przebiegu ciąż z wadą cewy nerwowej (iloraz szans 4,30 [95% CI 2,02 – 10,05], $p < 0,0001$). Natomiast w grupie ciąż z WCN **znamiennie rzadziej** występowały *krwawienie przedporodowe, niesklasyfikowane gdzie indziej* (O46, iloraz szans 0,10 [95% CI 0,004 – 0,598]; $p < 0,01$) oraz *niedokrwistość wikłająca ciążę* (O99, iloraz szans 0,16 [95% CI 0,01 – 0,79], $p = 0,022$).

Podobna analiza wykazała, że w przebiegu ciąż z WCN **poniżej 22 tygodnia** ciąży w stosunku do ciąż zakończonych urodzeniem dziecka z **izolowanym znamieniem skórnym** **znamiennie częściej** występowały następujące stany :

- Zakażenia wirusowe o nieustalonym umiejscowieniu, B34 (iloraz szans 10,67 [95% CI 1,78 – 234,5]; $p = 0,005$)
- Zapalenie górnych dróg oddechowych, J00-J06 (3,33 [1,74 – 6,725]; $p < 0,0001$)
- Grypa wywołana niezidentyfikowanym wirusem, J11 (9,21 [2,44 – 59,35]; $p < 0,001$)
- Krwawienie we wczesnym okresie ciąży, O20 (8,84 [3,67 – 25,54]; $p < 0,01$)
- Łagodne niepowściągliwe wymioty ciężarnych, O21.0 (3,84; $p < 0,001$)
- Zakażenia dróg moczowo-płciowych w ciąży, O23 (4,02 [1,39 – 14,20]; $p < 0,01$)
- Wielowodzie, O40 (11,94 [4,03 – 49,46]; $p < 0,0001$)

Obliczając iloraz szans wystąpienia powikłań **w okresie całej ciąży** z WCN w porównaniu z ciążą zakończoną urodzeniem dziecka z **izolowanym znamieniem skórnym** stwierdzono, że następujące stany występują **częściej** w ciążach z wadą cewy nerwowej:

- Zakażenia wirusowe o nieustalonym umiejscowieniu, B34 (iloraz szans 13,97 [95% CI 2,43 – 300,8), $p < 0,0001$)
- Zapalenie górnych dróg oddechowych, J00-J06 (4,78 [2,56 – 9,48]; $p < 0,0001$)
- Grypa wywołana niezidentyfikowanym wirusem, J11 (7,63 [2,48 – 32,35]; $p < 0,0001$)
- Krwawienie we wczesnym okresie ciąży, O20 (9,09 [3,78 – 26,23]; $p < 0,0001$)
- Łagodne niepowściągliwe wymioty ciężarnych, O21 (4,06 [1,97 – 9,07]; $p < 0,0001$)
- Zakażenia dróg moczowo-płciowych w ciąży, O23 (4,56 [1,78 – 13,68]; $p < 0,0001$)
- Wielowodzie, O40 (13,15 [4,46 – 54,29]; $p < 0,0001$)
- Zagrożający poród przedwczesny, O47 (4,33 [1,68 – 13,05]; $p < 0,001$)

Wyniki

Lista ta nie różni się od wcześniejszej listy powikłań z wyjątkiem pojawienia się zagrażającego porodu przedwczesnego (z definicji stan ten nie może wystąpić przed 22 tygodniem ciąży).

Stwierdzono, że w **okresie całej ciąży** w porównaniu do ciąż z trisomią 21 chromosomu również tylko *wielowodzie* (O40) występowało znamienne częściej w przebiegu ciąż z wadą cewy nerwowej (iloraz szans 2,88 [95% CI 1,52 – 5,70], $p < 0,001$). Natomiast w grupie ciąż z WCN znamienne rzadziej występowały *krwawienie przedporodowe, niesklasyfikowane gdzie indziej* (O46, iloraz szans 0,20 [95% CI 0,04 - 0,64]; $p < 0,01$) oraz *niedokrwistość wklajająca ciążę* (O99, iloraz szans 0,11 [95% CI 0,01 – 0,68], $p = 0,01$).

Tabela 5-24 Iloraz szans wystąpienia powikłania w ciąży zakończonej urodzeniem dziecka z wadą cewy nerwowej i szans tego powikłania w ciąży z trisomią 21 lub ze znamieniem skórnym izolowanym.

Nazwa powikłania	Liczba ciąż zakończonych urodzeniem dziecka daną wadą			Iloraz szans wystąpienia powikłania			
	WCN	Trisomią 21	Znamieniem izolowanym	Trisomią 21	p	Znamieniem izolowanym	p
B00 Zakażenia wirusem opryszczki	1	1	0	1,02 (0,03 - 39,7)	0,99	-	-
B01 Ospa wietrzna	1	0	0	-	-	-	-
B34 Zakażenia wirusowe o nieustalonym umiejscowieniu	13	6	1	2,24 (0,85 - 6,43)	0,10	13,97 (2,43 - 300,8)	<0,0001
B58 Toksoplazmoza	1	1	0	1,02 (0,03 - 39,7)	0,99	-	-
B99 Choroby zakaźne inne i nie określone	5	3	0	1,70 (0,39 - 8,68)	0,49	-	-
E01 Niedoczynność tarczycy z powodu niedoboru jodu i pokrewnych przyczyn	2	1	0	5,12 (0,71 - 122,20)	0,12	-	-
E04 Wole nietoksyczne, inne	0	1	0	-	-	-	-
E70 Zaburzenia przemian aminokwasów aromatycznych	1	0	0	-	-	-	-
F99 Choroba psychiczna nieokreślona	0	1	0	-	-	-	-
G40 Padaczka	2	0	1	-	-	5,28 (0,73 - 126,00)	0,1
G51 Zaburzenia nerwu twarzewego	0	1	0	-	-	-	-
H66 Ropne i nieokreślone zapalenie ucha środkowego	0	1	0	-	-	-	-
J00-J06 Zapalenie górnych dróg oddechowych	50	37	13	1,42 (0,91 - 2,23)	0,12	4,78 (2,56 - 9,48)	<0,0001
J11 Grypa wywołana niezidentyfikowanym wirusem	21	17	3	1,27 (0,66 - 2,47)	0,48	7,63 (2,48 - 32,35)	<0,0001
J20 Ostre zapalenie oskrzeli	5	4	0	1,27 (0,32 - 5,36)	0,74	-	-
K04 Choroby miazgi i tkanek okołowierzchołkowych	1	0	0	-	-	-	-
Krwawienie przedporodowe, niesklasyfikowane gdzie indziej	0	0	1	-	-	-	-
L30 Inne zapalenie skóry	0	1	0	-	-	-	-
M77 Zapalenie stawów	1	0	0	-	-	-	-
M86 Zapalenie kości i szpiku	1	0	0	-	-	-	-
Nadczynność tarczycy	0	0	1	-	-	-	-
O12 Obrzęki ciążowe (wywołane ciążą) i białkomocz bez nadciśnienia	0	5	0	-	-	-	-
O13-O16 Nadciśnienie w ciąży	8	12	3	-	-	-	-
O20 Krwawienie we wczesnym okresie ciąży	40	37	5	1,11 (0,69 - 1,76)	0,67	9,09 (3,78 - 26,23)	<0,0001

Wyniki

Nazwa powikłania	Liczba ciąż zakończonych urodzeniem dziecka daną wadą			Iloraz szans wystąpienia powikłania			
	WCN	Trisomią 21	Znamieniem izolowanym	Trisomią 21	p	Znamieniem izolowanym	p
O21.0 Łagodne niepowściągliwe wymioty ciężarnych	33	34	9	0,98 (0,59 - 1,6)	0,95	4,06 (1,97 - 9,07)	<0,0001
O21.2 Późne wymioty ciężarnych	4	1	2	4,08 (0,51 - 101,4)	0,21	2,10 (0,37 - 16,49)	0,42
O23 Zakażenia dróg moczowo- płciowych w ciąży	21	26	5	0,81 (0,44 - 1,47)	0,49	4,56 (1,78 - 13,68)	0,0001
O24 Cukrzyca w ciąży	4	8	1	0,50 (0,13 - 1,68)	0,28	4,21 (0,53 - 104,6)	0,20
O34 Opieka położnicza z powodu znanej lub podejrzewanej nieprawidłowości narządów miednicy	0	1	0	-	-	-	-
O34.3 Opieka położnicza z powodu niewydolności szyjkowej	3	10	2	0,30 (0,07 - 1,04)	0,06	1,57 (0,23 - 13,29)	0,65
O40 Wielowodzie	35	13	3	2,88 (1,52 - 5,70)	<0,001	13,15 (4,46 - 54,29)	<0,0001
O41.0 Bezwodzie i małowodzie	5	4	0	1,31 (0,33 - 5,56)	0,70	-	-
O42 Przedwczesne pęknięcie błon płodowych	1	1	0	1,02 (0,03 - 39,7)	0,99	-	-
O44 Łóżysko przodujące	1	0	0	-	-	-	-
O46 Krwawienie przedporodowe, niesklasyfikowane gdzie indziej	3	15	0	0,20 (0,04 - 0,64)	<0,01	-	-
O47 Zagrożający poród przedwczesny	20	25	5	0,80 (0,43 - 1,47)	0,48	4,33 (1,68 - 13,05)	0,001
O99 Niedokrwistość wikłająca ciążę	1	9	2	0,11 (0,01 - 0,68)	0,01	0,52 (0,02 - 6,90)	0,66
Z20 Narażenie na chorobę zakaźną	0	1	0	-	-	-	-

5.4.5. Leki stosowane przez matkę w ciąży

W celu określenia czy stosowanie pewnych leków związane jest z większym ryzykiem urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej obliczono iloraz szans stosowania poszczególnych leków przez matki grupie dzieci z WCN i szans stosowania tych leków przez matki dzieci z trisomią 21 potwierdzoną badaniami kariotypu. Trisomia chromosomu 21 jest wadą o podłożu chromosomalnym i należy oczekiwać, że stosowanie leków nie powinno mieć wpływu na zwiększenie ryzyka wystąpienia tej wady, jakkolwiek sama ciąża z płodem trisomicznym 21 może prowadzić do występowania powikłań ciąży, w których konieczne będzie stosowanie pewnych leków, podobnie jak ciąża powikłana wystąpieniem wady cewy nerwowej.

W Tabeli 5-25 przedstawiono liczbę i odsetek przypadków stosowania leków sklasyfikowanych według anatomoterapeutycznej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia¹⁹² używanych do 12 tygodnia ciąży przez matki dzieci urodzonych z WCN zgłoszonych do PRWWR i przez matki dzieci z trisomią 21 chromosomu. W tabeli podano również iloraz szans i odpowiadający wartość p prawdopodobieństwa znamienności różnicy.

Stwierdzono, że witaminy (A11) i preparaty stosowane w leczeniu niedokrwistości (B03) były stosowane znamienne rzadziej przez matki dzieci z wadą cewy nerwowej, iloraz szans

Wyniki

odpowiednio 0,20 (95% CI 0,05 – 0,64; p=0,003) oraz 0,50 (95% CI 0,23 – 1,07; p=0,06). Nie stwierdzono innych znamienych różnic w stosowaniu pozostałych leków. Dla leków przeciwpadaczkowych iloraz szans ich stosowania przez matki dzieci z WCN wynosił 3,06 (95% CI 0,32 – 80,77), jednak różnica była nieznamienna.

Tabela 5-25 Liczby przypadków stosowania leków (wg grup ATC) przez matki dzieci z WCN i matki dzieci z trisomią 21 w pierwszej połowie ciąży (do 12 tygodnia ciąży), iloraz szans oraz wartość p.

Grupa leków	WCN	Trisomia 21	Iloraz odsetków (95% CI)	p
A03 - Leki stosowane w czynnościowych zab. przewodu pokarmowego	0	1	-	-
A07 - Leki przeciwbiegunkowe, przeciwzapalne i przeciwdrobnoustrojowe	0	1	-	-
A11 - Witaminy	3	15	0,20 (0,05 - 0,64)	<0,01
A12 - Preparaty uzupełniające niedobór składników mineralnych	2	0	-	-
B03 - Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości	11	22	0,50 (0,23 - 1,07)	0,06
C05 - Leki działające osłaniająco na naczynia krwionośne	0	1		
C08 - Antagoniści wapnia	0	3		
G01 - Leki przeciwwakcyjne i antyseptyki stosowane w ginekologii	0	1		
G02 - Inne leki stosowane w ginekologii	3	2	1,53 (0,23 - 12,89)	0,67
G03 - Hormony płciowe i leki regulujące czynność układu płciowego	9	13	0,70 (0,28 - 1,66)	0,43
H03 - Leki stosowane w chorobach tarczycy	0	2		
J01 - Leki przeciwbakteryjne stosowane ogólnie	2	6	0,34 (0,05 - 1,60)	0,18
N02 - Leki przeciwbólowe	6	2	3,07 (0,65 - 22,22)	0,17
N03 - Leki przeciwpadaczkowe	3	1	3,06 (0,32 - 80,77)	0,37
N05 - Leki psycholeptyczne	1	1	1,02 (0,03 - 39,70)	0,99
R01 - Preparaty donosowe	1	0		
R02 - Leki stosowane w chorobach gardła	1	0		
R03 - Leki stosowane w chorobach przebiegających ze skurczem oskrzeli	1	0		
R06 - Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego	1	0		

5.4.6. Miejsce zamieszkania matki

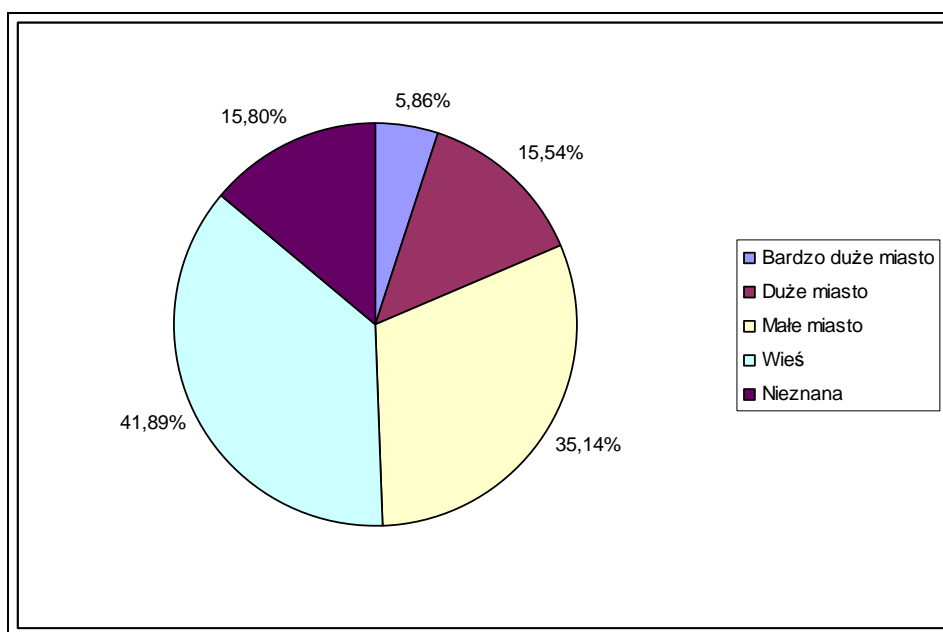
Występowanie czynników środowiskowych związanych z wpływem szkodliwych dla rozwoju płodu związków znajdujących się w otoczeniu lub brakiem ochronnych czynników (kwas foliowy w pożywieniu) może mieć związek z miejscem zamieszkania matki. W Tabeli 5-26 przedstawiono liczby bezwzględne i odsetkowe dzieci z poszczególnymi typami wad cewy nerwowej według wielkości miejscowości zamieszkania matki dziecka.

Tabela 5-26 Liczby bezwzględne i odsetkowe dzieci według typu wady i wielkości miejscowości zamieszkania matki.

Podgrupa wad	Wielkość miejscowości	N	Odsetek, 95% CI
Q00 bezmózgowie	Bardzo duże miasto	6	6,25 (2,64 - 12,42)
	Duże miasto	15	15,63 (9,42 - 23,86)
	Małe miasto	30	31,25 (22,64 - 40,97)
	Wieś	45	46,88 (37,11 - 56,83)
	Razem	96	100,00 (96,27 - 100,00)
Q01 przepuklina mózgowa	Bardzo duże miasto	1	1,96 (0,23 - 8,69)
	Duże miasto	5	9,80 (3,83 - 20,15)
	Małe miasto	25	49,02 (35,67 - 62,48)
	Wieś	19	37,25 (24,98 - 50,93)
	Nieznana	1	1,96 (0,23 - 8,69)
	Razem	51	100,00 (93,12 - 100,00)
Q05 rozszczep kręgosłupa	Bardzo duże miasto	19	6,40 (4,03 - 9,61)
	Duże miasto	49	16,50 (12,61 - 21,03)
	Małe miasto	101	34,01 (28,79 - 39,53)
	Wieś	122	41,08 (35,59 - 46,74)
	Nieznana	6	2,02 (0,85 - 4,11)
	Razem	297	100,00
Razem	Bardzo duże miasto	26	5,86 (3,95 - 8,33)
	Duże miasto	69	15,54 (12,40 - 19,13)
	Małe miasto	156	35,14 (30,80 - 39,66)
	Wieś	186	41,89 (37,37 - 46,52)
	Nieznana	7	1,58 (0,71 - 3,07)
	Razem	444	100,00

Wśród matek dzieci z wadą cewy nerwowej przewagę stanowiły matki zamieszkujące wieś: 41,89% (95% CI 37,37 – 46,52%) , następnie matki zamieszkujące małe miasta 35,14% (95% CI 30,80 – 39,66), duże miasta 15,54% (95% CI 2,40 – 19,13) i bardzo duże miasta 5,86%(95% CI 3,95 – 8,33) (Ryc. 19).

Wyniki



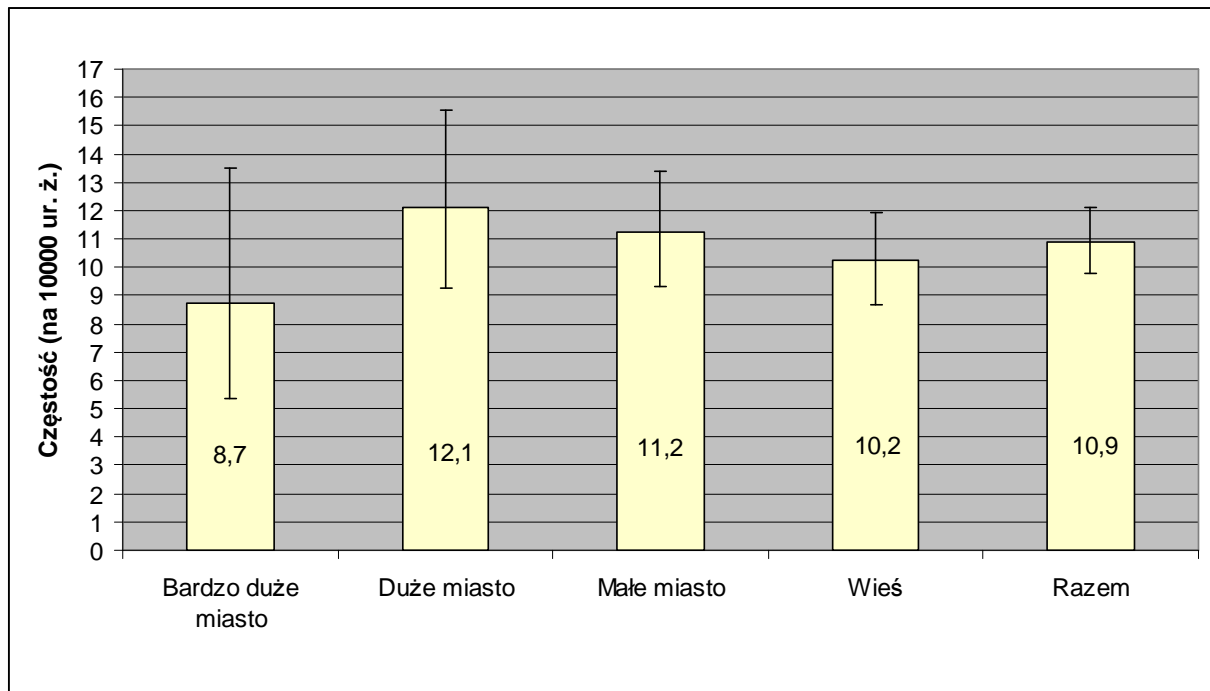
Ryc. 18 Odsetki dzieci z WCN według wielkości zamieszkania matki dziecka.

W celu zbadania, czy częstość występowania WCN jest powiązana z wielkością miejscowości zamieszkiwanej przez matkę obliczono częstości występowania WCN wśród dzieci żywo urodzonych w latach 1998-2002 na terenie województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego w zależności od wielkości miejscowości zamieszkania matki dziecka (Tabela 5-27). W 6 przypadkach wielkość miejscowości zamieszkania matki nie była znana (tych przypadków nie uwzględniono w analizie).

Tabela 5-27 Częstość występowania wad cewy nerwowej u dzieci żywo urodzonych w latach 1998-2002 na 10 000 urodzeń żywych w zależności od wielkości miejscowości zamieszkania matki dziecka.

Wielkość miejscowości	Liczba dzieci	Liczba urodzeń	Częstość	Częstość (95% CI)
Bardzo duże miasto	20	22885	8,7	8,7 (5,3-13,5)
Duże miasto	61	50466	12,1	12,1 (9,2-15,5)
Małe miasto	119	106139	11,2	11,2 (9,3-13,4)
Wieś	157	153475	10,2	10,2 (8,7-12,0)
Razem	363	332965	10,9	10,9 (9,8-12,1)

Najwyższą częstość wad cewy nerwowej stwierdzano u dzieci matek zamieszkujących duże miasta (tj. miasta o liczbie mieszkańców powyżej 100 tysięcy do 500 tysięcy mieszkańców), zaś najniższą u dzieci matek z bardzo dużych miast (powyżej 500 tysięcy), jednak nie stwierdzono, aby różnice te znamienne ($p=0,5119$). Rycina 19 stanowi graficzne przedstawienie danych z Tabeli 5-27



Ryc. 19 Częstość występowania WCN u dzieci żywo urodzonych w latach 1998-2002 na 10 000 urodzeń żywych w zależności od wielkości miejscowości zamieszkania matki dziecka. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między częstościami WCN w poszczególnych podgrupach ($p=0,5119$).

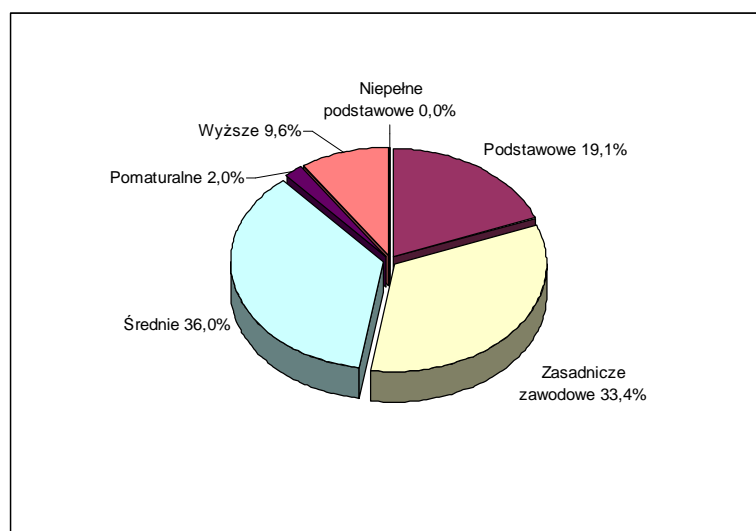
5.4.7. Wykształcenie matki i ojca dziecka z WCN

Wśród zarejestrowanych 444 przypadków dzieci z WCN dane o wykształceniu matki uzyskano w 356 przypadkach; brak danych w 88 przypadkach (19,82%). W Tabeli 5-28 przedstawiono odsetki poszczególnych stopni wykształcenia matek dzieci urodzonych żywo i martwo w latach 1997-2002.

Tabela 5-28 Liczby przypadków żywo i martwo urodzonych dzieci z wadami cewy nerwowej i odsetki według wykształcenia matki w latach 1997 – 2002.

Wykształcenie matki	n	Odsetek (95% CI)
Niepełne podstawowe	0	0,00 (0,00 - 1,02)
Podstawowe	68	19,10 (15,28 - 23,43)
Zasadnicze zawodowe	119	33,43 (28,68 - 38,45)
Średnie	128	35,96 (31,10 - 41,04)
Pomaturalne	7	1,97 (0,88 - 3,82)
Wyższe	34	9,55 (6,82 - 12,93)
Razem przypadków z danymi	356	100,00 (0,00 - 0,00)
Brak danych o wykształceniu	88	19,82
Razem	444	

Wyniki



Ryc. 20 Rozkład odsetkowy wykształcenia matek dzieci z WCN urodzonych w latach 1997 – 2002.

Największy odsetek stanowiły dzieci matek z wykształceniem zasadniczym zawodowym 33,43% (95% CI 28,68 – 38,45) i średnim 35,96% (95% CI 31,10 – 41,04) (Ryc. 20)

W Tabeli 5-29 przedstawiono częstości występowania WCN u dzieci **żywo** urodzonych z matek z poszczególnymi stopniami wykształcenia zarejestrowanych w latach 1998 – 2002 (wybór lat podyktowany był dostępnością danych o populacji ogólnej). W tej podgrupie zarejestrowano w PRWWR 285 przypadków WCN ze znanym wykształceniem matki i żywotnością dziecka przy urodzeniu. Częstość występowania WCN u dzieci matek z wykształceniem podstawowym i niepełnym podstawowym (11,7/10 000; 95% CI 9,0 - 15,1) była znamienne wyższa od częstości WCN w grupie dzieci żywo urodzonych i o znanym rodzaju wykształcenia matki (8,6/10 000 ur.ż.; 95% CI 7,6 - 9,6).

Porównano również odsetki matek w podziale według stopnia wykształcenia w grupie matek dzieci z WCN z odpowiadającymi odsetkami w populacji ogólnej matek dzieci żywo urodzonych w latach 1998 – 2002. Tu również stwierdzono znamienne wyższy odsetek matek z wykształceniem podstawowym i niepełnym podstawowym (21,05% 95% CI 16,63 – 26,06) w porównaniu do populacji ogólnej ($p=0,009$). Dla pozostałych typów wykształcenia nie stwierdzono znamiennej różnicy odsetków.

Tabela 5-29 Liczba przypadków (N), odsetek i częstość występowania WCN według rodzaju wykształcenia matki dzieci urodzonych **żywo** w latach 1998 –2002; liczba urodzeń żywych w tym okresie 332965. Wartość p1 dla różnicy częstości – wartość prawdopodobieństwa, że częstość wad cewy nerwowej wśród dzieci matek z danym rodzajem wykształcenia różni się znamienne od częstości w grupie o znanym wykształceniu; gwiazdką oznaczono częstość znamienne wyższą od częstości w grupie ze znanym wykształceniem. Wartość p2 dla różnicy proporcji – wartość prawdopodobieństwa, że odsetek matek z danym typem wykształcenia w grupie dzieci z wadami cewy nerwowej różni się znamienne od odsetka matek z tym wykształceniem w populacji ogólnej.

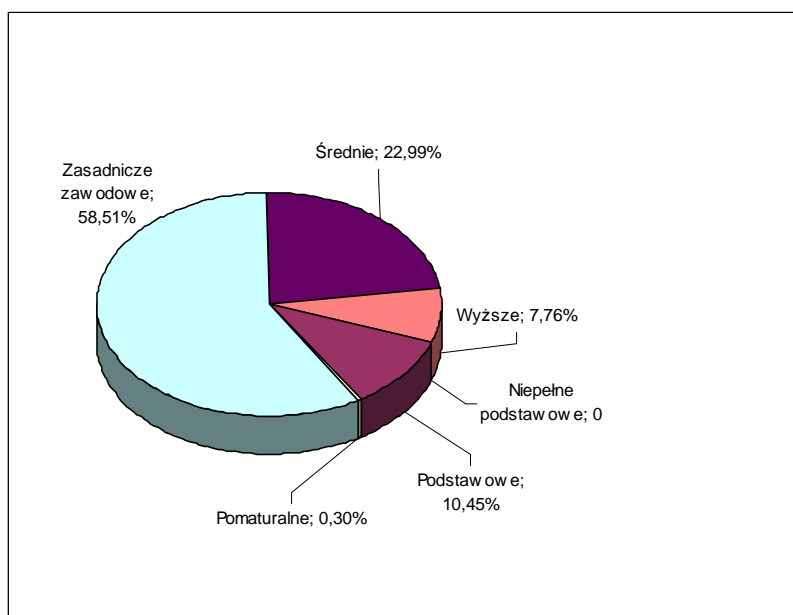
Wykształcenie matki	N	Odsetek (95% CI)	Populacja	Częstość (95% CI)	p dla różnicy częstości	Odsetek (%)	p dla różnicy proporcji
Podstawowe i niepełne podstawowe	60	21,05 (16,63-26,06)	50694	11,7 (9,0-15,1)	0,027*	15,24	0,009*
Zasadnicze zawodowe	93	32,63 (27,38-38,23)	119373	7,8 (6,3-9,5)	0,428	35,89	0,252
Średnie	100	35,09 (29,72-40,76)	119256	8,4 (6,8-10,2)	0,859	35,86	0,790
Pomaturalne	4	1,40 (0,47-3,30)	4588	8,7 (2,4-22,3)	0,803	1,38	0,803
Wyższe	28	9,82 (6,77-13,69)	38252	7,3 (4,9-10,6)	0,433	11,50	0,380
Suma	285	100,00	332581	8,6 (7,6-9,6)	-	100,00	-
Brak danych	53	15,68 (14,41-19,84)	384				
Wszystkie przypadki	338		332965	10,2 (9,1-11,3)			

Wśród zarejestrowanych 444 przypadków dzieci z WCN dane o **wykształceniu ojca** uzyskano w 335 przypadkach. Odsetek zgłoszeń z brakującą informacją o wykształceniu ojca wynosił 24,55% (109 przypadków) i choć wyższy, to nie różnił się znamienne w stosunku do odsetka zgłoszeń z brakiem informacji o wykształceniu matki (19,82%, p=0,09). W Tabeli 5-30 przedstawiono odsetki poszczególnych stopni wykształcenia ojca dzieci urodzonych w latach 1997 – 2002 (żywo i martwo urodzonych). Najczęstszym stopniem wykształcenia ojca dziecka z WCN było wykształcenie zasadnicze zawodowe (58,51%).

Tabela 5-30 Liczba dzieci z WCN i odsetek w grupach według stopnia wykształcenia **ojca** dziecka; dzieci urodzone żywo i martwo w latach 1997-2002.

Wykształcenie ojca	Suma	Odsetek (95% CI)
Niepełne podstawowe	0	0,00 (0,00 - 1,09)
Podstawowe	35	10,45 (7,51 - 14,06)
Zasadnicze zawodowe	196	58,51 (53,18 - 63,69)
Średnie	77	22,99 (18,72 - 27,71)
Pomaturalne	1	0,30 (0,04 - 1,37)
Wyższe	26	7,76 (5,25 - 10,99)
Razem przypadków z danymi	335	
Brak danych o wykształceniu	109	24,55 (96,71 - 37,69)
Razem	444	

Wyniki



Ryc. 21 Wartości odsetkowe liczby ojców dzieci z WCN według typu wykształcenia ojca.

W Tabeli 5-31 przedstawiono liczby przypadków żywo urodzonych dzieci z WCN w latach 1998 – 2002 według stopnia wykształcenia ojca (wybór lat podyktowany był dostępnością danych o populacji ogólnej). Liczba przypadków z nieznanym wykształceniem ojca wynosiła 68 (20,12%). Porównanie częstości występowania WCN u dzieci według stopnia wykształcenia ojców z odpowiadającymi odsetkami wg wykształcenia w grupie kontrolnej wykazało, że odsetek przypadków z wykształceniem zasadniczym zawodowym ojca w grupie dzieci z WCN był znacznie wyższy niż w populacji ogólnej (57,78% w porównaniu z 51,45% przy $p=0,038$). Należy podkreślić, że stopnie wykształcenie matki i ojca są cechami skorelowanymi ze sobą przy $r = 0,63$ (95% CI 0,55 – 0,70; $p<0.0001$)

Tabela 5-31 Porównanie odsetka dzieci urodzonych żywo z wadami cewy nerwowej według grup wykształcenia ojca dziecka z odpowiadającym odsetkiem w populacji ogólnej. Tabela uwzględnia dzieci urodzone w latach 1998 – 2002.

Wykształcenie ojca	Wady cewy nerwowej			Grupa kontrolna		
	N	Odsetek % (95% CI)	Populacja	Częstość (95% CI)	Odsetek	p
Podstawowe	32	11,85 (8,41-16,11)	39716	8,1 (5,5-11,4)	12,55%	0,744
Zasadnicze zawodowe	156	57,78 (51,83-63,56)	162818	9,6 (8,1-11,2)	51,45%	0,038
Średnie	60	22,22 (17,58-27,46)	81174	7,4 (5,6-9,5)	25,65%	0,194
Pomaturalne	1	0,37 (0,04-1,70)	1807	5,5 (0,1-30,8)	0,57%	0,750
Wyższe	21	7,78 (5,03-11,43)	30916	6,8 (4,2-10,4)	9,77%	0,268
Razem	270		316431	8,5 (7,5-9,6)	100,00%	
Brak danych	68	20,12	16534			
Razem	338		332965	10,2 (9,1-11,3)		

5.5. Wywiad rodzinny

W 310 przypadkach spośród 444 (69,82%) uzyskano pełne dane rodzinne, które obejmują dane zarówno o wadach wśród rodzeństwa jak i pełny wywiad położniczy obejmujący liczbę poprzednich ciąż i porodów, liczbę dzieci urodzonych martwo i żywo oraz liczbę poronień samoistnych i sztucznych. Liczba rodzeństwa dzieci z wadami cewy nerwowej z pełnymi danymi rodzinnymi wynosiła 317.

5.5.1. Ryzyko wad cewy nerwowej u rodzeństwa

Ryzyko ponownego wystąpienia wad cewy nerwowej obliczono jako iloraz liczby dzieci z wadą cewy nerwowej wśród rodzeństwa dzieci z wadą cewy nerwowej (bez probanda) i całkowitej liczby rodzeństwa dziecka (bez probanda).¹⁷⁷ Wyrażone jest jako wartość odsetkowa, która łatwiejsza jest do intuicyjnej interpretacji. Ponadto obliczono również iloraz wskaźnika częstości występowania danej WCN u rodzeństwa dziecka z wadą cewy i wskaźnika częstości populacyjnej (chorobowości) danej wady. Iloraz ten wskazuje, o ile wyższe jest ryzyko danej wady u rodzeństwa w stosunku do populacji ogólnej. Z mianownika wykluczono rodzeństwo zarejestrowanych przypadków WCN, w których znana była prawdopodobna etiologia wady: 4 przypadki pasm owodniowych, 1 przypadek zespołu Meckela, 3 przypadki zespołu Patau, 2 przypadki, w których matka stosowała karbamazepinę w ciąży oraz 13 przypadków pochodzących z ciąży mnogiej (w tym 1 z trojacznej). W efekcie uzyskano 290 przypadków dzieci z WCN, których rodzeństwo można było uwzględnić w analizie. Liczba wcześniej urodzonego rodzeństwa wyniosła 295, wśród których w PRWWR zarejestrowano 6 przypadków WCN. W czterech przypadkach było to bezmózgowie, w jednym przypadku rozszczep kręgosłupa i w jednym przypadku przepuklina czaszki. Żadna z matek dzieci z WCN, których wcześniej urodzone rodzeństwo miało WCN, nie stosowała kwasu foliowego, leków przeciwpadaczkowych, ani nie chorowała na cukrzycę.

Tabela 5-32 Numer identyfikacyjny i typ WCN u dziecka zgłoszonego do PRWWR oraz typ WCN i płeć rodzeństwa dziecka zgłoszonego.

ID dziecka zgłoszonego	Typ WCN u dziecka zgłoszonego	Typ WCN u rodzeństwa	Płeć rodzeństwa
434	Q00 bezmózgowie	Q00 bezmózgowie	Nieznana
863	Q01 przepuklina mózgowa	Q01 przepuklina mózgowa	Nieznana
4857	Q05 rozszczep kręgosłupa	Q05 przepuklina oponowo-rdzeniowa kręgosłupa	Nieznana
14166	Q05 rozszczep kręgosłupa	Q00 bezmózgowie	Nieznana
16226	Q05 rozszczep kręgosłupa	Q00 bezmózgowie	Nieznana
21081	Q01 przepuklina mózgowa	Q00 bezmózgowie	Męska

Obliczona wartość ryzyka ponownego wystąpienia wady cewy nerwowej w przypadku wszystkich wad wynosi 2,03 (95% CI 0,88 – 4,18), zaś iloraz wskaźników wyniósł 18,7 (95% CI 8,38 – 41,85). Najwyższe ryzyko wystąpienia WCN wynoszące 6,67 (95% CI 1,13 – 20,32) dotyczy rodzeństwa

Wyniki

dzieci z przepukliną mózgową. Ryzyko wystąpienia wady cewy nerwowej u rodzeństwa dziecka z przepukliną mózgową jest 533,7 razy wyższe niż w populacji ogólnej (95%CI 129,9 – 2192).

W związku z tym, że wiele badań epidemiologicznych przeprowadzonych do tej pory obejmowała tylko przypadki rozszczepu kręgosłupa i bezmózgowia obliczono wartość ryzyka nawrotu dla tych dwóch wad u rodzeństwa, które wyniosło 1,51% (0,48 – 3,60) a iloraz wskaźników 15,68 (5,86 – 41,99). Pozostałe wartości ryzyka przedstawiono w Tabeli 5-33.

Tabela 5-33 Ryzyko ponownego wystąpienia WCN u rodzeństwa dzieci z wadami cewy nerwowej. Ryzyko wystąpienia wady obliczono jest jako odsetek liczby dzieci z wadą cewy nerwowej wśród rodzeństwa dzieci - probandów z wadą cewy nerwowej (zgłoszonych do Rejestru). Ryzyko populacyjne w przypadku wad cewy nerwowej ogółem wynosi 10,87 (9,89 – 11,94), bezmózgowia 2,35 (1,90 - 2,87), rozszczepu kręgosłupa 7,27 (6,47 – 8,15), przepukliny czaszki 1,25 (0,93 – 1,64), bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa łącznie 9,63 (8,70 – 10,63). We wszystkich wierszach $p < 0,001$.

	Rodzaj wady u dziecka zgłoszonego				
	bezmózgowie	rozzszczep kręgosłupa	przepuklina czaszki	dowolna WCN	bezmózgowie lub rozszczep kręgosłupa
Liczba dzieci będących rodzeństwem dzieci zgłoszonych (n)	77	188	30	295	265
Liczba dzieci z WCN wśród rodzeństwa	1	3	2	6	4
Odsetek przypadków WCN wśród rodzeństwa dzieci z WCN(95% CI)	1,30 (0,06-6,24)	1,60 (0,41-4,28)	6,67 (1,13-20,32)	2,03 (0,88-4,18)	1,51 (0,48-3,60)
Iloraz wskaźników	55,23 (7,70-396,1)	21,94 (7,04-68,4)	533,7 (129,9-2192)	18,7 (8,38-41,85)	15,68 (5,86-41,99)

5.6. Podsumowanie wyników

Częstość występowania WCN w latach 1997 – 2002 na terenie województw wielkopolskiego, lubuskiego i kujawsko-pomorskiego wyniosła 10,87 na 10 000 urodzeń żywych i martwych (95% CI 9,89 – 11,94), przy czym wśród żywo urodzonych wyniosła 10,12 (9,17 – 11,15), a wśród martwo urodzonych 125,76 na 10 000 (84,22 – 180,61). Częstość występowania bezmózgowia, rozszczepu kręgosłupa i przepukliny mózgowej na 10 000 żywo i martwo urodzonych wyniosła: bezmózgowie: 2,35 (95% CI 1,90 – 2,87); rozszczep kręgosłupa: 7,27 na 10 000 (95% CI 6,47 – 8,15); przepuklina mózgową: 1,25 na 10 000 (95% CI 0,93 – 1,64).

Na badanym obszarze kraju istnieją różnice pomiędzy poszczególnymi powiatami dotyczące częstości występowania WCN u dzieci żywo urodzonych. Trzy powiaty o najwyższej częstości występowania WCN to rawicki (24,7 na 10 000 urodzeń żywych), grodziski (21,94) i słupecki (19,69).

Większość dzieci z WCN stanowią dzieci płci żeńskiej — odsetek dzieci płci męskiej wyniósł 39,4% (95% CI: 34,8% – 44,0%). Stwierdzono, że płeć żeńska stanowi czynnik ryzyka wystąpienia

WCN u dziecka żywo urodzonego: iloraz szans wystąpienia WCN u żywo urodzonego dziecka płci żeńskiej wyniósł 1,60 (95% CI 1,31 – 1,95; $p < 0,001$).

Dzieci z bezmózgowiem częściej rodzą się martwe (19,8%) i mają niższą masę urodzeniową niż dzieci z pozostałymi WCN. Dzieci z WCN nieznamienne częściej pochodzą z ciąż wielopłodowych. Żywo urodzone dzieci z WCN charakteryzują się niższym wiekiem płodowym w chwili urodzenia i niższą masą urodzeniową niż dzieci z populacji ogólnej.

WCN najczęściej występują jako wady izolowane (80%), w 81 przypadkach (18,2%) stanowią jedną z wad mnogich występujących u dziecka, a w 5 przypadkach (1,1%) składową znanego zespołu wad oraz w 3 przypadkach (0,7%) WCN stanowiła składową zespołu aberracji chromosomowej. U dzieci z WCN i z wadami towarzyszącymi następujące wady występowały znamienne częściej niż w populacji ogólnej: wady ucha powodujące upośledzenie słuchu (Q16), wady jam i połączeń serca (Q20), wady przegród serca (Q21), pozostałe wady serca (Q24), wady dużych i małych tętnic (Q25), wady płuc (Q33), rozszczep podniebienia (Q35), wady przelyku (Q39), wady odbytu i odbytnicy (Q42), pozostałe wady narządów płciowych żeńskich (Q52), wady pozostałe narządów płciowych męskich (Q55), narządy płciowe obojnacze (Q56), agenezja i niedorozwój miąższu nerek (Q60), inne wady nerek (Q63), wady klatki piersiowej i żeber (Q76), wady układu mięśniowo-szkieletowego niesklasyfikowane gdzie indziej (Q79), inne wady powłok ciała (Q84), zespoły dotyczące głównie kończyn (Q87), inne wady niesklasyfikowane gdzie indziej (Q89). Większość asocjacji potwierdzona jest wcześniejszymi badaniami. Stwierdzono, że WCN częściej towarzyszą wady rozwojowe należące do zespołu heterotaksji związanego z nieprawidłowym różnicowaniem stron w ciele.

Wiek matek dziecka nie stanowi czynnika ryzyka wystąpienia WCN. Ryzyko wystąpienia WCN u dziecka jest podwyższone, jeśli pochodzi ono z ciąży siódmej i wyższej. U matek dzieci z WCN częściej występują wcześniejsze poronienia. Z występowaniem WCN u płodu skojarzone jest podwyższone ryzyko wielowodzia, krwawienia we wczesnej ciąży i zagrażającego porodu przedwczesnego.

Matki dzieci z WCN znacznie rzadziej stosują witaminy i preparaty stosowane w leczeniu niedokrwistości były stosowane znamienne rzadziej (iloraz szans odpowiednio 0,20 [95%CI 0,05 – 0,64] oraz 0,50 [95% CI 0,23 – 1,07], niż matki dzieci z trisomiachromosomu 21. Iloraz szans stosowania leków przeciwpadaczkowych przez matki dzieci z WCN wynosi 3,06 (95% CI 0,32 – 80,77), jednak różnica jest nieistotna statystycznie.

Niski poziom wykształcenia rodziców (podstawowe i niepełne podstawowe u matki, zasadnicze zawodowe u ojca) stanowią czynnik ryzyka wystąpienia WCN u potomstwa

Ryzyko ponownego wystąpienia WCN u dziecka matki, które urodziła już dziecko z tą wadą jest

podwyższone i wynosi 2,03% (95% CI 0,88 – 4,18), ryzyko to jest szczególnie wyższe dla przepukliny mózgowej.

6. Dyskusja

Wady cewy nerwowej (WCN) należą do najpoważniejszych wad wrodzonych i prowadzą do znacznego upośledzenia sprawności dziecka lub są przyczyną jego śmierci. Wysoka częstość występowania WCN u noworodków i to, że znamienne wpływają na losy rodziny, w której urodziło się dziecko z wadą tego rodzaju, sprawia, iż stanowią one szczególnie istotny problem medyczny i społeczny. Charakteryzują się ponadto dużą zmiennością częstości występowania pod względem części geograficznej świata, a różnice obserwowano nawet między krajami ościennymi, dlatego każdy kraj powinien dysponować własnymi danymi i nie wystarczą dane dotyczące innych populacji.

6.1. Rozpoznanie wad cewy nerwowej i stopień zgłaszalności

W PRWWR przypadki zgłaszane są przez jednostki z terenu objętego Rejestrem. W niniejszej pracy analizowano przypadki WCN u dzieci urodzonych z matek zamieszkałych na terenach trzech województw: lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego w latach 1997 – 2002. W tych latach Rejestrem objęta była tylko część obszaru Polski, a województwo mazowieckie posiadające granicę z województwem kujawsko-pomorskim nie było objęte rejestracją.

Rutynowo zgłoszenia wady dokonuje lekarz, który wadę rozpoznał. W celu poprawy rejestracji wad we wszystkich trzech województwach prowadzono aktywne sprawdzanie kart rozwoju noworodka przez wyznaczone osoby z Zespołu Centralnego PRWWR lub Zespołów Wojewódzkich. Należy spodziewać się, że przypadku urodzenia się dziecka z WCN, będącą wadą dużą i trudną do przeoczenia, informacja o takiej wadzie znajdzie się w karcie rozwoju noworodka.

Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych korzysta z wielu źródeł zgłaszania. Wykazano, że rejestry lub prace epidemiologiczne oparte o tego typu metodologię charakteryzują się wysoką zgłaszalnością wad.¹⁹³ W pracy Wiśniewskiej potwierdzono wiarygodność metodologii Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych jako źródła identyfikacji rodzin ryzyka genetycznego.¹⁹⁴

Wpływ na obliczenie częstości występowania wad może mieć poprawność rozpoznania jak również to, czy takie rozpoznanie zostało ustalone w ogóle. Rozpoznanie bezmózgowia nie powinno nastęrczać trudności, choć mogą być problemy z bardziej szczegółową jego klasyfikacją. Natomiast rozpoznanie niektórych rodzajów rozszczepu kręgosłupa utrudnia obecność wielu pośrednich form różniących się nasileniem. Postacie najłżejsze — ukryty rozszczep kręgosłupa — mogą pozostać nierozpoznane przez całe życie człowieka. W tych przypadkach wykonanie — najczęściej z innych wskazań — badania radiologicznego wykazuje na obecność rozszczepionych łuków kręgow. W niniejszej pracy przypadki takie są całkowicie wyłączone z analizy, gdyż ICD

w rewizji 10 wśród kodów rozszczepu kręgosłupa nie uwzględnia ukrytego rozszczepu kręgosłupa. Podobnie wyłączone zostają inne wady dyzraficzne, które pozostając wadami cewy nerwowej, są jednocześnie ukrytymi wadami cewy nerwowej (np. rozszczepienie rdzenia kręgowego, *diastematomyelia*). Częściowo wyłączenie to dokonuje się poprzez maksymalny wiek 2 lat, w jakim wada może być rozpoznana, aby dziecko było zarejestrowane w Rejestrze. Do czasu osiągnięcia przez dziecko tego wieku wszystkie WCN ujmowane w niniejszej pracy — bezmózgowie, torbielowaty rozszczep kręgosłupa oraz przepuklina mózgowa — muszą być rozpoznane. Znajduje to potwierdzenie w fakcie, że przypadki zgłaszane są na bardzo wczesnym etapie życia dziecka. Stwierdzono, że po raz pierwszy rozpoznanie WCN stawiane jest jako rozpoznanie prenatalne (41,00%, 95% CI 36,49-45,61) lub przy urodzeniu tj w dobie zerowej lub pierwszego dnia (45,70%, 95% CI 41,13-50,37%), a tylko znikome 0,5% przypadków rozszczepu kręgosłupa zgłoszono po 1 dniu życia. W 12,40% przypadków brak było danych o wieku dziecka w chwili rozpoznania wady. W przypadku bezmózgowia rozpoznanie prenatalne postawiono w 63,54% (95% CI 53,63 - 72,65%).

Odrębne zagadnienie stanowi, czy dziecko, u którego rozpoznano WCN, zgłoszono do PRWWR. Tym sytuacjom zapobiegać ma aktywne przeglądanie kart rozwoju noworodka i zgłaszanie przez pracowników Rejestru niezgłoszonych uprzednio przypadków.

Rozpoznanie wad cewy nerwowej nie powinno nastęrczać trudności, jednak w przypadku wad współwystępujących, których analizy dokonywano w niniejszej pracy, mogą występować problemy w zakresie rozpoznawania wad narządów wewnętrznych, co z kolei może wpływać na określenie częstości wad współwystępujących. Szerzej o tym zagadnieniu w podrozdziale o wadach współwystępujących.

6.2. Porównanie częstości występowania wad cewy nerwowej stwierdzanej w badaniach własnych z częstościami stwierdzanymi na podstawie innych rejestrów

W latach od 1997 do 2002 roku częstość występowania WCN u dzieci urodzonych żywo i martwo na terenie wszystkich trzech województw wyniosła 10,87 na 10 000 urodzeń (95% CI 9,89 – 11,94). W tym samym okresie częstość wśród żywo urodzonych wynosiła 10,12 (95% CI 9,17 – 11,15), zaś wśród martwo urodzonych 125,76 na 10 000 (95% CI 84,22 – 180,61).

W poszczególnych województwach w latach 1997 – 2002 częstość występowania WCN ogółem na 10 000 żywo i martwo urodzonych kształtowała się następująco: województwo kujawsko-pomorskie 9,43 (95% CI 7,84 – 11,24), województwo lubuskie 9,61 (95% CI 7,33 – 12,37) i wielkopolskie 12,13 (10,70 – 13,70). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości występowania WCN w latach 1997 – 2002 pomiędzy województwem wielkopolskim i kujawsko-

pomorskim ($p=0,019$).

Istnieje możliwość, że niektóre dzieci z WCN, których matki zamieszkiwały w województwach objętych niniejszą analizą, urodziły się w szpitalu poza województwami objętymi rejestracją i nie doszło do rejestracji danego przypadku. Przeprowadzone badania wskazują, że mobilność matek przed porodem jest duża i wynosi od 12 do nawet 32% w okresie od zapłodnienia do porodu.¹⁹⁵ Mógłby być to powód dlaczego w województwie kujawsko-pomorskim graniczącym z województwem mazowieckim stwierdzono znamienne niższą częstość występowania WCN, w szczególności dotyczy to bezmózgowia, które, jeśli do porodu dojdzie w województwie ościennym nie objętym rejestracją, nie zostanie zgłoszone. W pozostałych dwóch województwach (wielkopolskim i lubuskim), również możliwe jest, aby do porodu doszło w województwie ościennym, jednak niezarejestrowanie dziecka przez PRWWR jest mniej prawdopodobne, gdyż województwa ościenne były objęte zgłaszaniem.

Względnie podwyższona zgłaszalność może dotyczyć województwa wielkopolskiego, gdyż jest to województwo macierzyste Rejestru. Również na terenie tego województwa zespół obecnej Katedry i Zakładu Genetyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu prowadził w późnych latach 80-tych i na początku lat 90-tych lokalny rejestr wad rozwojowych na terenie województwa poznańskiego (sprzed reformy administracyjnej 1999 roku).

Nie można jednak wykluczyć rzeczywistej różnicy częstości występowania WCN pomiędzy województwami nie wynikającej ze stopnia zgłaszania.

Nie stwierdzano istotnej statystycznie różnicy w częstościach występowania WCN między województwem wielkopolskim a lubuskim oraz między województwem lubuskim a kujawsko-pomorskim.

Tabela 6-1 Badania populacyjne nad częstością występowania WCN i poszczególnych ich typów przeprowadzone w Polsce. Częstość występowania na 10 000 urodzeń żywych i martwych.

Okres badania	Obszar	Liczba urodzeń	Bezmózgowie	Rozszczep kręgosłupa	Przepuklina mózgowej	Razem	Iloraz częstości	Pism.
1972 i 1974	Polska (83,4% urodzeń)	1 012 552	5,9	4,6	-	10,5	0,78	¹⁶
1970-1972	Woj. krakowskie	33766	2,7	6,5	Zaliczono do rozszczepu kręgosłupa	9,2	2,41	²⁰
1979-1981	Woj. krakowskie	46 818	2,3	7,0	Zaliczono do rozszczepu kręgosłupa	9,4	3,04	¹⁷
1998-1999	Polska (47,5% urodzeń)	371 605	2,6	7,2	1,1	10,90	2,8	¹⁸

Porównanie częstości występowania wad cewy nerwowej stwierdzonej w pracy Pietrzyka i wsp.¹⁹⁶

wynoszącej 9,3 przypadki na 10 000 z częstością występowania wad cewy stwierdzanej w niniejszej pracy wykazało brak znamiennej różnicy. Fakt ten zasługuje na szczególną uwagę, gdyż badanie Pietrzyk i wsp. przeprowadzili kilka dziesięcioleci temu (20 i 30 lat), a ponadto dotyczą one różnych obszarów geograficzny Polski (Zachodnia Polska i region województwa krakowskiego sprzed reformy administracyjnej z 1970 – 1972 i 1979 – 1981 roku)*. Wartości częstości występowania WCN ogółem u dzieci urodzonych żywo są zbliżone do prezentowanych wcześniej badań własnych: 1,06 na 10 000 w regionie poznańskim w roku 1997.¹⁹⁷

Iloraz częstości występowania rozszczepu kręgosłupa i bezmózgowia uważany jest za wskaźnik jakości zgłaszania wad cewy nerwowej. W rejestrach nie uwzględniających przypadków bezmózgowia pochodzących z poronień indukowanych wzrasta on, a jest niski w rejestrach, które uwzględniają również przypadki wad wrodzonych z poronień indukowanych. Przeciętna wartość dla rejestrów przekazujących dane do EUROCAT wynosi 1,33 w latach 2004 – 2008.¹⁹ Należy jednak podkreślić, że wartość ta została wybrana arbitralnie jako przeciętna wartości dla rejestrów zrzeszonych w EUROCAT.¹⁹⁸ W badaniach wykazano, że w ciągu lat wpływ diagnostyki prenatalnej i poronień sztucznych manifestował się wzrostem odsetka przypadków rozszczepu kręgosłupa w całej grupie WCN.¹⁹⁹

Wysoka wartość stosunku częstości występowania rozszczepu kręgosłupa do częstości bezmózgowia można tłumaczyć niepełną zgłaszalnością dzieci z bezmózgowiem wynikająca z przerwania ciąży z powodu obecności bezmózgowia u płodu. Jednak przeczy temu wyżej wspomniana praca Pietrzyka dotycząca częstości występowania WCN w latach 1978 – 1981, w której omawiany iloraz wynoszący 3,04 zbliżony jest do stwierdzanego w badaniach własnych. Należy tu jednak uwzględnić fakt, że jeśli zsumujemy częstości przepukliny mózgowej i rozszczepu kręgosłupa (tak jak zrobiono to w pracy Pietrzyka), to opisywany iloraz dla badań własnych wyniesie 3,62. Jednocześnie można przyjąć założenie, że dane o częstości WCN z początku lat 80. są wolne od wpływu diagnostyki prenatalnej, a w konsekwencji od wpływu poronień indukowanych wykonywanych z uwagi na prenatalne rozpoznanie bezmózgowia, co prowadziło do obniżenia częstości występowania bezmózgowia i dzieci urodzonych żywo lub martwo. Wykazano, że w populacji amerykańskiej wpływ diagnostyki prenatalnej ujawnił się w latach 80.¹⁹⁹ Przyjęto, że stosunek częstości rozszczepu kręgosłupa do bezmózgowia wynosi 3:2 (iloraz 1,5), jednak być może należy to zweryfikować.

Nie stwierdza się znamiennej różnicy w częstości występowania wad cewy nerwowej ogółem stwierdzanej w niniejszej pracy oraz w pracy Wolańskiej i współpracowników.¹⁶

* W początku lat 70. mówić należy o reformie administracyjnej z 1 czerwca 1975 roku.

Porównanie częstości występowania WCN stwierdzanej w badaniach własnych z częstością występowania tych wad na terenie rejestrów należących do EUROCAT wskazuje, że częstość występowania WCN stwierdzana w niniejszej pracy jest nieznacznie, acz znamienne wyższa (1,13 razy; 95% CI 1,02 – 1,24, $p=0,02$). Dzięki dostępności do pełnych danych obejmujących liczbę przypadków z poszczególnymi typami WCN możliwe jest porównanie częstości odpowiednich wskaźników. Porównanie to wykazuje że częstość występowania bezmózgowia w badaniach własnych wynosi 0,64 częstości bezmózgowia w EUROCAT (95% CI 0,42-0,78; $p<0,001$); częstość występowania rozszczepu kręgosłupa w badaniach własnych jest 1,51 razy wyższa niż na terenach należących do EUROCAT (95% CI 1,34-1,71, $p<0,001$), natomiast iloraz częstości występowania przepukliny mózgowej wynosi 1,08 (95% CI 0,81 – 1,43) a różnica jest nieznamienna ($p = 0,602$)

Należy jednak podkreślić, że częstość występowania WCN i jej różnych podtypów w obrębie różnych rejestrów należących do EUROCAT jest niejednorodna przy maksymalnej stwierdzanej częstości wynoszącej 26,5 na 10000 urodzeń w Moguncji w Niemczech czy 19,75 w Sofii w Bułgarii, a najniższy w Hiszpanii 2,24 na 10000 (rejestr ECEMC) lub w Galway w Irlandii - 3,75.

Szczególnie interesujące i ważne wydaje się być porównanie częstości występowania bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa u dzieci żywo urodzonych uzyskanych w badaniach własnych i na podstawie danych z rejestrów zrzeszonych w EUROCAT. Na podstawie danych uzyskanych z EUROCAT stworzono wykresy słupkowe częstości występowania bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa u dzieci żywo urodzonych, martwo urodzonych i u płodów z poronień sztucznych (Ryciny 22 i 23). Dane uszeregowane są według malejącej wartości częstości występowania danej wady z wyjątkiem tego, że dane z badań własnych umieszczone są jako pierwsze, a ogólna wartość dla wszystkich rejestrów z EUROCAT umieszczona jest jako druga wartość.

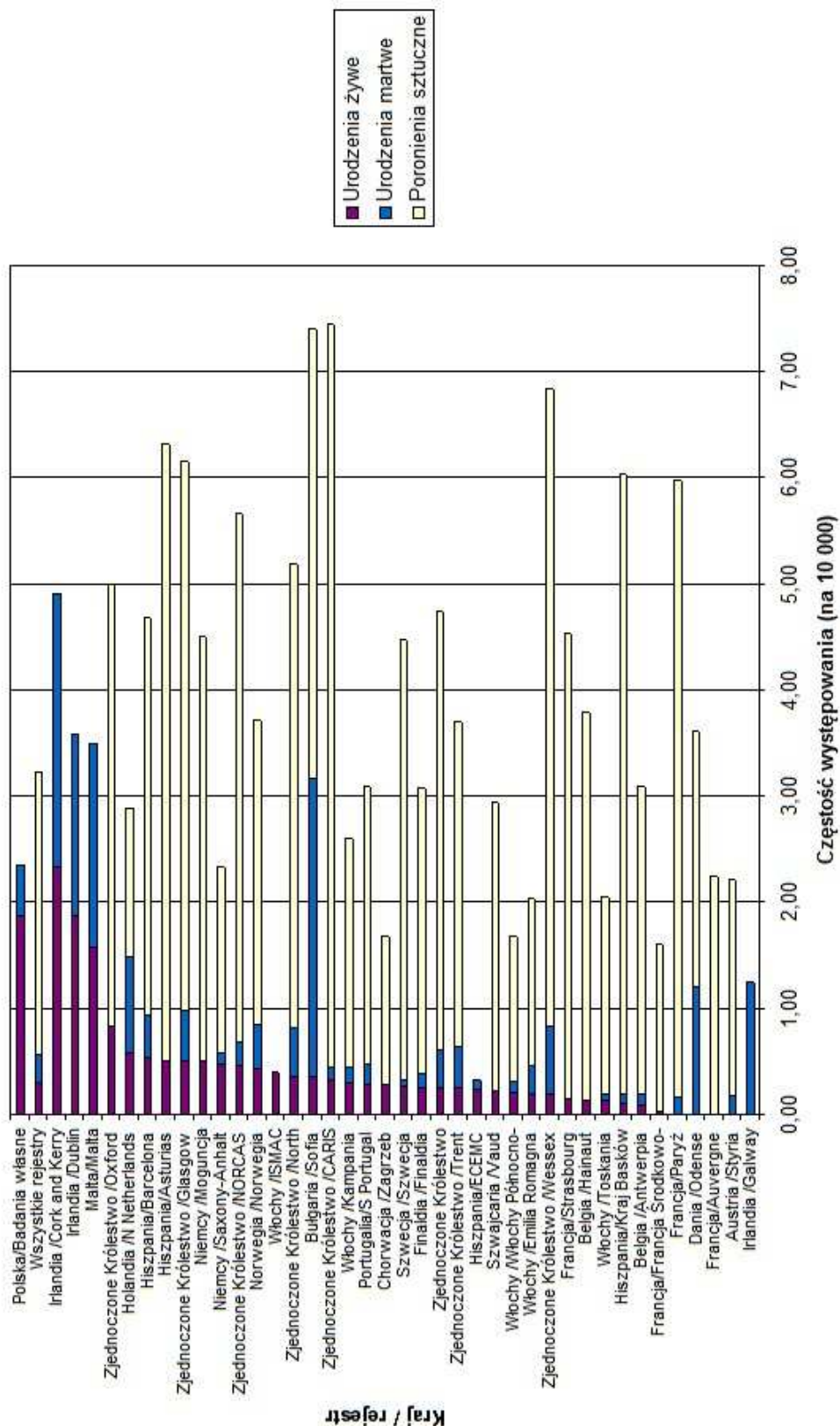
Analiza wykresu z Ryciny 22 potwierdza powyższe stwierdzenie, że *ogólna częstość występowania bezmózgowia* jest w badaniach własnych nieznacznie niższa niż przeciętna wartość dla rejestrów EUROCAT. Natomiast częstość występowania tej wady u dzieci żywo urodzonych jest wyraźnie wyższa niż przeciętna wartość w EUROCAT. W pierwszym rzędzie zwracają uwagę rejestry z krajów, w których poronienia sztuczne są prawnie zabronione, tj z Irlandii (Cork & Kerry, Dublin) i z Malty. Charakteryzują się one zbliżonymi do badań własnych częstościami występowania bezmózgowia u dzieci żywo urodzonych i wyraźnie wyższymi u dzieci martwo urodzonych oraz charakteryzują się ogólną częstością występowania tej wady wyższą niż stwierdzaną w badaniach własnych. Wyspy Brytyjskie tradycyjnie uważane za obszar o wysokiej częstości występowania wad cewy nerwowej.²⁰⁰ Pozostałe rejestry w których nie uwzględniono przypadków z poronień sztucznych, to rejestr z Galway w Irlandii, ECEMC z Hiszpanii i ISMAC

we Włoszech, choć są to rejestry o niskich lub bardzo niskich częstościach tej wady. W większości pozostałych rejestrów udział poronień sztucznych w ogólnej wartości częstości występowania bezmózgowia wynosił średnio 71% i wahał się od 48% do 100%, co ma największy wpływ na częstość występowania bezmózgowia u dzieci żywo urodzonych.

Analiza drugiego wykresu (Rycina 23) pozwala stwierdzić, że *ogólna* częstość występowania rozszczepu kręgosłupa w badaniach własnych jest jedną z najwyższych spośród rejestrów EUROCAT (zgodne jest to z przedstawionymi powyżej obliczeniami). Wyraźnie wyższą całkowitą częstością występowania rozszczepu kręgosłupa charakteryzują się tylko dwa rejestry: z Moguncji w Niemczech i z Sofii w Bułgarii. Natomiast porównanie częstości występowania rozszczepu kręgosłupa u dzieci *żywo urodzonych* wskazuje, że w badaniach własnych częstość występowania rozszczepu kręgosłupa u żywo urodzonych dzieci przyjmuje drugą najwyższą wartość. Jedynym rejestrem, który odnotowuje jeszcze wyższe częstości rozszczepu kręgosłupa jest rejestr z Moguncji, jednak rejestr ten ma najwyższe wartości dla bardzo wielu wad rozwojowych, a częstość rozszczepu kręgosłupa ogółem w Moguncji jest 4,5 razy wyższa niż wartość przeciętna dla rejestrów EUROCAT. Na wykresie zaobserwować można również zależność: im niższa wartość częstości występowania rozszczepu kręgosłupa u dzieci żywo urodzonych, tym wyższy odsetek przerwania ciąży z powodu wady.

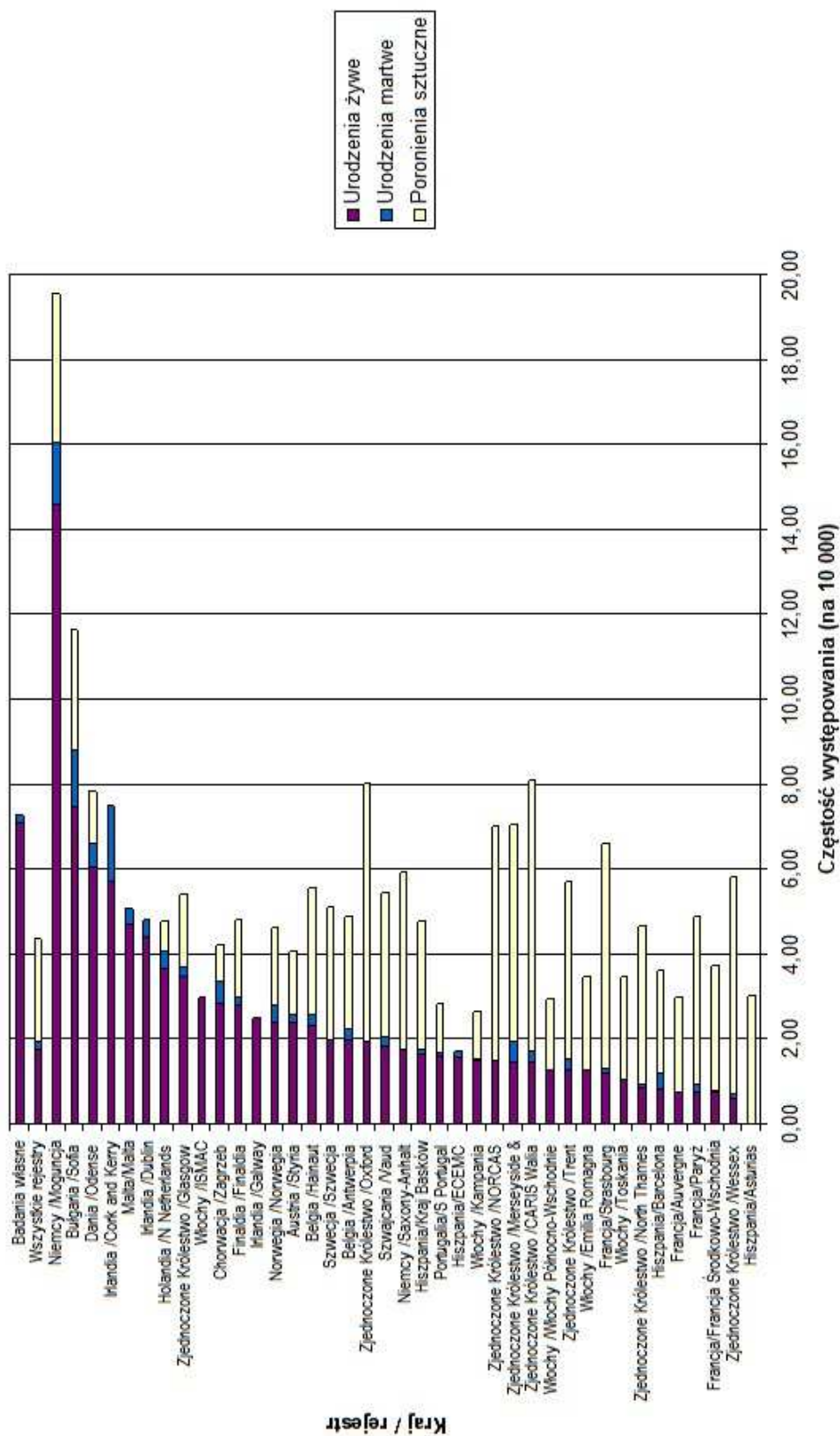
Wysoka częstość występowania rozszczepu kręgosłupa stwierdzana w badaniach własnych wskazuje na zwiększone potrzeby w zakresie opieki medycznej nad dziećmi z tego typu wadami, a także na konieczność wzmożenia działań mających na celu profilaktykę pierwotną tej wady. Wydaje się, że uzasadniałoby to profilaktykę pierwotną poprzez wzbogacanie produktów zbożowych (mąki) kwasem foliowym.

Częstość występowania bezmózgowia w badaniach własnych i w krajach EUROCAT



Ryc. 22 Częstość występowania bezmózgowia w badaniach własnych i w rejestrach EUROCAT (z wykluczeniem Polski) z podziałem na częstość występowania u dzieci żywo urodzonych, martwo urodzonych i w poronieniach sztucznych. Częstość na 10 000.

Częstość występowania rozszczepu kręgosłupa w badaniach własnych i w krajach EUROCAT



Ryc. 23 Częstość występowania rozszczepu kręgosłupa w badaniach własnych i w rejestrach EUROCAT (z wykluczeniem Polski) z podziałem na częstość występowania u dzieci żywo urodzonych, martwo urodzonych i w poronieniach sztucznych. Częstość na 10 000.

6.3. Różnice regionalne w rozpowszechnieniu występowania wad cewy nerwowej u noworodków żywo urodzonych

Stwierdzono znamienne różnicę w częstości występowania WCN ogółem w latach 1997 – 2002 pomiędzy województwem wielkopolskim i kujawsko-pomorskim ($p=0,019$). Różnicę tę wyjaśniać można na podstawie różnic w zgłaszalności wad, nie wydaje się natomiast, aby w województwie wielkopolskim panowały warunki podwyższające ryzyko wystąpienia tych wad u dzieci. Szczegółową dyskusję przeprowadzono w poprzednim rozdziale.

W *analizie skupień częstości* występowania WCN u noworodków **żywo urodzonych** wyróżniono 3 skupienia częstości występowania obliczonej dla poszczególnych powiatów. Należy przypomnieć, że analiza skupień pozwala wyłącznie na wskazanie grup powiatów o wyższej lub niższej średniej częstości, natomiast nie pozwala na bezpośrednie i pewne wnioskowanie o przyczynach takich różnic. Dodatkowo ograniczeniem analizy jest fakt, że pomimo 6-letniego kresu obserwacji w niektórych powiatach w ogóle nie odnotowano urodzenia dziecka z WCN. Przypadków WCN w ogóle nie zarejestrowano w powiecie brodnickim, brak było zarejestrowanych przypadków bezmózgowia u żywo urodzonych dzieci w 25 powiatach. W 2 powiatach nie zarejestrowano przypadków rozszczepu kręgosłupa. Skupienie o najmniejszej średniej częstości występowania przepukliny mózgowej ma tylko 2 powiaty, w których częstość występowania przepukliny mózgowej jest różna od zera, w pozostałych 39 powiatach nie zarejestrowano ani jednego przypadku tej wady w latach 1997 do 2002.

Z analizy map można wnioskować, że niska częstość występowania wad dotyczy obszarów zachodnio-północnych województwa kujawsko-pomorskiego i obszarów starego województwa gorzowskiego. O ile w przypadku obszarów zachodnio-północnych województwa kujawsko-pomorskiego wpływ na rejestrację może mieć wyżej opisywany fakt położenia tego województwa na granicy z nieobjętym działalnością PRWWR województwem mazowieckim (w okresie badanym), o tyle trudno to wyjaśnienie zastosować do powiatów starego województwa gorzowskiego.

W przypadku bezmózgowia istotny odsetek stanowią dzieci urodzone martwo (19,8%). Zwraca uwagę, że w wielu powiatach województwa wielkopolskiego również nie zarejestrowano żywo urodzonych przypadków bezmózgowia, choć jednocześnie te same powiaty należą do skupienia o najwyższej częstości rozszczepu kręgosłupa (średzki, wrześnieński, obornicki). Wydaje się, że niewystarczająco długi okres obserwacji sprawia, że w przypadku rzadkiej wady jaka jest *przepuklina mózgowa* aż w 38 powiatach nie zarejestrowano ani jednego przypadku żywo

urodzonego dziecka z tą wadą. Jednocześnie wyraźnie z map widać, że powiaty, w których nie zarejestrowano żadnego przypadku żywo urodzonego dziecka z przepukliną, to liczne powiaty województwa lubuskiego i prawie całego województwa kujawsko-pomorskiego.

Podsumowując należy stwierdzić, że na badanym obszarze istnieje zróżnicowanie częstości występowania WCN ogółem u dzieci żywo urodzonych, jak i poszczególnych podtypów WCN. Zastosowana metoda nie pozwala jednak na w pełni jednoznaczne wnioskowanie o znamienności tych różnic, co stwarza konieczność zastosowania metod do analizy klastrów geograficznych. Do analizy częstości występowania przepukliny mózgowej w granicach powiatów konieczny jest jeszcze dłuższy niż 6-letni okres obserwacji, z uwagi na niską częstość występowania tej wady. Na wyznaczenie częstości wad ma wpływ fakt objęcia rejestracją nie tylko analizowanego obszaru, ale również obszarów przyległych, gdyż wydaje się, że migracja matek wewnątrz kraju może prowadzić do suboptymalnej rejestracji przypadków wad wrodzonych.

6.4. Charakterystyka dziecka z wadą cewy nerwowej

6.4.1. Płeć dziecka

Odsetek dzieci płci męskiej wśród dzieci żywo i martwo urodzonych z WCN wyniósł 39,4% (95% CI: 34,8%-44,0%). Wśród przypadków z rozszczepem kręgosłupa odsetek ten wynosił 42,1% (95% CI 36,6%-47,9%) — podobne wartości wynoszące od 41 do 50% odnajdujemy w licznych piśmiennictwie.⁴⁶⁻⁵⁰ W przypadku bezmózgowia stwierdzono jeszcze niższy odsetek dzieci płci męskiej wynoszący 33,3% (95% CI 24,2-43,55), również zgodny z danymi z piśmiennictwa (28-40%).^{49,51-53,201} Równie niski jest odsetek dzieci płci męskiej w przypadku przepuklin mózgowych (34,0%, 95%CI 21,9-47,9), jednak z uwagi na najmniejszą liczbę przypadków górna granica przedziału ufności jest taka sama jak w przypadku rozszczepu kręgosłupa. Odsetek dzieci płci męskiej z przepukliną mózgową stwierdzany w niniejszej pracy jest niższy niż wynoszący 47,7% (95% CI 43,3-52,2%) stwierdzany przez Kallena w pracy obejmującej dane pochodzące z lat 70-tych i 80-tych z rejestrów z różnych części świata (Szwecja, Norwegia, Australia, Dania, Francja, Włochy, Ameryka Południowa), jednak różnica jest nieznamienna.²⁰² W pracy Fornoffa i wsp. obejmującej populację stanu Illinois w latach 1989 do 2002 zarejestrowano 20 przypadków przepukliny mózgowej u chłopców i 30 przypadków u dziewcząt, co daje odsetek dzieci płci męskiej wynoszący 40% (95% CI 17%-53,96%), nie różniący się znamienne od stwierdzanego w badaniach własnych ($p=0,6271$).²⁰³ Występowanie mniejszych różnic w odsetku płci męskiej dzieci z rozszczepem kręgosłupa obserwowana była już wcześniej — wynosi on 43% na Wyspach Brytyjskich, 42% w Europie Kontynentalnej, 44% w Kanadzie

i USA.²⁰¹

Analiza metodą testu chi-kwadrat nie wykazała znamienych różnic w liczbach dzieci płci dzieci męskiej w zależności od typu WCN ($p=0,2339$). **Tym samym nie można stwierdzić, aby płeć żeńska była czynnikiem ryzyka wystąpienia określonego typu WCN wśród dzieci żywo i martwo urodzonych.**

Wadą powyższej analizy jest brak możliwości uwzględnienia faktu wyższego odsetka dzieci płci męskiej w chwili urodzenia. W związku z tym porównano częstości występowania wad cewy nerwowej i jej poszczególnych podtypów u dzieci żywo urodzonych w zależności od płci dziecka (w latach 1998-0002). Stwierdzono, że częstość występowania WCN u dzieci płci męskiej wynosi 9,42 na 10000 (95% CI 8,03-10,99) a wśród dzieci płci żeńskiej wskaźnik ten jest wyższy wynosząc 15,03 (13,19-17,04). **Ryzyko wystąpienia WCN u żywo urodzonego dziecka płci żeńskiej jest znamienne wyższe i wyrażone jako iloraz szans wynosi 1,60 (1,31-1,95). Podobnie dla wszystkich pozostałych wad ryzyko wystąpienia WCN u dzieci płci żeńskiej urodzonych żywo jest znamienne wyższe niż u dzieci płci żeńskiej:** ryzyko wynosi 2,01 dla bezmózgowia (95% CI 1,26 – 3,28), dla przepukliny mózgowej 2,00 (1,10 – 3,76) a dla rozszczepu kręgosłupa 1,45 (1,15 – 1,84). W odróżnieniu Hall obserwowała przewagę dzieci płci męskiej wśród dzieci z przepukliną mózgową (*sex ratio* 1,2).²⁰⁴ Natomiast w pracy Dolk i wsp. oceniającej zróżnicowanie wad cewy nerwowej pod względem jej rodzaju i rodzaju wad towarzyszących oraz w zależności od obszaru geograficznego w latach 1980-1987 stwierdzono, że przepuklina mózgowa występuje częściej u dzieci płci żeńskiej na terenie Wielkiej Brytanii i Irlandii (charakteryzujących wysokimi częstościami występowania tych wad), lecz na terenie rejestrów Europy Kontynentalnej wada ta częściej występował u dzieci płci męskiej.²⁰⁵

6.4.2. Zależność pomiędzy typem wady, płcią a żywotnością przy urodzeniu

Odsetek dzieci martwo urodzonych wśród dzieci płci męskiej z WCN wynoszący 4,1% jest niższy niż odsetek dzieci martwo urodzonych płci żeńskiej (6,9%) jednak różnica ta nie jest znamienna statystycznie ($p = 0,233$). Podobnie nie stwierdzono znamienych różnic dla poszczególnych podtypów wad, choć dla wszystkich podtypów WCN odsetek dzieci martwo urodzonych płci żeńskiej jest wyższy.

Porównanie odsetków dzieci martwo urodzonych dla różnych podtypów wad wykazało, że odsetek dzieci martwo urodzonych z bezmózgowiem (19,8%) jest znamienne wyższy w porównaniu z odsetkiem dzieci martwo urodzonych z przepukliną mózgową (7,8%; 95% CI 2,54 – 17,84%; $p=0,05$) i w porównaniu z rozszczepem kręgosłupa (2,0% 95% CI 0,82 – 4,15%;

$p < 0,001$). Stwierdzono również, że odsetek dzieci martwo urodzonych z przepukliną mózgową jest znamienne wyższy niż dzieci z rozszczepem kręgosłupa (7,8% v/s 2,0 $p = 0,05$). Wskazuje to na spodziewaną wyższą śmiertelność przedurodzeniową dzieci z bezmózgowiem jak i z przepukliną mózgową.

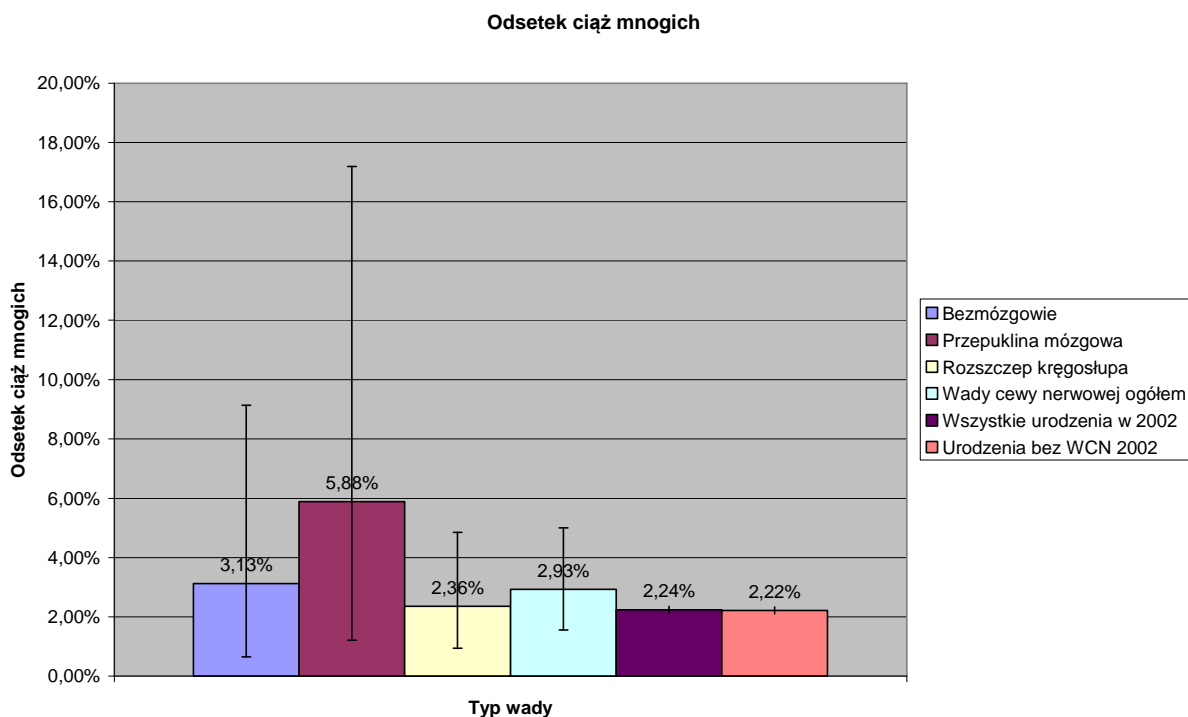
W oficjalnej statystyce GUS dzieci o płci nieznannej lub nieokreślonej zaliczane są do dzieci płci męskiej, co uzasadnia się faktem, że dzieci płci męskiej jest więcej w chwili urodzenia i takie zaliczenie powoduje mniejszy błąd.

6.4.3. Ryzyko wystąpienia WCN u dzieci urodzonych z ciąży mnogiej

W badaniach własnych stwierdzono, że odsetek dzieci z ciąż mnogich wynoszący 2,93% (95% CI 1,56 – 5,01) wśród dzieci z WCN jest wyższy niż w populacji ogólnej (2,22%, 95% CI 2,10-2,34), jednak różnica ta jest nieznamienista statystycznie. Iloraz szans wystąpienia WCN u żywo urodzonego dziecka z ciąży mnogiej wynosił 1,37, jednak różnica jest nieznamienista. Najwyższy odsetek dzieci z ciąż mnogich zanotowano dla dzieci z przepuklinami mózgowymi (5,88%, 95% CI 1,21 – 17,19), jednak i tu nie różnił się on znamienne od odsetka dzieci z ciąż mnogich bez WCN. Na brak znamienności różnicy wpływa niska liczba dzieci z ciąż mnogich (13 przypadków). Choć podwyższenie odsetka ciąż mnogich stwierdzone w badaniach własnych jest nieznamienne, to pozostaje w zgodzie z wykazanim wcześniej związkami podwyższonego ryzyka wystąpienia WCN w przebiegu ciąży bliźniaczej lub innej ciąży mnogiej.^{54,55}

Wszystkie dzieci z WCN pochodziły z ciąż, w których tylko jedno dziecko obciążone było tą wadą. Jest to niska wartość, lecz podobna do stwierdzanych w innych badaniach np. w badaniu Seavera i Stevensona stwierdzono 1 przypadek na 20 (5%).⁵⁶

Na brak istotnej statystycznie różnicy wpływać może stopniowy wzrost ogólnego odsetka ciąż bliźniaczych Według Campbella w 1995 roku odsetek **ciąż mnogich** wynosił 1,80%, w tym ciąż bliźniacze stanowiły 1,36%, trojacze 0,44% i wyższej krotności – 0,014%.²⁰⁶ W 1996 roku porody mnogie stanowiły 1,4% wszystkich porodów (14:1000 ciąż). Lewandowski podaje odsetek ciąż **bliźniaczych** wynoszący 1,46%.²⁰⁷ Od roku 1976 obserwuje się równomierny wzrost wartości współczynnika, który w 1996 roku osiągnął pułap 13,4:1000. W okresie 11 lat od 1985 do 1996 roku zanotowano przyrost o 22%. W tym samym czasie współczynnik obrazujący porody trojacze wzrósł z 0,1:1000 do 0,4:1000, co stanowi wzrost o 65%.²⁰⁸



Ryc. 24 Odsetek dzieci z WCN urodzonych z ciąż mnogich ogółem, wg potypów WCN oraz u dzieci urodzonych w 2002 ogółem i bez WCN, z zaznaczeniem 95% przedziału ufności metodą Poissona. Zwraca uwagę bardzo wąski przedział ufności dla 2002 roku.

Wydaje się, że opisany wzrost odsetka dzieci pochodzących z ciąż mnogich w latach objętych badaniem może wpływać na brak znamienych różnic. Grupę kontrolną stanowiły dane z jednego, ostatniego dla całego badania roku 2002 (z Głównego Urzędu Statystycznego uzyskano dane tylko dla 2002 roku), podczas gdy obserwuje się wyżej opisany wzrost liczby ciąż mnogich. Porównano również odsetek dzieci z ciąż mnogich, u których nie występowała WCN, jednak nie było możliwości wykluczenia przypadków z innymi wadami z grupy kontrolnej, a ciąża mnoga stanowi czynnik ryzyka innych wad wrodzonych. Wykluczenie z tej grupy dzieci z wadami innymi niż WCN prawdopodobnie jeszcze bardziej obniżyłoby wartość odsetka dzieci z ciąż mnogich w grupie kontrolnej.

6.4.4. Wiek płodowy i masa ciała dziecka urodzonego z WCN

Dzieci z WCN rodzą się wcześniej niż dzieci w populacji ogólnej. Mediana wieku dzieci z WCN urodzonych żywo wynosi 38 tygodni, zaś mediana dzieci urodzonych żywo ogółem 40 tygodni. Różnica ta występuje w odniesieniu do WCN ogółem jak i dla każdego z podtypów wad. Jakkolwiek statystycznie potwierdziłem tę różnicę tylko dla dzieci żywo urodzonych nie należy spodziewać się, aby uwzględnienie dzieci urodzonych martwo wpłynęło na tę różnicę, gdyż dzieci martwo urodzone rodzą się wcześniej niż żywo urodzone.

Dzieci z *bezmózgowiem* rodziły się znamiennie wcześniej niż dzieci z rozszczepem kręgosłupa i z przepukliną czaszki. Znamiennosc tej różnicy występowała zarówno w przypadku wszystkich dzieci ogółem jak i tylko dla dzieci urodzonych żywo. Natomiast nie stwierdzano, aby występowała znamienna różnica mediany wieku płodowego dzieci z *przepukliną mózgową* i *rozszczepem kręgosłupa* ($p > 0,05$).

Również wiek płodowy dzieci urodzonych żywo z *bezmózgowiem* był znamiennie niższy w porównaniu z wiekiem dzieci z rozszczepem kręgosłupa ($p < 0,001$) i przepukliną mózgową, jednak w przypadku tej ostatniej wady wartość $p < 0,01$. Natomiast wiek płodowy w chwili urodzenia żywego dziecka z rozszczepem kręgosłupa nie różnił się znamiennie od wieku dzieci z przepukliną mózgową ($p > 0,05$).

Masa ciała urodzeniową dzieci z *bezmózgowiem* jest znamiennie niższa niż dzieci z przepukliną mózgową lub z rozszczepem kręgosłupa, natomiast nie występuje znamienna różnica między medianą masy ciała dzieci z rozszczepem kręgosłupa i z przepukliną mózgową.

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy medianami dla poszczególnych grup: dzieci z *bezmózgowiem* rodzą się z masą ciała znamiennie niższą niż dzieci z grupy kontrolnej, a także niż masa urodzeniowa dzieci z rozszczepem kręgosłupa lub z przepukliną mózgową. Podobnie mediana masy ciała dzieci z rozszczepem kręgosłupa i masy ciała dzieci z przepukliną mózgową jest również znamiennie niższa niż dzieci z grupy kontrolnej. Nie stwierdzano natomiast znamiennej różnicy między medianą masy ciała dzieci z rozszczepem kręgosłupa a masą ciała dzieci z przepukliną mózgową.

Masa ciała i wiek płodowy w chwili urodzenia są ze sobą skorelowane w wysokim stopniu: wskaźnik korelacji $r = 0,75$. Jednocześnie należy uznać, że niższe niż w grupie kontrolnej wartości tych cech są wynikiem obecności wady a nie przyczyną wystąpienia tej wady, choć można uznać, że w statystycznym rozumieniu czynnika ryzyka, zarówno niska masa ciała urodzeniowa dziecka jak i niski wiek płodowy są czynnikami ryzyka obecności WCN u dziecka.

6.5. Wady współwystępujące

Odsetek przypadków dzieci z WCN sklasyfikowanej jako wada izolowana, występująca z mnogimi wadami lub jako element zespołu wad różni się w zależności od metodologii zastosowanej w badaniu i od rodzaju badanej wady cewy nerwowej (np. w badaniach uwzględniających tylko przypadki poddawane sekcji).⁵⁶

W badaniach własnych odsetek WCN występujących jako wada izolowana lub wada niezolowana (wada współwystępująca z innymi wadami; wada stanowiąca element zespołu wad lub

składowa zespołu aberracji chromosomowej) zbliżony jest do stwierdzanych w badaniach innych autorów. Wady nieizolowane stanowią od 15%-25% w nieselekcyjowanych tj. w takich jak w badaniach własnych, seriach przypadków.⁵⁶

W niniejszej pracy w 355 przypadkach (80%) WCN występowała jako wada izolowana, w 81 przypadkach (18,2%) stanowiła jedną z wad mnogich występujących u dziecka, a w 5 przypadkach (1,1%) składową znanego zespołu wad oraz w 3 przypadkach (0,7%) stanowiła składową zespołu aberracji chromosomowej. Pięć przypadków znanych zespołów wad stanowiły 4 przypadki zespołu pasm owodniowych i jeden przypadek zespołu Meckela-Grubera. Na 3 przypadki zespołów aberracji chromosomowej złożyły się dwa przypadki zespołu Patau, jeden przypadek zespołu Edwarda potwierdzony badaniem kariotypu (trisomia chromosomu 18). W badaniach własnych stwierdzono względnie niski odsetek przypadków WCN występujących jako składowa znanego zespołu wad lub zespołu aberracji chromosomowej. W grupie 564 przypadków WCN rozpoznanych w Karolinie Południowej w USA, stwierdzono, że WCN występowała jako jedna ze składowych wad mnogich w 17%, a spośród nich u 52% ustalono dokładne rozpoznanie.⁵⁶ W badaniach własnych tylko 9,8% przypadków występujących jako nieizolowane miało ustalone określone rozpoznanie. Jednak w niektórych innych opracowaniach odnajdujemy podobne wartości odsetka przypadków WCN z określonym rozpoznanem wśród przypadków z nieizolowaną WCN (0,4%-5,6%).^{117,209,210}

W niektórych badaniach wykazano, że w 2 do 16% przypadków izolowanych WCN stwierdza się obecność aberracji chromosomowych.¹¹³⁻¹¹⁵ W przypadkach WCN współwystępujących z innymi wadami odsetek ten sięga 24%.¹¹⁴ W badaniach własnych dla bezmózgowia odsetek aberracji chromosomowych jest najniższy tj. zerowy, co prawdopodobnie wynika z bardzo dużej śmiertelności w tej grupie dzieci skutecznie uniemożliwiającej badanie kariotypu, a także z mniejszej dostępnością badań genetycznych.

W niektórych badaniach stwierdzano negatywną asocjację pomiędzy WCN a wadami serca typu stożka (ang. conotruncal). W niniejszym badaniu wady serca występowały znamienne częściej u dzieci z WCN, jakkolwiek wady serca typu stożka nie są klasyfikowane do pojedynczej grupy w klasyfikacji ICD 10, co uniemożliwiło porównanie.

W badaniach własnych potwierdzono wcześniej opisywane asocjacje i wykazano nowe. Asocjacja WCN z destrukcją u ludzi nie była do tej pory opisywana. Wady cewy nerwowej występują u myszy z mutacjami ciliogenezy wynikającymi z mutacji w genach kodujących transport interflagellarny.²¹¹ Ponadto analiza przypadków z podgrupy *Q89 Inne wrodzone wady rozwojowe niesklasyfikowane gdzie indziej* wykazała, że znajdowały się wśród nich przypadki odwrócenia trzewi,

przypadek odwrotnego ułożeni trzewi z odwrotnym ułożeniem serca oraz przypadek śledziony dodatkowej. Wady te opisywane są jako wady należące do zespołu wad heterotaksji związanych z nieprawidłowym różnicowaniem stron w ciele.

W przypadku wad współwystępujących mogą występować problemy w zakresie rozpoznawania wad narządów wewnętrznych, co może wpływać na określenie częstości występowania wad towarzyszących, natomiast rozpoznanie WCN nie nastręcza trudności. Obecność jednej wady wrodzonej nieletalnej może prowadzić do poszerzenia diagnostyki u danego dziecka. Wysoki odsetek martwo urodzonych dzieci z bezmózgowiem i całkowita letalność tej wady sprawia, że wady narządów wewnętrznych mogą pozostać nierozpoznane, o ile nie zostanie przeprowadzona sekcja zwłok. Tym samym w badaniach własnych można spodziewać się niedoszacowania częstości wad narządów wewnętrznych. Przypadki zgłaszane są na bardzo wczesnym etapie rozwoju dziecka (rozpoznanie prenatalne lub przy urodzeniu, tylko 0,5% przypadków rozszczepu kręgosłupa zgłoszono po 1 dniu życia). Istnieje więc możliwość, że niektóre wady narządów wewnętrznych pozostaną niezgłoszone w ogóle, jeśli u dziecka, które umrze nie zostanie wykonane badanie sekcyjne. Pomimo tego stwierdzono występowanie asocjacji pomiędzy występowaniem takich wad narządów wewnętrznych jak wady z grupy *Q60 agenezja i niedorozwój nerek*, *Q63 Inne wady nerek*, czy wady z grupy *Q89*.

Wyniki badań własnych są zgodne z badaniami opublikowanymi wcześniej. Ponadto nowo uzyskane wyniki o asocjacji wad cewy nerwowej i dekstrokardii znajdują wyjaśnienie w modelach zwierzęcych.²¹¹

6.6. Charakterystyka matki i ojca dziecka z wadą cewy nerwowej

6.6.1. Wiek matki i kolejność urodzenia dziecka z wadą cewy nerwowej

Mediana wieku matki dziecka z wadą cewy nerwowej wynosiła 26 lat (przedział międzykwartylowy 22-30; średnia wieku matki 26,35 lat i 95% CI 25,83-26,86). Najstarsza matka, która urodziła dziecko z wadą cewy nerwowej (bezmózgowie) miała ukończone 45 lat w chwili narodzin dziecka, zaś najmłodsza miała 16 lat i urodziła dziecko z rozszczepem kręgosłupa. W 18 przypadkach ogółem (4,1%) nie odnotowano wieku matki dziecka.

Porównanie wieku matek dzieci z WCN z wiekiem matek dzieci ze znamionami skórnymi izolowanymi nie wykazało znamienych różnic między medianami wieku matek w obu grupach. Stwierdzono natomiast, że mediana wieku matki dzieci z trisomią 21, stanowiącej drugą grupę kontrolną, jest znamienne wyższa. W nieparametrycznym teście ANOVA nie stwierdzono

znamiennej różnicy median wieku matek dzieci z poszczególnymi podtypami wad cewy nerwowej.

Nieznaczna większość dzieci z WCN urodziła się jako kolejne dziecko danej matki (53,97%; 95% CI 49,24-58,65), natomiast z pierwszej ciąży pochodziło 46,03% przypadków wad cewy nerwowej (95 CI 41,35-50,76); różnica ta nie jest jednak znamienna ($p=0,101$). Testem chi-kwadrat wykazano, że u żywo urodzonych dzieci z ciąży siódmej ryzyko wystąpienia WCN jest wyższe niż u dzieci z ciąż wcześniejszych. Obserwowane zjawisko zgodne z danymi innych autorów.⁵⁷ Metaanaliza 20 badań przeprowadzona przez Vieira i wsp. wykazała, że kolejność urodzenia wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia rozszczepu kręgosłupa (lecz nie bezmózgowia), zwłaszcza jeśli kobieta miała już trójkę dzieci.⁵⁹ Należy jednak zwrócić uwagę, że badania przyniosły rozbieżne wyniki odnośnie związku ryzyka wystąpienia WCN i kolejności urodzenia.⁶⁶ Podwyższenie ryzyka wystąpienia WCN u potomstwa matek wysoce wielodzietnych wynikać może z wielu czynników. Matki w rodzinach wielodzietnych zazwyczaj mają niski status społeczny z czym wiąże się gorsze żywienie; mają niższe wykształcenie, stąd niedobory żywieniowe, charakteryzują się wyższą masą ciała, częściej palą papierosy i spożywają alkohol w ciąży. Starszy wiek matek wielodzietnych wiąże się z wyższym ryzykiem cukrzycy ciążarnych.^{66,101,102}

Należy podkreślić, że kolejność urodzenia dziecka z oczywistych względów nie jest równoważna kolejności ciąży. W badaniach własnych, z uwagi na brak danych dla grupy kontrolnej, nie można było przeanalizować zależności pomiędzy kolejnością ciąży i ewentualnym związkiem z wcześniejszymi niepowodzeniami rozrodu, które są znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia WCN.^{60,61}

6.6.2. Niepowodzenia rozrodu

Wcześniejsze poronienia w grupie matek dzieci z WCN w badaniach własnych miało 25,23% kobiet (95% CI 19,82 - 31,30). Jest to wartość wyraźnie wyższa niż ogólnie uznana częstość występowania poronień w populacji ogólnej wynoszącej około 10 – 15%^{212,213} Znaczący wpływ na zwiększenie ryzyka poronień ma wiek matki (w wieku powyżej 42 lat ryzyko utraty ciąży wynosić może aż 50%).²¹³ Na podwyższenie odsetka wpływać może błąd przypominania odgrywający stałą rolę w przypadku matek, które urodziły dziecko z wadą wrodzoną. Wszystkie te czynniki wpływać mogą również na wysoki odnotowany odsetek wcześniejszych poronień wśród matek dzieci z WCN. W przypadku przepukliny mózgowej wcześniejsze poronienia występowały najczęściej, bo w 32,4% (95% CI 17,24 – 50,51), natomiast najrzadziej w przypadkach bezmózgowia tj. w 21,43% (11,16 – 35,47). Nie stwierdzono znamiennej różnicy w występowaniu wcześniejszych poronień u matek dzieci z poszczególnymi podtypami WCN (test chi kwadrat $p=0,7927$)

Wśród 213 matek, dla których ciąża zakończona urodzeniem dziecka z WCN była ciążą kolejną, niepowodzenie rozrodu wystąpiło w 26,76% przypadków (95% CI 21,16 – 32,99). Odsetki niepowodzeń rozrodu dla poszczególnych rodzajów wad cewy nerwowej przedstawiono w Tabeli 5-22. Najwyższy odsetek niepowodzeń rozrodu wynoszący 33,33% (95% CI 17,94 – 52,08) obserwowano u matek dzieci z przepukliną mózgową, najniższy zaś 23,81% (95% CI 12,94 – 38,13) dla bezmózgowia, jednak różnice te nie były znamienne statystycznie (test chi kwadrat $p=0,673$).

Wcześniejsze poronienia stanowią czynnik ryzyka wystąpienia WCN u kolejnego potomstwa.⁶⁰ Według Blanco-Munoz i wsp. ryzyko wystąpienia bezmózgowia u potomstwa jest do 4,58 razy większe u matek z poronieniami w wywiadzie (95% CI 1,22 – 17,23).⁶¹

6.6.3. Choroby matki w ciąży i powikłania ciąży

W pracy przeprowadzono analizę rodzajów i częstości występowania powikłań występujących w ciążach, z których urodziło się dziecko z WCN w porównaniu z powikłaniami występującymi w ciążach, z których urodziło się dziecko z zespołem Downa lub znamieniem skórnym jako wadą izolowaną. Znane jest zjawisko tzw. statystycznego błędu przypominania (ang. *recall bias*). Pojawia się on w badaniach w sytuacji, gdy osoba, od której zbierane są dane, wymienia pewne zdarzenia z przeszłości, gdyż wiąże je z wystąpieniem choroby (wady wrodzonej) lub tych zdarzeń nie pamięta. Również osoba zbierające dane stronniczo wypytuje o pewne zdarzenia lub – wręcz przeciwnie – tego nie robi. To najczęstsze źródło błędu polega więc na zmienności odpowiedzi osoby badanej w zależności od zastosowanej metody badawczej i zmienności odpowiedzi zależnej od osoby zbierającej dane.²¹⁴ Jednym ze sposobów uniknięcia tego rodzaju błędu jest zastosowanie grupy kontrolnej złożonej z przypadków innych wad wrodzonych.²¹⁴

W badaniach własnych stwierdzono, że **do 22 tygodnia ciąży** w porównaniu do ciąż zakończonych urodzeniem dziecka z trisomią 21 tylko *wielowodzie* (O40) występowało *znamiennie częściej* w przebiegu ciąży z WCN u płodu (iloraz szans 4,30; 95%CI 2,02 – 10,05; $p<0,0001$). Natomiast w grupie ciąż z WCN u płodu *znamiennie rzadziej* występowały *krwawienie przedporodowe, niesklasyfikowane gdzie indziej* (O46, iloraz szans 0,10; 95% CI 0,004 – 0,598; $p<0,007$) oraz *niedokrwistość wikłająca ciążę* (O99, iloraz szans 0,13; 95 CI 0,01 – 0,79; $p=0,02$).

Stwierdzono, że w porównaniu do ciąż z trisomią 21 u płodu **w okresie całej ciąży** tylko *wielowodzie* (O40) występowało *znamiennie częściej* w przebiegu ciąży z WCN u płodu, iloraz szans wyniósł 2,88 (95% CI 1,52 – 5,70; $p=0,001$). Natomiast w grupie ciąż z WCN *znamiennie rzadziej* występowała *niedokrwistość wikłająca ciążę* (O99, iloraz szans 0,11; 95%CI 0,01 – 0,68; $p=0,01$) oraz

rzadziej występowało krwawienie przedporodowe (O46), iloraz szans wyniósł 0,2 (95%CI 0,04 – 0,64 p<0,01).

Podobna analiza wykazała, że w przebiegu ciąży z WCN u płodu **poniżej 22 tygodnia** ciąży w stosunku do ciąży zakończonych urodzeniem dziecka z izolowanym znamieniem skórnym znamienne częściej występowały następujące stany: 1) *Zakażenia wirusowe o nieustalonym umiejscowieniu, B34* (iloraz szans 10,67; 95% CI 1,78 – 234,5; p=0,005); 2) *Zapalenie górnych dróg oddechowych, J00-J06* (3,33; 95% CI 1,74 – 6,72; p<0,0001); 3) *Grypa wywołana niezidentyfikowanym wirusem, J11* (9,21; 95% 2,44 – 59,35; p<0,001); 4) *Krwawienie we wczesnym okresie ciąży, O20* (8,84; 95% CI 3,67 – 25,54; p<0,0001) 5) *Łagodne niepowściągliwe wymioty ciężarnych, O21.0* (4,06; 95% CI 1,97 – 9,07; p<0,0001); 6) *Zakażenia dróg moczowo-płciowych w ciąży, O23* (4,02; 95% CI 1,39 – 14,20 p<0,009); 7) *Wielowodzie, O40* (11,94; 95% CI 4,03 – 49,46; <0,0001).

Porównanie ryzyka wystąpienia powikłań w **okresie całej ciąży, z której urodziło się dziecko** z WCN a ryzykiem tych powikłań w ciąży zakończonej urodzeniem dziecka z izolowanym znamieniem skórnym wykazało, że następujące stany występują częściej w ciążach z wadą cewy nerwowej u płodu: 1) *Zakażenia wirusowe o nieustalonym umiejscowieniu, B34* (iloraz szans 13,97; 95% CI 2,43 – 300,8; p=0,001); 2) *Zapalenie górnych dróg oddechowych, J00-J06* (4,78; 95% CI 2,56 – 9,48; p<0,0001); 3) *Grypa wywołana niezidentyfikowanym wirusem, J11* (7,63; 95% CI 2,48 – 32,35; p<0,0001); 4) *Krwawienie we wczesnym okresie ciąży, O20* (9,09; 95% CI 3,78 – 26,23; p<0,0001); 5) *Łagodne niepowściągliwe wymioty ciężarnych, O21* (4,06; 95% CI 1,97 – 9,07; p<0,0001) 6) *Zakażenia dróg moczowo-płciowych w ciąży, O23* (4,56; 95% CI 1,78 – 13,68; p=0,0001); 7) *Wielowodzie, O40* (13,15; 95% CI 4,46 - 54,29; p<0,0001); 8) *Zagrażający poród przedwczesny, O47* (4,33; 95% CI 1,68 – 13,05; p=0,001).

Wielowodzie wikłające ciążę stwierdzano w każdym z 4 porównań. **Związek wad cewy nerwowej u płodu z występowaniem wielowodzia jest znany** i potwierdzony badaniami na dużych grupach dzieci w wadami wrodzonymi.²¹⁵ Występowanie wielowodzia w ciążach powikłanych WCN u płodu tłumaczy się osłabionymi ruchami płodu w wyniku uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, co powoduje zaburzenia połykania płynu owodniowego i w konsekwencji gromadzenie się płynu. Występowanie wielowodzia stwierdzano również w innych przypadkach wad ośrodkowego układu nerwowego.²¹⁵ Należy podkreślić, że w cytowanej pracy Martinez-Frias i wsp. nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic w odsetkach dzieci z trisomią 21 w grupie z wielowodziem i w grupie z prawidłową ilością płynu owodniowego.

Stwierdzono, że częstość występowania **zakażeń wirusowych, grypy i zapalenia górnych dróg oddechowych** u matki zarówno we wczesnym okresie ciąży, jak i w całej ciąży była wyższa

dla przypadków WCN u płodu w porównaniu z ciążami zakończonymi urodzeniem dziecka ze znamieniem izolowanym, a jednocześnie stany te nie występowały znamiennej częściej w porównaniu z ciążami z trisomią 21 u płodu. We wcześniejszych badaniach stwierdzano podwyższone ryzyko wystąpienia WCN u płodu w przypadku narażenia matki na chorobę z towarzyszącą gorączką w pierwszym trymestrze ciąży.²¹⁶ Jednak można podejrzewać, że obserwowany związek jest wynikiem błędu przypominania, a nie związkiem przyczynowo-skutkowym, gdyż wzrostu ryzyka nie stwierdzono w stosunku do ciąż z trisomią 21 u płodu. Taki wzrost ryzyka natomiast stwierdzili Layde i wsp. porównując częstość występowania chorób z gorączką w ciążach zakończonych urodzeniem dziecka z WCN w porównaniu z ciążami zakończonymi urodzeniem dziecka z trisomią 21.²¹⁷

Podobnie **zakażenie dróg moczowo-płciowych** u ciężarnej częściej odnotowano w przypadku WCN u płodu w porównaniu z ciążami zakończonymi urodzeniem dziecka ze znamieniem izolowanym, czego nie stwierdzano w porównaniu z ciążą z trisomią 21 u płodu. Zjawisko to można tłumaczyć również błędem przypominania, ewentualnie lepszą opieką położniczą w tych przypadkach, w których wadę rozpoznano prenatalnie.

W przypadku ciąż zakończonych urodzeniem dziecka z WCN stwierdzono większą częstość występowania **niepowściągliwych wymiotów ciążarnych** w porównaniu do ciąż zakończonych urodzeniem dziecka ze znamieniem izolowanym. Istnieje tylko skąpe piśmiennictwo na temat związku wad wrodzonych z ryzykiem wymiotów ciążarnych. Kallen i wsp. ocenili, że wyższe ryzyko wymiotów ciążarnych dotyczy ciąż z zespołem Downa (oraz przypadków niezstąpienia jąder i dysplazji stawu biodrowego).²¹⁸ Może to być powiązane z wyższymi poziomami gonadotropiny kosmówkowej we krwi matki, co stanowi czynnik ryzyka wymiotów niepowściągliwych,²¹⁹ jednak we krwi matek płodów z WCN nie stwierdza się podwyższenia poziomu gonadotropiny kosmówkowej.

Krwawienie we wczesnym okresie ciąży i zagrażający poród przedwczesny stwierdzano częściej w ciążach z płodem z WCN w porównaniu z ciążami z płodem izolowanym znamieniem barwnikowym, a nie stwierdzano takiej różnicy w porównaniu z ciążami z płodem z trisomią 21. W ciążach z płodem z zespołem Downa zagrożenie obumarciem płodu jest wysokie, ocenia się, że około 35% płodów z trisomią 21 ulega poronieniu lub dochodzi do martwych porodów.²²⁰ Wcześniejsze poronienia stanowią czynnik ryzyka wystąpienia WCN u kolejnego potomstwa.^{60,61} Creasy i Alberman stwierdzili, że częstość występowania WCN u płodów w 8 tygodniu ciąży wynosi 5,3 na 1000 (wskaźnik rzeczywistej zapadalności), jednocześnie częstość występowania WCN u noworodków wynosiła 2,8 na 1000 urodzeń.¹⁵ W badaniu przeprowadzonym w Kolumbii Brytyjskiej w latach 1997-1999 Van Allen i wsp. stwierdzili, że 5,9% ciąż z płodem z WCN

rozpoznaną prenatalnie kończy się martwym porodem.³² Na tej podstawie można wnioskować, że stwierdzone w badaniach własnych **podwyższone ryzyko krwawień we wczesnej ciąży i zagrażającego porodu przedwczesnego jest wyrazem tendencji do utraty płodu wynikającej z obecności WCN**. Nie można jednak wykluczyć błędu przypominania.

W analizie całej ciąży **cukrzyca** częściej była powikłaniem ciąży w przypadkach, kiedy płód miał trisomię 21, aniżeli w przypadkach kiedy płód miał WCN. Zjawisko związku trisomii 21 u płodu i cukrzycy u matki badane było przez Narchi i Kulaylat w 1997 roku. Badacze stwierdzili, że podwyższone ryzyko występowania zespołu Downa u matek z cukrzycą ciążową.²²¹ W 2002 roku Martinez-Frias i wsp. przeprowadzili analizę danych rejestru Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) z uwzględnieniem wieku matki, w wyniku której stwierdzili, że wiek matki zwiększał ryzyko zarówno zespołu Downa u dziecka jak i cukrzycy u matki, a cukrzyca nie stanowiła czynnika ryzyka zespołu Downa. W związku z tym stwierdzony w badaniach własnych związek pomiędzy występowaniem zespołu Downa i cukrzycy u matki może być wynikiem zależności obu schorzeń od wieku matki.

W badaniach własnych stwierdzono istotnie mniejszą częstość występowania **niedokrwistości wikłającej ciążę** w przypadkach, kiedy płód miał WCN w porównaniu z ciążami z płodem z trisomią 21, co jest prawdopodobnie wyrazem wyższego ryzyka niedokrwistości w ciążach z trisomią 21 u płodu. Należy podkreślić, że dla każdej podgrupy wad odsetek kobiet, dla których zgłoszono niedokrwistość, był bardzo niski w porównaniu z danymi z piśmiennictwa (30-80% przypadków ciąż), jednak matki dzieci z trisomią 21 znamienne częściej stosowały witaminy i preparaty stosowane w leczeniu niedokrwistości. Wyższy odsetek matek z niedokrwistością w ciąży, w której płód miał trisomię 21, może być również wynikiem starszego wieku tych matek. Podkreśla to konieczność przeprowadzania korekty pod względem wieku matki.

Padaczka u matki występowała w ciążach z płodem z WCN częściej niż w przypadku ciąży ze znamieniem skórnym izolowanym (iloraz szans 5,28 dla całej ciąży; 95% CI 0,73 – 9,48), jednak różnica była nieistotna statystycznie. Można przepuszczać, że w przypadku padaczki błąd przypominania nie powinien być obecny. Chorobowość na padaczkę wśród matek dzieci z WCN objętymi niniejszą analizą wynosi 4,5 na 1000 (95% CI 0,75 – 14,88) i jest porównywalna z wynikami badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce (3,4 – 7,4 na 1000),²²² podobnie jak wskaźniki chorobowości na padaczkę u matek dzieci z trisomią 21 oraz matek dzieci ze znamieniem izolowanym uwzględnionych w badaniach własnych, choć są one wyraźnie niższe (odpowiednio 0,00 [95% CI 0,00 – 10,33] i 2,15 [95% CI 0,11 – 10,61]). Prawdopodobnie badana grupa była zbyt mała dla osiągnięcia istotności statystycznej.

6.6.4. Leki stosowane przez matkę w ciąży

W badaniach własnych stwierdzono, że matki dzieci z WCN stosowały witaminy (A11 wg ATC) i preparaty stosowane w leczeniu niedokrwistości (B03) *rzadziej* w porównaniu z matkami dzieci z trisomią chromosomu 21, iloraz odsetków odpowiednio 0,19 (95% CI 0,06-0,61; $p=0,003$) oraz 0,47 (95% CI 0,23-0,95; $p=0,038$). Nie stwierdzono znamiennej różnicy w stosowaniu innych leków pomiędzy obiema grupami matek. Obserwacja ta jest zgodna z niższym ilorazem szans występowania niedokrwistości wklajającej ciążę u matek dzieci z WCN (w porównaniu z ciążami z trisomią 21 - patrz wyżej) i prawdopodobnie odzwierciedla rzeczywisty fakt częstszego występowania tego powikłania w ciążach z trisomią 21. Dodatkowo należy pamiętać, że matki dzieci z trisomią 21 są matkami starszymi. Faktu tego nie uwzględniono w analizach statystycznych w badaniach własnych. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w stosowaniu leków przeciwpadaczkowych przez matki dzieci z WCN, jakkolwiek iloraz szans stosowania tych leków przez matki dzieci wyniósł 3,06 (95% CI 0,32 – 80,77). Na brak stwierdzanych znamienności mogą mieć wpływ niewielkie liczby przypadków stosowania poszczególnych leków.

6.6.5. Miejsce zamieszkania matki

W badaniach własnych stwierdzono, że wśród matek dzieci z WCN urodzonych żywo i martwo przewagę stanowiły matki zamieszkujące wieś: 41,89% (95% CI 37,37 - 46,52%), następnie matki zamieszkujące małe miasta 35,14% (95% CI 30,80 – 39,66), duże miasta 15,54% (95% CI 2,40 – 19,13) i bardzo duże miasta 5,86% (95% CI 3,95 – 8,33). W badaniach własnych stwierdzono, że najwyższa częstość występowania WCN dotyczy żywo urodzonych dzieci matek zamieszkujących duże miasta (tj. miasta o liczbie mieszkańców powyżej 100 tysięcy do 500 tysięcy mieszkańców), zaś najniższą dzieci matek z bardzo dużych miast (powyżej 500 tysięcy), jednak te jednak nie są znamienne ($p=0,5119$; rycina 19). Znaczenie tego zjawiska jest niejasne, jednak wobec braku istotności statystycznej prawdopodobnie jest wyłącznie przypadkowe.

6.6.6. Wykształcenie matki i ojca dziecka z WCN

Częstość występowania WCN u żywo urodzonych dzieci matek z wykształceniem podstawowym i niepełnym podstawowym (11,7/10 000; 95% CI 9,0 – 15,1) jest znamiennej wyższa od częstości występowania WCN ogółem w grupie dzieci żywo urodzonych. Podobnie wyższy jest odsetek matek z wykształceniem podstawowym i niepełnym podstawowym wśród matek dzieci z WCN. W związku z istniejącą korelacją między wykształceniem matki i ojca dziecka z WCN ($r=0,63$) stwierdzono również znamiennej wyższy odsetek ojców z niższym wykształceniem w porównaniu

z populacją ogólną.

Uważa się, że wykształcenie stanowi najbardziej stabilny wskaźnik statusu socjoekonomicznego, odzwierciedlający możliwości danej osoby w dostępie i interpretacji informacji odnoszącej się do stanu zdrowia.²²³ Zjawisko związku między niskim wykształceniem matki a ryzykiem wystąpienia WCN stwierdzano już w badaniach poprzednich i wyjaśniane jest jako efekt nieprawidłowego żywienia matek z niższym wykształceniem, narażenia na substancje teratogenne podczas wykonywania zawodów nie wymagających wyższych stopni wykształcenia czy warunków mieszkalnych (np. zamieszkiwanie w pobliżu wysypisk śmieci).^{26,95,102} Jednak należy podkreślić, że w badaniach stwierdzano, iż częstość występowania WCN u potomstwa rośnie wraz ze spadkiem klasy społeczno-ekonomicznej, określanej na podstawie rodzaju zawodu ojca.⁵⁸

Wpływ na określenie częstości WCN u dzieci matek z różnym wykształceniem może mieć dość wysoki odsetek brakujących danych o wykształceniu matki w grupie dzieci zarejestrowanych przez PRWWR wynoszący 15,68%. Pomimo tego stwierdzono znamienne statystycznie różnice zgodne z piśmiennictwem.

6.7. Ryzyko wystąpienia WCN u rodzeństwa dzieci z WCN

Najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia WCN u dziecka jest fakt wystąpienia tej wady u wcześniej urodzonego rodzeństwa. Ogólnie przyjętą wartość ryzyka powtórnego wystąpienia WCN u rodzeństwa dziecka z tą wadą wynoszącą 4% (95% CI 3,7 – 4,3), obliczył Little podsumowując wszystkie dostępne mu badania w 1992 roku (dotyczy bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa).¹⁷⁷ Uważa się, że jest to najdokładniejsza dostępna wartość ryzyka, jednak należy wyraźnie podkreślić, że wartość ta nie uwzględnia suplementacji kwasem foliowym.¹⁷⁸ Harper podaje ryzyko 2,5-3% w przypadku częstości występowania WCN w populacji wynoszącej 1 na 1000, czyli dla większości populacji Ameryki Północnej i Europy.¹⁷⁹ Podobna wartość wynika z monograficznego rozdziału autorstwa Little'a: dla Europy Kontynentalnej wartość ryzyka ponownego wystąpienia WCN u rodzeństwa oblicza on na 3,53% (95% CI 2,29-4,36), która dotyczy łącznie przypadków bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa. W badaniach Pietrzyka i Różańskiego ryzyko empiryczne powtórzenia się wady wynosiło 3,2% (1,6 – 4,8). WCN stwierdzili oni u 15 spośród 469 dzieci stanowiących rodzeństwo probantów. Należy podkreślić, że w obliczeniu ryzyka uwzględnili oni wszystkie zarejestrowane przypadki WCN, bez względu na ich etiologię (w tym zespoły wad), choć jednoznacznie to z pracy tych autorów nie wynika.¹⁸⁰

W badaniach własnych obliczona wartość ryzyka ponownego wystąpienia WCN w przypadku wszystkich wad wynosi 2,03 (95% CI 0,88 – 4,18), zaś iloraz wskaźników wyniósł 18,7 (95% CI 8,38 – 41,85). Ryzyko wystąpienia wady cewy nerwowej u rodzeństwa dziecka z przepukliną

Dyskusja

mózgową jest 533,7 razy wyższe niż w populacji ogólnej (95% CI 129,9 – 2192).

Wartość ryzyka ponownego wystąpienia WCN u rodzeństwa stwierdzonego w badaniach własnych jest niższa od obliczonej przez Pietrzyka i Różańskiego, jednak różnica ta nie jest znamienne statystycznie ($p=0,358$). W związku z tym, że wiele badań epidemiologicznych przeprowadzonych do tej pory obejmowała tylko przypadki rozszczepu kręgosłupa i bezmózgowia obliczono wartość ryzyka dla powtórzenia się tych dwóch wad u rodzeństwa, które wyniosło 1,51% (0,48 – 3,60) a iloraz wskaźników 15,68 (5,86 – 41,99). Pozostałe wartości ryzyka przedstawiono w Tabeli 5-2.

Tabela 6-2 Ryzyko wystąpienia WCN u rodzeństwa dzieci urodzonych z WCN (ryzyko powtórzenia się wady, ang. <i>recurrence risk</i>).

	Rodzaj wady u dziecka zgłoszonego				bezmózgowie lub rozszczep kręgosłupa
	bezmózgowie	rozszczep kręgosłupa	przepuklina czaszki	dowolna WCN	
Ryzyko [Odsetek przypadków WCN wśród rodzeństwa dzieci z WCN(95% CI)]	1,30 (0,06 – 6,24)	1,60 (0,41 – 4,28)	6,67 (1,13 – 20,32)	2,03 (0,88 – 4,18)	1,51 (0,48 – 3,60)
Iloraz wskaźników (95% CI)	55,23 (7,70 – 396,1)	21,94 (7,04 – 68,4)	533,7 (129,9 – 2192)	18,7 (8,38 – 41,85)	15,68 (5,86 – 41,99)

Jednym z wyjaśnień niższych wartości ryzyka ponownego wystąpienia WCN w rodzinie może być stosowanie kwasu foliowego w profilaktyce przez matki, które już urodziły dziecko z WCN. Stosowanie kwasu foliowego w profilaktyce pierwotnej występowania WCN również modyfikuje ryzyko powtórnego wystąpienia wady, obniżając je.¹⁷⁸ W Polsce ogólne zalecenia co do stosowania kwasu foliowego u kobiet w wieku koncepcyjnym sformułowano przed rozpoczęciem niniejszego badania w 1996 roku,²²⁴ a oficjalne szczegółowe stanowisko ekspertów w sprawie profilaktyki pierwotnej WCN opublikowano w 1997 roku.²²⁵ Warto podkreślić, że żadna z matek dzieci z rodzinnym występowaniem WCN nie stosowała kwasu foliowego.

7. Wnioski

1. Badania obejmujące 3 województwa wskazują na to, że częstość występowania wad cewy nerwowej (WCN) w Polsce jest wyższa niż średnia częstość występowania WCN w krajach, których rejestry wad zrzeszone są w EUROCAT i nie zmieniła się na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci.
2. Stosunek częstości występowania rozszczepu kręgosłupa do częstości występowania bezmózgowia jest w Polsce wyższy niż w innych krajach europejskich.
3. Na badanym obszarze kraju istnieją różnice pomiędzy poszczególnymi powiatami dotyczące częstości występowania WCN u dzieci żywo urodzonych, co wskazuje na konieczność podjęcia badań w kierunku występowania ewentualnych klastrów geograficznych.
4. Płeć żeńska, wcześniejsze poronienia samoistne u matki, wysoka kolejność ciąży oraz niski poziom wykształcenia rodziców stanowią czynniki ryzyka urodzenia dziecka z WCN. Zaawansowany wiek matki dziecka nie stanowi czynnika ryzyka wystąpienia WCN.
5. Wady cewy nerwowej najczęściej występują jako wady izolowane. Z wadami cewy nerwowej występują częściej wady wrodzone należące do zespołu wad heterotaksji związanych z nieprawidłowym różnicowaniem stron w ciele, co wskazuje na wspólne podłoże genetyczne.
6. Po urodzeniu jednego dziecka z wadą cewy nerwowej ryzyko ponownego urodzenia dziecka z tą wadą jest podwyższone i wynosi ok. 2%.

8. Streszczenie

Bezmózgowie i rozszczep kręgosłupa są wadami znanymi ludzkości od starożytności. Wady cewy nerwowej (WCN) to wady rozwojowe związane z nieprawidłowościami neurulacji, czyli tworzenia cewy nerwowej. Do powstania WCN, podobnie jak wielu innych wrodzonych wad rozwojowych, dochodzi na bardzo wczesnym etapie rozwoju embrionalnego. WCN dzieli się na bezmózgowie, rozszczep kręgosłupa i przepuklinę czaszkowo-mózgową. Wszystkie podtypy WCN wykazują różny stopień nasilenia. Częstość występowania WCN u noworodków różni się w zależności od badanego regionu geograficznego. Wykazano, że na przestrzeni dziesięcioleci częstość występowania WCN u noworodków znacznie się zmniejszyła. WCN są wadami uwarunkowanymi wieloczynnikowo, a na ryzyko ich wystąpienia mają wpływ liczne i dobrze opisane czynniki środowiskowe i czynniki genetyczne. Większość przypadków WCN występuje jako wady izolowane (75-85% wszystkich przypadków WCN).

Celem pracy było: 1) określenie częstości występowania WCN u noworodków urodzonych w latach 1997-2002 z matek zamieszkałych na terenie województwa wielkopolskiego, kujawsko-pomorskiego i lubuskiego; 2) wykreślenie map częstości występowania WCN na badanym terenie; 3) opisanie podstawowych cech epidemiologicznych dzieci z WCN, matek i ojców tych dzieci i analiza tych cech jako czynników ryzyka 4) scharakteryzowanie wad współwystępujących u dzieci z WCN; 5) określenie ryzyka wystąpienia WCN u rodzeństwa dziecka z tą wadą;

Źródłem identyfikacji dzieci z WCN był Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych, który jest rejestrem populacyjnym, korzystającym z metod biernego i czynnego zgłaszania. Podstawą zgłoszenia jest formularz zgłoszenia wypełniany przez lekarza zawierający wszystkie analizowane cechy dziecka, matki i ojca. Badaniem objęto dzieci z WCN żywo i martwo urodzone w latach 1997 do 2002 z matek zamieszkałych na terenie województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego.

Stwierdzono, że częstość występowania WCN (chorobowość noworodków) w latach od 1997 do 2002 roku u dzieci urodzonych żywo i martwo na terenie wszystkich trzech województw wyniosła 10,87 na 10 000 urodzeń (95% CI 9,89 – 11,94). W tym samym okresie częstość wśród żywo urodzonych wynosiła 10,12 (95% CI 9,17 – 11,15), zaś wśród martwo urodzonych 125,76 na 10 000 (95% CI 84,22 – 180,61). Częstość występowania bezmózgowia, rozszczepu kręgosłupa i przepukliny mózgowej na 10 000 żywo i martwo urodzonych wyniosła: bezmózgowie: 2,35 (95% CI 1,90 – 2,87); rozszczep kręgosłupa: 7,27 na 10 000 (95% CI 6,47 – 8,15); przepuklina mózgowa: 1,25 na 10 000 (95% CI 0,93 – 1,64). W porównaniu z wcześniejszymi przeprowadzonymi w Polsce badaniami populacyjnymi dotyczącymi częstości występowania WCN nie stwierdzono

znamiennych różnic między tymi badaniami a badaniami własnymi. W badaniach własnych stwierdzono, że iloraz częstości występowania rozszczepu kręgosłupa i bezmózgowia wynosi 3,1, co jest wartością bardzo zbliżoną do obliczonej na podstawie badań wcześniejszych z lat 70. i 80. i znacznie różniącą się od przeciętnej wartości dla rejestrów zrzeszonych w EUROCAT (ok. 1,3). Może to sugerować brak rejestracji przypadków bezmózgowia z poronień sztucznych.

Częstość występowania WCN w badaniach własnych jest nieznacznie, acz znamienne wyższa niż w populacji rejestrów zrzeszonych w EUROCAT. Częstości występowania WCN w badaniach własnych jest 1,13 razy wyższa niż przeciętna dla rejestrów EUROCAT (95% CI 1,02 – 1,24, $p=0,02$). Częstość występowania bezmózgowia jest natomiast niższa (iloraz wskaźników 0,64; 95% CI 0,42 - 0,78; $p<0,001$); częstość rozszczepu kręgosłupa w badaniach własnych jest 1,51 razy wyższa niż na terenach należących do EUROCAT (95%CI 1,34 – 1,71, $p<0,001$). Częstość występowania przepukliny mózgowej nie różni się znamienne (1,08; 95% CI 0,81 – 1,43; $p = 0,6$). Wyraźnie wyższa częstość występowania rozszczepu kręgosłupa u dzieci żywo urodzonych stwierdzona w badaniach własnych w porównaniu z EUROCAT sugeruje konieczność zaangażowania odpowiednio większych środków w celu zapewnienia opieki nad dziećmi z rozszczepem kręgosłupa w Polsce

Stwierdzono zróżnicowanie częstości występowania WCN u dzieci żywo urodzonych pomiędzy powiatami. Zastosowana analiza skupień nie pozwoliła jednak na wnioskowanie o znamienności tych różnic. Konieczne jest zaplanowanie badań umożliwiających analizę klastrów geograficznych występowania WCN.

Nie stwierdzono, aby płeć żeńska była czynnikiem ryzyka wystąpienia określonego typu WCN wśród dzieci żywo i martwo urodzonych. Natomiast ryzyko wystąpienia WCN u żywo urodzonego dziecka płci żeńskiej jest znamienne wyższe i wyrażone jako iloraz szans wynosi 1,60 (1,31-1,95). Podobnie dla wszystkich pozostałych podtypów WCN wad ryzyko ich wystąpienia u dziecka żywo urodzonego płci żeńskiej jest znamienne wyższe niż u dzieci płci męskiej.

Nie stwierdzono, aby ciąża mnoga była czynnikiem ryzyka wystąpienia WCN. Brak związku może wynikać ze zbyt małej liczby przypadków. Żywo urodzone dzieci z WCN charakteryzują się niższym wiekiem płodowym w chwili urodzenia i niższą masą urodzeniową w porównaniu z dziećmi z grupy kontrolnej.

WCN najczęściej występują jako wady izolowane (80%). Szereg wrodzonych wad rozwojowych występuje częściej u dzieci z WCN w porównaniu z populacją ogólną noworodków. Większość asocjacji potwierdzona jest wcześniejszymi badaniami. Stwierdzono, że z WCN występują częściej wady wrodzone należące do zespołu wad heterotaksji związanych z nieprawidłowym

różnicowaniem stron w ciele.

Wiek matek dzieci z WCN nie różni się znamienne od wieku matek dzieci ze znamieniem izolowanym, stanowiących grupę kontrolną. Nie stwierdzono również znamiennych różnic mediany wieku matek dzieci z różnymi podtypami WCN. Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia WCN jest podwyższone, jeśli pochodzą one z kolejnej ciąży, lecz związek ten pojawia się dla ciąży siódmej i wyższych.

Wcześniejsze niepowodzenia rozrodu stanowią czynnik ryzyka urodzenia dziecka z WCN w ciążach kolejnych. Najwięcej poronień poprzedzających aktualną ciążę (32,4%; 95% CI 17,24 - 50,51) wystąpiło w przypadku ciąż zakończonych urodzeniem dziecka z przepukliną mózgową, najmniej zaś w przypadkach bezmózgowia tj. w 21,43%.

Stwierdzono, że szereg powikłań występuje znamienne częściej w przebiegu ciąży z płodem z WCN. I tak *wielowodzie* występuje częściej w ciążach z płodem z WCN zarówno w porównaniu z grupą kontrolą dzieci z trisomią 21 jak i ze znamionami skórnymi izolowanymi. Takie choroby jak *zakażenie wirusowe, grypa, zapalenia górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg moczowo-płciowych* stwierdzano znamienne częściej w ciąży matek dzieci z WCN w porównaniu z matkami dzieci ze znamieniem skórnym izolowanym, jednak wzrost ten jest prawdopodobnie wynikiem błędu przypominania. Stwierdzono znamienne podwyższone *ryzyko krwawień we wczesnej ciąży i zagrożającego porodu przedwczesnego* w ciążach z płodem z WCN w porównaniu ze znamieniem skórnym izolowanym. W porównaniu z ciążami zakończonymi urodzeniem dziecka z trisomią 21 znamienne *rzadziej* w przebiegu ciąż z WCN występowała *cukrzyca i niedokrwistość*, co prawdopodobnie jest wynikiem starszego wieku matek dzieci z trisomią 21. Nie stwierdzono natomiast, aby *padaczka lub cukrzyca* występowały znamienne częściej wśród matek dzieci z WCN w porównaniu do matek dzieci ze znamieniem izolowanym. Analiza leków stosowanych w czasie ciąży przez matkę dziecka z WCN wykazała, że matki tych dzieci stosowały witaminy i preparaty stosowane w leczeniu niedokrwistości znamienne *rzadziej* w porównaniu z matkami dzieci z trisomią 21.

Znamienne wyższa jest częstość występowania WCN u żywo urodzonych dzieci matek z wykształceniem podstawowym i niepełnym podstawowym.

Ryzyko ponownego wystąpienia WCN (ang *recurrence risk*) u dziecka matki, która urodziła już dziecko z tą wadą wynosi 2,03% (95% CI 0,88 – 4,18).

9. Abstract

Anencephaly and spina bifida are known to have occurred in ancient times. Neural tube defects (NTDs) are congenital malformations resulting from failure of neurulation (process of the neural tube formation). NTDs develop, like many other congenital malformations, at a very early stage of embryonic development. NTDs are classified into anencephaly, spina bifida and encephalocele. All types of NTD exhibit varying degrees of severity. The NTD prevalence shows geographical variation. It has also been shown that the NTD prevalence has decreased significantly over the decades. The aetiology of NTDs is considered to be multifactorial and there are many well described environmental and genetic risk factors. Preponderance of all NTDs occur as isolated malformations (75-85% of all cases).

The aim of the study was to: 1) determine the NTD prevalence in children born in 1997-2002 to mothers residing in the Wielkopolskie, Kujawsko-Pomorskie and Lubuskie Provinces, 2) create NTD prevalence maps at county level 3) describe the basic epidemiological characteristics of children with NTD, their mothers and fathers and analyse these features as risk factors for NTD occurrence; 4) describe associated malformations in children with non isolated non-syndromic NTDs; 5) calculate the NTD recurrence risk in siblings of children with NTD.

The Polish Registry of Congenital Malformations (PRCM) served as a source for identification of children with NTD. The PRCM is a population register that uses passive and active methods of reporting. The main method for registration is a notification form containing all of the analyzed characteristics of the child, mother and father. All children with NTD live and still-born in the years 1997 to 2002 from mothers residing in the provinces of Lubuskie, Kujawsko-Pomorskie and Wielkopolskie were included into the study.

The calculated NTD prevalence was 10.87 per 10,000 live- and stillbirths (95% CI 9.89 - 11.94) in all three provinces. In the same period, the prevalence among liveborns was 10.12 (95% CI 9.17 - 11.15), and among stillborns 125.76 per 10,000(95% CI 84.22 - 180.61). The prevalence of different types of NTDs per 10,000 live- and stillbirths was as follows: anencephaly 2.35 (95% CI 1.90 - 2.87), spina bifida 7.27 (95% CI 6.47 - 8.15), encephalocele 1.25 (95% CI 0.93 - 1.64). There were no significant differences between the results of the current study and the results of the previous Polish population-based studies. In the current study the spina bifida and anencephaly prevalence ratio is 3.1, being similar to that calculated on the basis of earlier studies from the 70s and 80s and different from the average prevalence for the registries of EUROCAT (about 1.3). This may suggest that cases of anencephaly are not ascertained due to termination of pregnancy.

The NTD prevalence in the current study is slightly, though significantly higher than reported by EUROCAT member registries. The calculated NTD prevalence is 1.13 times higher than the average EUROCAT registries (95% CI 1.02 – 1.24, $p = 0.02$). The prevalence of anencephaly in this study is lower (prevalence ratio 0.64, 95% CI 0.42 – 0.78, $p < 0.001$), and the prevalence of spina bifida is 1.51 times higher (95% CI 1,34 – 1,71, $p < 0.001$) as compared to corresponding average value for registries belonging to EUROCAT. The encephalocle prevalence does not differ significantly (rate ratio 1.08, 95% CI 0.81 – 1.43, $p = 0.6$). A significantly higher spina bifida prevalence in liveborn children found in this study as compared to the EUROCAT registries strongly suggests the need to involve more funds and resources to provide care for children with spina bifida in Poland.

In the study a variation in the NTD prevalence in liveborn children was found at the county level (polish *powiat*). The cluster analysis that was used to show these differences does not allow to draw conclusions about their significance. It is necessary to conduct studies aimed to analyze geographic clusters of NTDs.

The female sex was not found to be a risk factor for a particular type NTD among live- and stillborn children. However, the NTD risk in live-born female child is significantly higher (odds ratio 1.60 (1.31-1.95). Similarly, for all other NTD types risk of their occurrence in liveborn females is significantly higher than in males.

Multiple pregnancy was not found to be a risk factor for NTD. The lack of association may be due to the low number of cases. Live born children with NTD have lower gestational age at birth and lower birth weight compared with children in the control group.

NTDs usually occur as an isolated malformation (80%). A number of congenital malformations occur more frequently in children with non-isolated non-syndromic NTD as compared with the general population. Most of the associations found in the study has been reported by previous studies. It was found that the malformations belonging to the heterotaxy syndrome (associated with abnormal differentiation of sites in the body) are associated with NTDs.

Age of mothers of children with NTD does not differ significantly from the age of mothers of children from the control group of children with an isolated melanocytic naevus. No significant differences were found for the median age of mothers of children with different subtypes of WCN. The NTD risk was is for high order pregnancy, but this relationship appeared for the seventh pregnancy and higher.

Previous reproductive failure was found to be a risk factor for NTD in subsequent pregnancies. The highest miscarriage rate prior to the current pregnancy (32.4%, 95% CI 17.24 – 50.51) was found for

the mother of children with encephalocoele, and the lowest for anencephaly (21.43%).

A number of pregnancy complications is significantly more common in pregnancy with the foetus with NTD. And so, *polyhydramnios* is more common in pregnancies with the foetus with NTD in comparison with the control group of children with trisomy 21 and isolated melanocytic naevus. Diseases such as *viral infection, influenza, upper respiratory tract inflammation and infection of genitourinary tract* was found significantly more often in pregnant mothers of children with NTD, compared with mothers of children with isolated melanocytic naevus, but this increase is probably due to recall error. There has been significantly increased *risk of bleeding in early pregnancy and impending preterm delivery* in pregnancies with the foetus with NTD in comparison with isolated melanocytic naevus. *Diabetes* and *anaemia* were significantly *less* frequent in NTD affected pregnancies as compared with the pregnancies with 21 chromosome trisomic foetus, which probably is the result of older age of mothers of children with trisomy 21. *Epilepsy* and *diabetes* were more common among mothers of children with NTD but the difference was not statistically significant. Analysis of the drugs used during pregnancy by the mother of the child with the NTD showed that those mothers used vitamins and preparations used in the treatment of anaemia significantly *less* often than mothers of children with trisomy 21.

The NTD prevalence in liveborn children was significantly higher among children of mothers with primary education and incomplete primary education.

Calculated recurrence risk for the NTD was 2.03% (95% CI 0.88 – 4.18).

10. Piśmiennictwo

1. Geoffroy Saint-Hilaire E. Description d'un monstre humaine né avant l'ère chrétienne, comparé à un pareil monstre de l'époque actuelle; et considérations zootomiques et physiologiques sur le caractère de ces monstruosité, dites anencéphales; sur l'indépendance de déformation de chaque sexe; et sur l'existence de deux noyaux dans l'os basilaire. *Ann Sci Nat* 1826; 7.
2. Elwood JH. A historical perspective. [In:] Elwood JM, Little J, Elwood JH, ed. *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*. Oxford - New York - Tokyo: 1992: 1-9.
3. Bitbol-Hesperies, A, Gana J. Les Monstres de la Renaissance à l'Age Classique. 2004; URL <http://www.bium.univ-paris5.fr/monstres/debut.htm>. (Pobrano dnia 12.04.2005).
4. Tulp N. *Observationes medicae*. Amsterdam: Lodewijk Elzevier, 1652.
5. Sadler TW. Mechanisms of neural tube closure and defects. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1998; 4(4):247-53.
6. Smith JL, Schoenwolf GC. Neurulation: coming to closure. *Trends Neurosci* 1997; 20(11):510-7.
7. Dąbska M. Zaburzenia rozwojowe i okołoporodowe ośrodkowego układu nerwowego. [W:] Dymecki J, Kulczycki J, red. *Neuropatologia*. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, 2005: 81-94.
8. Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA* 1988; 259(4):558-62.
9. O'Rahilly R, Muller F. Neurulation in the normal human embryo. *Ciba Found Symp* 1994; 181:70-82; discussion 82-9.
10. Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Juriloff D, Harris M, McGillivray BC, Yong SL, Langlois S, MacLeod PM, Chitayat D, et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am-J-Med-Genet* 1993; 47(5):723-43.
11. Nakatsu T, Uwabe C, Shiota K. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol (Berl)* 2000; 201(6):455-66.
12. Sadler TW. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 135(1):2-8.
13. Norman MG. Central Nervous System. [In:] Dimmick JE, Kalousek DK, ed. *Developmental Pathology of the Embryo and Fetus*. J.B. Lippincot Company, 1992: 341-82.
14. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341(20):1509-19.
15. Creasy MR, Alberman ED. Congenital malformations of the central nervous system in spontaneous abortions. *J Med Genet* 1976; 13:9-16.
16. Wolańska W, Mikiel-Kostyra K, Mazur J. Cele i zasady prowadzenia rejestru wad wrodzonych w Polsce w świetle niektórych danych epidemiologicznych. *Ped Pol* 1986; 111:232-8.
17. Pietrzyk JJ, Grochowski J, Kanska B. CNS malformations in the Krakow region. I. Birth prevalence and seasonal incidence during 1979-1981. *Am J Med Genet* 1983; 14(1):181-8.
18. Latos-Bieleńska A, Materna-Kiryluk Anna, Mejnartowicz JP. Wrodzone wady rozwojowe w Polsce w latach 1998-1999. Wydanie 1. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych PAN, 2002.
19. EUROCAT Website Database - Data Quality Indicators. 1.5.2008; URL <http://www.eurocat-network.eu/ABOUTUS/DataCollection/DataQuality/DataQualityIndicators>. (Pobrano dnia 1.7.2010).
20. Pietrzyk JJ. Wady cewy nerwowej (WCN) - ocena z perspektywy 25 lat badań. *Przegląd Lekarski* 1998; 55(4):164-7.
21. EUROCAT Website Database. 11.7.2005; URL <http://eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/tables.html>. (Pobrano dnia 26.5.2006).
22. Lie RT. An International Perspective on Anencephaly and Spina Bifida: Prevalences by the Turn of the Century. [In:] Wyszynski DF, ed. *Neural tube defects: From Origin to Treatment*. Oxford-New York: Oxford University Press, 2006: 117-31.

23. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual Report 2000 with data for 1998. Rome: The International Centre for Birth Defects, 2000.
24. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual Report 2003 with data for 2001. Rome: The International Centre for Birth Defects, 2003.
25. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual Report 2004 with data for 2002. Rome: The International Centre for Birth Defects, 2004.
26. Frey L, Hauser W A. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 3:4-13.
27. Little J, Elwood JM. Seasonal variation. [In:] Elwood JM, Little J, Elwood JH, ed. *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*. Oxford - New York - Tokyo: 1992: 195-245.
28. Roberts HE, Moore CA, Cragan JD, Fernhoff PM, Khoury MJ. Impact of prenatal diagnosis on the birth prevalence of neural tube defects, Atlanta, 1990-1991. *Pediatrics* 1995; 96(5 Pt 1):880-3.
29. EUROCAT Working Group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. EUROCAT Working Group. *J-Epidemiol-Community-Health* 1991; 45(1):52-8.
30. Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD, Shaw GM, Kirby RS, Hobbs CA, Sever LE, Miller LA, Meaney FJ, Levitt M. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology* 2002; 66(1):33-9.
31. Mathews TJ, Honein MA, Erickson JD. Spina bifida and anencephaly prevalence--United States, 1991-2001. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-13):9-11.
32. Van Allen MI, Boyle E, Thiessen P, McFadden D, Cochrane D, Chambers GK, Langlois S, Stathers P, Irwin B, Cairns E, MacLeod P, Delisle MF, Uh SH. The impact of prenatal diagnosis on neural tube defect (NTD) pregnancy versus birth incidence in British Columbia. *J Appl Genet* 2006; 47(2):151-8.
33. Hibbard BM. The role of folic acid in pregnancy; with particular reference to anaemia, abortion and abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1964; 71:529-42.
34. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ, Seller MJ, Nevin NC, Harris R, Read AP, Fielding DW. Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980; 1(8164):339-40.
35. Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282(6275):1509-11.
36. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338(8760):131-7.
37. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327(26):1832-5.
38. Gaber KR, Farag MK, Soliman SE, El-Bassyouni HT, El-Kamah G. Maternal vitamin B12 and the risk of fetal neural tube defects in Egyptian patients. *Clin Lab* 2007; 53(1-2):69-75.
39. Ray JG, Goodman J, O'Mahoney PR, Mamdani MM, Jiang D. High rate of maternal vitamin B12 deficiency nearly a decade after Canadian folic acid flour fortification. *QJM* 2008; 101(6):475-7.
40. Srinivas M, Gupta DK, Rathi SS, Grover JK, Vats V, Sharma JD, Mitra DK. Association between lower hair zinc levels and neural tube defects. *Indian J Pediatr* 2001; 68(6):519-22.
41. Carrillo-Ponce Mde L, Martinez-Ordaz VA, Velasco-Rodriguez VM, Hernandez-Garcia A, Hernandez-Serrano MC, Sanmiguel F. Serum lead, cadmium, and zinc levels in newborns with neural tube defects from a polluted zone in Mexico. *Reprod Toxicol* 2004; 19(2):149-54.
42. Zeyrek D, Soran M, Cakmak A, Kocyigit A, Iscan A. Serum copper and zinc levels in mothers and cord blood of their newborn infants with neural tube defects: a case-control study. *Indian Pediatr* 2009; 46(8):675-80.
43. Groenen PM, Peer PG, Wevers RA, Swinkels DW, Franke B, Mariman EC, Steegers-Theunissen RP. Maternal myo-inositol, glucose, and zinc status is associated with the risk of offspring with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(6):1713-9.
44. Mambidge KM, Neldner KH, Walravens PA. Letter: Zinc, acrodermatitis enteropathica, and

- congenital malformations. *Lancet* 1975; 1(7906):577-8.
45. Dey AC, Shahidullah M, Mannan MA, Noor MK, Saha L, Rahman SA. Maternal and neonatal serum zinc level and its relationship with neural tube defects. *J Health Popul Nutr* 2010; 28(4):343-50.
 46. Field B. Neural tube defects in New South Wales, Australia. *J Med Genet* 1978; 15(5):329-38.
 47. Granroth G, Hakama M, Saxen L. Defects of the central nervous system in Finland: I. Variations in time and space, sex distribution, and parental age. *Br J Prev Soc Med* 1977; 31(3):164-70.
 48. Le Merrer M, Briard ML, Demenais F, Feingold J, Frezal J. [Epidemiologic and genetic studies of spina bifida (author's transl)]. *Arch Fr Pediatr* 1980; 37(8):521-5.
 49. Sever LE. An epidemiologic study of neural tube defects in Los Angeles County II. Etiologic factors in an area with low prevalence at birth. *Teratology* 1982; 25(3):323-34.
 50. Koch M, Fuhrmann W. Epidemiology of neural tube defects in Germany. *Hum Genet* 1984; 68(2):97-103.
 51. Frezal J, Guillemot ML, Kelley J, Lamy M. [Anencephaly in France]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1965; 60(11):715-20.
 52. James WH. The sex ratio in spina bifida. *J Med Genet* 1979; 16(5):384-8.
 53. James WH. Neural tube defects and sex ratio. *Lancet* 1986; 2(8506):573-4.
 54. Khoury MJ, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of neural tube defects. II. Clues from family studies. *Am J Hum Genet* 1982; 34(6):980-7.
 55. Windham GC, Bjerkedal T, Sever LE. The association of twinning and neural tube defects: studies in Los Angeles, California, and Norway. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1982; 31(3-4):165-72.
 56. Seaver LH, Stevenson RE. Syndromes with Neural Tube Defects. [W:] Wyszynski DF, ed. *Neural tube defects: From Origin to Treatment*. Oxford-New York: Oxford University Press, 2006: 76-83.
 57. Elwood JM, Little J. Maternal age and reproductive history. [In:] Elwood JM, Little J, Elwood JH, ed. *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*. Oxford - New York - Tokyo: 1992: 391-414.
 58. Blatter BM, van der Star M, Roeleveld N. Review of neural tube defects: risk factors in parental occupation and the environment. *Environ-Health-Perspect* 1994; 102(2):140-5.
 59. Vieira AR. Birth order and neural tube defects: a reappraisal. *J Neurol Sci* 2004; 217(1):65-72.
 60. Granroth G, Haapakoski J, Hakama M. Defects of the central nervous system in Finland. II. Birth order, outcome of previous pregnancies and family history. *Teratology* 1978; 17(3):213-22.
 61. Blanco-Munoz J, Lacasana M, Borja-Aburto VH. Maternal miscarriage history and risk of anencephaly. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20(3):210-8.
 62. Milunsky A, Alpert E, Kitzmiller JL, Younger MD, Neff RK. Prenatal diagnosis of neural tube defects. VIII. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(8):1030-2.
 63. Holmes LB. Spina bifida: anticonvulsants and other maternal influences. *Ciba Found Symp* 1994; 181:232-8; discussion 239-44.
 64. Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice: role of the Pax-3 gene and apoptosis. *Diabetes* 1997; 46(7):1189-97.
 65. Loeken MR. Current perspectives on the causes of neural tube defects resulting from diabetic pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 135(1):77-87.
 66. Wyszynski DF. Maternal Exposure to Selected Environmental Factors and Risk for Neural Tube Defects in the Offspring. [In:] Wyszynski DF, ed. *Neural tube defects: From Origin to Treatment*. Oxford-New York: Oxford University Press, 2006: 117-31.
 67. Miller P, Smith DW, Shepard TH. Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly. *Lancet* 1978; 1(8063):519-21.
 68. Halperin LR, Wilroy RS Jr. Maternal hyperthermia and neural-tube defects. *Lancet* 1978; 2(8082):212-3.
 69. Clarren SK, Smith DW, Harvey MA, Ward RH, Myrianthopoulos NC. Hyperthermia--a

- prospective evaluation of a possible teratogenic agent in man. *J Pediatr* 1979; 95(1):81-3.
70. Hunter AG. Neural tube defects in Eastern Ontario and Western Quebec: demography and family data. *Am J Med Genet* 1984; 19(1):45-63.
71. Sandford MK, Kissling GE, Joubert PE. Neural tube defect etiology: new evidence concerning maternal hyperthermia, health and diet. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34(8):661-75.
72. Milunsky A, Ulcickas M, Rothman KJ, Willett W, Jick SS, Jick H. Maternal heat exposure and neural tube defects. *JAMA* 1992; 268(7):882-5.
73. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2005; 16(2):216-9.
74. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, de Jong-van den Berg L. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010; 341:c6581.
75. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324(10):674-7.
76. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362(23):2185-93.
77. Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP Jr. Teratogen update: valproic acid. *Teratology* 1987; 35(3):465-73.
78. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982; 2(8304):937.
79. Lindhout D, Omtzigt JG, Cornel MC. Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42(4 Suppl 5):111-8.
80. Thiersch JB. Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-amino P.G.A) administered by the oral route. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 63(6):1298-304.
81. Martinez-Roman S, Torres PJ, Puerto B. Acardius acephalus after ovulation induction by clomiphene. *Teratology* 1995; 51(4):231-2.
82. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake [see comments]. *N Engl J Med* 1995; 333(21):1369-73.
83. Clarren SK. Neural tube defects and fetal alcohol syndrome. *J Pediatr* 1979; 95:328-9.
84. Friedman JM. Can maternal alcohol ingestion cause neural tube defects? *J Pediatr* 1982; 101(2):232-4.
85. Shaw GM, Velie EM, Morland KB. Parental recreational drug use and risk for neural tube defects. *Am J Epidemiol* 1996; 144(12):1155-60.
86. Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD, Tolarova MM, Lammer EJ. Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology* 1996; 53(4):261-7.
87. Kallen K. Maternal smoking, body mass index, and neural tube defects. *Am J Epidemiol* 1998; 147(12):1103-11.
88. Field B, Kerr C. Herbicide use and incidence of neural-tube defects. *Lancet* 1979; 1(8130):1341-2.
89. Rull RP, Ritz B, Shaw GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiol* 2006; 163(8):743-53.
90. Cordier S, Bergeret A, Goujard J, Ha MC, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HE, Knill-Jones R, Candela S, Dale I, Dananche B, de Vigan C, Fevotte J, Kiel G, Mandereau L. Congenital malformation and maternal occupational exposure to glycol ethers. Occupational Exposure and Congenital Malformations Working Group. *Epidemiology* 1997; 8(4):355-63.
91. Gille P, Aubert D, Mourot M, Francois JY, Nachin P, Delafin J, Bonneville JF, Cordier A, Rousseaux D, Monnier G. [Separation of pygopagous Siamese twins]. *Chir Pediatr* 1983; 24(2):100-4.
92. Bound JP, Harvey PW, Francis BJ, Awwad F, Gatrell AC. Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case-control study. *Arch Dis Child* 1997; 76(2):107-12.
93. Brender J, Suarez L, Hendricks K, Baetz RA, Larsen R. Parental occupation and neural tube

- defect-affected pregnancies among Mexican Americans. *J Occup Environ Med* 2002; 44(7):650-6.
94. Holmberg PC. Central-nervous-system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. *Lancet* 1979; 2(8135):177-9.
95. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Scott JE, Stone D, Tenconi R. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet* 1998; 352(9126):423-7.
96. Balas J. Mikotoksyny jako źródło zanieczyszczeń żywności pochodzenia roślinnego. *Postępy Fitoterapii* 2006; 7(2):98-106.
97. Marasas WF, Riley RT, Hendricks KA, Stevens VL, Sadler TW, Gelineau-van Waes J, Missmer SA, Cabrera J, Torres O, Gelderblom WC, Allegood J, Martinez C, Maddox J, Miller JD, Starr L, Sullards MC, Roman AV, Voss KA, Wang E, Merrill AH Jr. Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *J Nutr* 2004; 134(4):711-6.
98. Moore CA, Li S, Li Z, Hong SX, Gu HQ, Berry RJ, Mulinare J, Erickson JD. Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. *Am J Med Genet* 1997; 73(2):113-8.
99. Hendricks K. Fumonisin and neural tube defects in South Texas. *Epidemiology* 1999; 10(2):198-200.
100. Missmer SA, Suarez L, Felkner M, Wang E, Merrill AH Jr, Rothman KJ, Hendricks KA. Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube defects along the Texas-Mexico border. *Environ Health Perspect* 2006; 114(2):237-41.
101. Sever LE. Epidemiologic aspects of neural tube defects. *UCLA Forum Med Sci* 1978; 20:75-89.
102. Olney R, Mulinare J. Epidemiology of neural tube defects. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1998; 4(4):241-6.
103. Blatter BM, Hermens R, Bakker M, Roeleveld N, Verbeek AL, Zielhuis GA. Paternal occupational exposure around conception and spina bifida in offspring. *Am J Ind Med* 1997; 32(3):283-91.
104. Blatter BM, Roeleveld N. Spina bifida and parental occupation in a Swedish register-based study. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22(6):433-7.
105. Brender JD, Suarez L. Paternal occupation and anencephaly. *Am J Epidemiol* 1990; 131(3):517-21.
106. Hall JG, Solehdin F. Genetics of neural tube defects. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1998; 4 (4):269-81.
107. Blatter BM, Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels FJ, Verbeek AL. Maternal occupational exposure during pregnancy and the risk of spina bifida. *Occup Environ Med* 1996; 53(2):80-6.
108. Blatter BM, Roeleveld N, Bermejo E, Martinez-Frias ML, Siffel C, Czeizel AE. Spina bifida and parental occupation: results from three malformation monitoring programs in Europe. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(4):343-51.
109. Blatter BM, Roeleveld N, Zielhuis GA, Mullaart RA, Gabreels FJ. Spina bifida and parental occupation. *Epidemiology* 1996; 7(2):188-93.
110. Rasmussen SA, Frias JL. Genetics of Syndromic Neural Tube Defects. [In:] Wyszynski DF, ed. *Neural tube defects: From Origin to Treatment*. Oxford-New York: Oxford University Press, 2006: 185-97.
111. Kallen B, Robert E, Harris J. Associated malformations in infants and fetuses with upper or lower neural tube defects. *Teratology* 1998; 57(2):56-63.
112. Hall JG, Friedman JM, Kenna BA, Popkin J, Jawanda M, Arnold W. Clinical, genetic, and epidemiological factors in neural tube defects. *Am J Hum Genet* 1988; 43(6):827-37.
113. Harmon JP, Hiatt AK, Palmer CG, Golichowski AM. Prenatal ultrasound detection of isolated neural tube defects: is cytogenetic evaluation warranted? *Obstet Gynecol* 1995; 86(4 Pt 1):595-9.
114. Hume RF Jr, Drugan A, Reichler A, Lampinen J, Martin LS, Johnson MP, Evans MI.

- Aneuploidy among prenatally detected neural tube defects. *Am J Med Genet* 1996; 61(2):171-3.
115. Lynch SA. Non-multifactorial neural tube defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 135(1):69-76.
116. Byrne J, Warburton D. Neural tube defects in spontaneous abortions. *Am J Med Genet* 1986; 25(2):327-33.
117. Holmes LB, Driscoll SG, Atkins L. Etiologic heterogeneity of neural-tube defects. *N Engl J Med* 1976; 294(7):365-9.
118. Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJ, Silver M, Toi A. Prenatally diagnosed neural tube defects: ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *Am-J-Med-Genet* 1998; 77(4):317-21.
119. Theilgaard A, Lundsteen C, Parving HH, Philip J. Trisomy 8 syndrome. A psychological and somatic study of a mentally non-retarded male with 46,XY/47,XY,+8 chromosome constitution. *Clin Genet* 1977; 12(4):227-32.
120. Rodriguez JI, Garcia M, Morales C, Morillo A, Delicado A. Trisomy 13 syndrome and neural tube defects. *Am J Med Genet* 1990; 36(4):513-6.
121. Seller MJ. Neural tube defects, chromosome abnormalities and multiple closure sites for the human neural tube. *Clin Dysmorphol* 1995; 4(3):202-7.
122. McFadden DE, Kalousek DK. Survey of neural tube defects in spontaneously aborted embryos. *Am J Med Genet* 1989; 32(3):356-8.
123. Bick D, Markowitz RI, Horwich A. Trisomy 18 associated with ectopia cordis and occipital meningocele. *Am J Med Genet* 1988; 30(3):805-10.
124. Menashi M, Ornoy A, Cohen MM. Anencephaly in trisomy 18: related or unrelated? *Teratology* 1977; 15(3):325-8.
125. Moore CA, Harmon JP, Padilla LM, Castro VB, Weaver DD. Neural tube defects and omphalocele in trisomy 18. *Clin Genet* 1988; 34(2):98-103.
126. Merrild U, Schioler V, Christensen F, Wolny E, Edeling CJ. Anencephaly in trisomy 18 associated with elevated alpha-1-fetoprotein in amniotic fluid. *Hum Genet* 1978; 45(1):85-8.
127. Gal I. Mongoloid features associated with spina bifida. A preliminary communication. *Dev Med Child Neurol* 1971; 13(3):380-3.
128. Gosden CM, Wright MO, Paterson WG, Grant KA. Clinical details, cytogenic studies, and cellular physiology of a 69, XXX fetus, with comments on the biological effect of triploidy in man. *J Med Genet* 1976; 13(5):371-80.
129. Pitt D, Leversha M, Sinfield C, Campbell P, Anderson R, Bryan D, Rogers J. Tetraploidy in a liveborn infant with spina bifida and other anomalies. *J Med Genet* 1981; 18(4):309-11.
130. Winsor SH, McGrath MJ, Khalifa M, Duncan AM. A report of recurrent anencephaly with trisomy 2p23-2pter: additional evidence for the involvement of 2p24 in neural tube development and evaluation of the role for cytogenetic analysis. *Prenat Diagn* 1997; 17(7):665-9.
131. Singer N, Gersen S, Warburton D. The value of chromosome analysis in cases of neural tube defects: a case of anencephaly associated with fetal dup(2)(p24----pter). *Prenat Diagn* 1987; 7(8):567-71.
132. Brock DJ, Bader P. The use of commercial antisera in resolving the cholinesterase bands of human amniotic fluids. *Clin Chim Acta* 1983; 127(3):419-22.
133. Stamberg J, Shapiro J, Valle D, Kuhajda FP, Thomas G, Wissow L. Partial trisomy 6q, due to balanced maternal translocation (6;22) (q21; p13) or (q21; pter). *Clin Genet* 1981; 19(2):122-5.
134. Zumel RM, Darnaude MT, Delicado A, Diaz de Bustamante A, de Torres ML, Lopez Pajares I. Trisomy 20p from maternal translocation and anencephaly. Case report and genetic review. *Ann Genet* 1989; 32(4):247-9.
135. Jokiahio I, Salo A, Niemi KM, Blomstedt GC, Pihkala J. Deletion 3q27----3qter in an infant with mild dysmorphism, parietal meningocele, and neonatal miliaria rubra-like lesions. *Hum Genet* 1989; 83(3):302-4.
136. Mita R, Moriyama T, Sekiya T, Takebe Y. [A case of "cri-du-chat" syndrome with meningomyelocele (author's transl)]. *No Shinkei Geka* 1980; 8(8):761-5.

137. Savage NM, Maclachlan NA, Joyce CA, Moore IE, Crolla JA. Isolated sacral agenesis in a fetus monosomic for 7q36.1-->qter. *J Med Genet* 1997; 34(10):866-8.
138. Chen CP, Liu FF, Jan SW, Wang KG, Lan CC. Prenatal diagnosis of partial monosomy 13q associated with occipital encephalocele in a fetus. *Prenat Diagn* 1996; 16(7):664-6.
139. Nickel RE, Magenis RE. Neural tube defects and deletions of 22q11. *Am-J-Med-Genet* 1996; 66(1):25-7.
140. Plaja A, Vendrell T, Sarret E, Toran N, Mediano C. Terminal deletion of Xp in a dysmorphic anencephalic fetus. *Prenat Diagn* 1994; 14(5):410-2.
141. Schmid W, Muhlethaler JP, Briner J, Knechtli H. Ring chromosome 13 in a polymalformed anencephalic. *Humangenetik* 1975; 27(1):63-6.
142. Chen CP, Chern SR, Lee CC, Chen WL, Wang W. Prenatal diagnosis of mosaic ring chromosome 13 with anencephaly. *Prenat Diagn* 2001; 21(2):102-5.
143. Bird LM, Pretorius DH, Mendoza AE, Jones MC. Anencephaly with holoprosencephalic facies due to ring chromosome 18. *Clin Dysmorphol* 1997; 6(4):351-8.
144. Wright YM, Clark WE, Breg WR. Craniorachischisis in a partially trisomic 11 fetus in a family with reproductive failure and a reciprocal translocation, t(6p plus;11q minus). *J Med Genet* 1974; 11(1):69-75.
145. Fryns JP, Devriendt K, Moerman P. Lumbosacral spina bifida and myeloschizis in a female foetus with de novo X/autosomal translocation (t(X;22)(q27;q121)). *Genet Couns* 1996; 7(2):159-60.
146. Kibar Z, Torban E, McDearmid JR, Reynolds A, Berghout J, Mathieu M, Kirillova I, De Marco P, Merello E, Hayes JM, Wallingford JB, Drapeau P, Capra V, Gros P. Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects. *N Engl J Med* 2007; 356(14):1432-7.
147. Lei YP, Zhang T, Li H, Wu BL, Jin L, Wang HY. VANGL2 mutations in human cranial neural-tube defects. *N Engl J Med* 2010; 362(23):2232-5.
148. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). 2010; URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. (Pobrano dnia 12-10-2010).
149. Currarino G, Coln D, Votteler T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. *Am J Roentgenol* 1981; 137:395-8.
150. Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 1997; 34(8):656-65.
151. Czeizel A, Lasonci A. Split hand, obstructive urinary anomalies and spina bifida or diaphragmatic defect syndrome with autosomal dominant inheritance. *Hum Genet* 1987; 77:203-4.
152. Welch JP, Aterman K. The syndrome of caudal dysplasia: a review, including etiologic considerations and evidence of heterogeneity. *Pediatr Pathol* 1984; 2(3):313-27.
153. Schrandt-Stumpel CT, de Die-Smulders CE, Hennekam RC, Fryns JP, Bouckaert PX, Brouwer OF, da Costa JJ, Lommen EJ, Maaswinkel-Mooy PD. Oculoauriculovertebral spectrum and cerebral anomalies. *J Med Genet* 1992; 29(5):326-31.
154. Ramer JC, Egli K, Rogan PK, Ladda RL. Identical twins with Weissenbacher-Zweymuller syndrome and neural tube defect. *Am J Med Genet* 1993; 45(5):614-8.
155. Townes PL, Reuter K, Rosquete EE, Magee BD. XK aprosencephaly and anencephaly in sibs. *Am J Med Genet* 1988; 29(3):523-8.
156. Hughes HE, Harwood-Nash DC, Becker LE. Craniotelencephalic dysplasia in sisters: further delineation of a possible syndrome. *Am J Med Genet* 1983; 14(3):557-65.
157. Cherstvoy E, Lazjuk G, Lurie I, Ostrovskaya T, Shved I. Syndrome of multiple congenital malformations including phocomelia, thrombocytopenia, encephalocele, and urogenital abnormalities. *Lancet* 1980; 2(8192):485.
158. Donnai D, Winter RM. Disorganisation: a model for 'early amnion rupture'? *J Med Genet* 1989; 26(7):421-5.
159. Gollop TR, Kiota MM, Martins RM, Lucchesi EA, Alvarenga Filho E. Frontofacionasal dysplasia: evidence for autosomal recessive inheritance. *Am J Med Genet* 1984; 19(2):301-5.
160. Ozkinay F, Cogulu O, Akil I, Gunduz C, Ozkinay C. Fronto-facio-nasal dysplasia in two sisters with additional findings. *Acta Paediatr* 2000; 89(9):1145-7.
161. Carnevale A, del Castillo V, Sotillo AG, Larrondo J. Congenital absence of gluteal muscles.

- Report of two sibs. *Clin Genet* 1976; 10(3):135-8.
162. Nudleman K, Andermann E, Andermann F, Bertrand G, Rogala E. The hemi 3 syndrome. Hemihypertrophy, hemihypaesthesia, hemiareflexia and scoliosis. *Brain* 1984; 107 (Pt 2):533-46.
163. Knobloch WH, Layer JM. Retinal detachment and encephalocele. *J Pediat Ophthal* 1971; 8:181-4.
164. Encha-Razavi F, Larroche JC, Roume J, Migne G, Delezoide AL, Gonzales M, Mulliez N. Congenital hypothalamic hamartoma syndrome: nosological discussion and minimum diagnostic criteria of a possibly familial form. *Am J Med Genet* 1992; 42(1):44-50.
165. Kousseff BG. Sacral meningocele with conotruncal heart defects: a possible autosomal recessive trait. *Pediatrics* 1984; 74(3):395-8.
166. Roberts JB. A child with double cleft of lip and palate, protrusion of the intermaxillary portion of the upper jaw and imperfect development of the bones of the four extremities. *Ann Surg* 1919; 70:252-4.
167. Sinha AK, Verma RS, Mani VJ. Clinical heterogeneity of skeletal dysplasia in Roberts syndrome: a review. *Hum Hered* 1994; 44(3):121-6.
168. Froster UG, Briner J, Zimmermann R, Huch R, Huch A. Bilateral brachial amelia, facial clefts, encephalocele, orbital cyst and omphalocele: a recurrent fetal malformation pattern coming into focus. *Clin Dysmorphol* 1996; 5(2):171-4.
169. De Haene A. [Partial familial agenesis of the vermis cerebelli]. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1955; 55(8):622-8.
170. Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999; 14(9):583-90; discussion 590-1.
171. Gruhn JG, Gorlin RJ, Langer LO. Dyssegmental dwarfism. A lethal anisodysplastic campptomicromelic dwarfism. *Am J Dis Child* 1978; 132(4):382-6.
172. Kalache KD, Masturzo B, Scott RJ, Rodeck CH, Chitty LS. Laryngeal atresia, encephalocele, and limb deformities (LEL): a possible new syndrome. *J Med Genet* 2001; 38(6):420-2.
173. Machin GA, Popkin JS, Zachs D, Newbigging J, Walther G, Bell D. Fetus with asymmetric parietal encephalocele, and hydrops secondary to laryngeal atresia. *Am J Med Genet Suppl* 1987; 3:311-21.
174. Almeida L, Anyane-Yeboa K, Grossman M, Rosen T. Myelomeningocele, Arnold-Chiari anomaly and hydrocephalus in focal dermal hypoplasia. *Am J Med Genet* 1988; 30(4):917-23.
175. Carmi R, Barbash A, Mares AJ. The thoracoabdominal syndrome (TAS): a new X-linked dominant disorder. *Am J Med Genet* 1990; 36(1):109-14.
176. van der Put NM, Eskes TK, Blom HJ. Is the common 677C-->T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene a risk factor for neural tube defects? A meta-analysis. *QJM* 1997; 90(2):111-5.
177. Little J. Risks in siblings and other siblings. [In:] Elwood JM, Little J, Elwood JH, ed. *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*. Oxford - New York - Tokyo: Oxford University Press, 1992: 605-76.
178. Saul RA. Genetic Counseling and Interpretation of Risk Figures. [In:] Wyszynski DF, ed. *Neural tube defects: From Origin to Treatment*. Oxford-New York: Oxford University Press, 2006: 330-2.
179. Harper PS. *Practical Genetic Counselling*. Oxford: ButterworthHeinemann Ltd, 1993.
180. Pietrzyk JJ, Różański BS. Badania genetyczne dzieci z wadami cewy nerwowej (WCN). I. Ryzyko empiryczne i względne. *Pediatr-Pol* 1987; 62(3):145-9.
181. Jędrzychowski W. *Podstawy epidemiologii*. Kraków: Uniwersytet Jagielloński, 1995.
182. Botto LD, Mastroiacovo P. Surveillance for Birth Defects and Genetic Diseases. [In:] Khoury MJ, Burke W, Thompson E, ed. *Genetics and Public Health in the 21st Century*. Oxford-New York: Oxford University Press, 2000.
183. What is EUROCAT? 8.8.2004; URL <http://www.eurcat.ulster.ac.uk/whatis.html>. (Pobrano dnia 12.5.2005).
184. ICBDSR . What is the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. URL <http://www.icbdsr.org/page.asp?n=AboutUs>. (Pobrano dnia 10.11.2010).

185. Latos-Bieleńska A. Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych - cele i założenia organizacyjne. [W:] Latos-Bieleńska A, red. Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych, 1998.
186. Zespół Centralny PRWWR. Historia PRWWR . URL http://www.rejestrwad.pl/historia_PRWWR.php. (Pobrano dnia 2.2.2011).
187. Latos-Bieleńska A, Materna-Kiryłuk Anna, Mejnartowicz JP. Wrodzone wady rozwojowe w Polsce w latach 2000-2002. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych, 2006.
188. Bianchi F. Introduction to epidemiology: basic principles. Advanced course in human reproduction epidemiology. Piza: 2001.
189. World Health Organization. Międzynarodowa Klasyfikacji Chorób i Stanów Chorobowych Rewizja 10. URL <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. (Pobrano dnia 1.2.2010).
190. Khoury MJ, Cordero JF, Mulinare J, Opitz JM. Selected midline defect associations: a population study. *Pediatrics* 1989; 84(2):266-72.
191. Rittler M, Paz JE, Castilla EE. VACTERL association, epidemiologic definition and delineation. *Am-J-Med-Genet* 1996; 63(4):529-36.
192. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2010. Oslo: 2009.
193. Thunem NY, Lowry RB, Tucker BJ, Medd BW. Birth prevalence and recurrence rates of neural tube defects in southern Alberta in 1970-81. *CMAJ* 1988; 138(9):819-23.
194. Wiśniewska M. Ocena wiarygodności rejestru wad wrodzonych jako źródła identyfikacji rodzin ryzyka genetycznego. Rozprawa doktorska. Poznań: Katedra i Zakład Genetyki Medycznej AM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, 1997.
195. Hodgson S, Shirley M, Bythell M, Rankin J. Residential mobility during pregnancy in the north of England. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009 Nov; 9:52.
196. Pietrzyk JJ. Empiric recurrence risk for neural tube defects (NTD) in Krakow region. *Acta Anthropogenet* 1983; 7(4):367-72.
197. Mejnartowicz JP, Czyżewska J, Materna-Kiryłuk A, Krawczyński M, Balcar-Boroń A, Limon J, Gajewska E, Walczak M, Stanczyk J, Krawczyński Maciej R., Wiśniewska M, Glazar R, Wolnik-Brzozowska D, Błońska-Polarczyk B, Ignys A, Latos-Bieleńska A. Neural tube defects: main epidemiological features - a population based study from Polish Registry of Congenital Malformations (PRCM) (Abstract). *Eur J Hum Genet* 1999; 7 suppl. 1:61.
198. Loane M, ma.loane@ulster.ac.uk. spina bifida/anencephaly ratio. [Wiadomość e-mail dla Jan Mejnartowicz, jmejnart@gmail.com]. 16.9.2010.
199. Yen IH, Khoury MJ, Erickson JD, James LM, Waters GD, Berry RJ. The changing epidemiology of neural tube defects. United States, 1968- 1989. *Am J Dis Child* 1992; 146(7):857-61.
200. Little J, Elwood M. Geographical variation. [In:] Elwood JM, Little J, Elwood JH, ed. *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*. Oxford - New York - Tokyo: 1992: 96-145.
201. Elwood JM, Little J. Distribution by sex. [In:] Elwood JM, Little J, Elwood JH, ed. *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*. Oxford - New York - Tokyo: 1992: 307-23.
202. Kallen B, Cocchi G, Knudsen LB, Castilla EE, Robert E, Daltveit AK, Lancaster PL, Mastroiacovo P. International study of sex ratio and twinning of neural tube defects. *Teratology* 1994; 50(5):322-31.
203. Fornoff J, Egler T, Shen T. Prevalence of Neural Tube Defects in Illinois 1989-2002. Springfield, IL: Illinois Department of Public Health, 2004.
204. Hall JG. Neural tube defects, sex ratios, and X inactivation. *Lancet* 1986; 2(8519):1334-5.
205. Dolk H, De Wals P, Gillerot Y, Lechat MF, Ayme S, Cornel M, Cuschieri A, Garne E, Goujard J, Laurence KM, et al. Heterogeneity of neural tube defects in Europe: the significance of site of defect and presence of other major anomalies in relation to geographic differences in prevalence. *Teratology* 1991; 44(5):547-59.
206. Campbell, DM. Cięża mnoga - epidemiologia. 2001; URL <http://www.libramed.com.pl/wpg/NumeryArchiwalne/21/08.html>. (Pobrano dnia

- 26.5.2010).
207. Lewandowski L, Krawczynska M, Marianowska S, Leibschang J, Niemiec KT. [Twin pregnancies and their outcome at the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Mother and Child in Warsaw, in the period of 1993-2000]. *Ginekol Pol* 2004; 75(4):261-6.
 208. Jain, A, Marlow, N. Pediatriczne następstwa ciąży mnogiej. *Wiadomości Ginekologiczno-Położnicze*. 2001; URL <http://www.libramed.com.pl/wpg/NumeryArchiwalne/21/11.html>. (Pobrano dnia 26.5.2010).
 209. Khoury MJ, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982; 115(4):538-48.
 210. Martin RA, Fineman RM, Jorde LB. Phenotypic heterogeneity in neural tube defects: a clue to causal heterogeneity. *Am J Med Genet* 1983; 16(4):519-25.
 211. Bisgrove BW, Yost HJ. The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development* 2006; 133(21):4131-43.
 212. Jakiel G, Robak-Chołubek D, Tkaczuk-Włach J. Poronienia samoistne. *Przegląd Menopauzalny* 2006; 3:191-4.
 213. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320(7251):1708-12.
 214. Little J. Ascertainment, registration, and assesment of exposure. [In:] Elwood JM, Little J, Elwood JH, ed. *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects*. Wyd. 1. Oxford - New York - Tokyo: Oxford University Press, 1992: 37-95.
 215. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias JL. Maternal and fetal factors related to abnormal amniotic fluid. *J Perinatol* 1999; 19(7):514-20.
 216. Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, Lammer EJ. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998; 57(1):1-7.
 217. Layde PM, Edmonds LD, Erickson JD. Maternal fever and neural tube defects. *Teratology* 1980; 21(1):105-8.
 218. Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26(4):291-302.
 219. Tkaczuk-Włach J, Robak-Chołubek D, Sobstyl M, Baran A, Jakiel G. Niepowościągliwe wymioty ciężarnych. *Przegląd Menopauzalny* 2007; 5:310-5.
 220. Hook EB, Waller DK. Prenatal screening for neural tube defects and chromosome abnormalities: the complexities of program evaluation. *Epidemiology* 1995; 6(1):1-4.
 221. Narchi H, Kulaylat N. High incidence of Down's syndrome in infants of diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1997; 77(3):242-4.
 222. Cendrowski W. *Neuroepidemiologia kliniczna*. Wrocław: Volumed, 1997.
 223. Yang J, Carmichael SL, Canfield M, Song J, Shaw GM. Socioeconomic status in relation to selected birth defects in a large multicentered US case-control study. *Am J Epidemiol* 2008; 167(2):145-54.
 224. Brzezinski ZJ, Red. *Wnioski*. W: Brzezinski ZJ. *Profilaktyka pierwotna wrodzonych wad cewy nerwowej*. Warszawa: Instytut Matki i Dziecka, 1996.
 225. Zespół Ekspertów. Stanowisko Zespołu Ekspertów w sprawie zapobiegania wadom wrodzonym cewy nerwowej u potomstwa poprzez stosowanie kwasu foliowego. *Gazeta Lekarska* 1997; 77(6):49.

11. Załączniki

11.1. Aktualny skład Zespołu Centralnego PRWWR

- Przewodnicząca Centralnego Zespołu ds. Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych: *prof. dr hab. med. Anna Latos-Bieleńska*, Kierownik Katedry i Zakładu Genetyki Medycznej UM, Poznań
- Koordynator Organizacyjny PRWWR: *dr n. med. Anna Materna-Kiryłuk*
- Kierownik Bazy Danych: *lek. Jan P. Mejnartowicz*
- Sekretariat PRWWR: *mgr Anna Jamry-Dziurła, lic. Zofia Kierznowska*
- Baza Danych PRWWR: *mgr Katarzyna Wiśniewska (Zastępca Kierownika Bazy Danych), dr Renata Głazar, mgr Anna Jamry-Dziurła, lic. Zofia Kierznowska*
- Zespół realizujący weryfikację rozpoznań: *dr n. med. Marżena Wiśniewska, dr Renata Głazar, prof. dr hab. n. med. Aldona Siwińska*
- Nadzór nad kompletnością zgłoszeń: *mgr Katarzyna Wiśniewska*
- Redakcja strony internetowej: *lic. Zofia Kierznowska*

**11.2. Przewodniczący Regionalnych Zespołów PRWWR w okresie 1997 do 2002
na terenie objętego niniejszą pracą**

- Województwo wielkopolskie i południowa część województwa lubuskiego
– *prof. dr hab. med. Marian Krawczyński*
- Województwo zachodniopomorskie i północna część województwa lubuskiego
– *dr hab. med. Mieczysław Walczak*
- Województwo kujawsko-pomorskie – *prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń*, od 2001 roku *prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska*

11.3. Zadania Kierownika Bazy Danych

Do zadań Kierownika Bazy Danych należy

- Koordynacja procesu przetwarzania danych uzyskanych w wyniku zgłaszania dzieci do PRWWR od momentu wprowadzania danych do bazy, poprzez ich weryfikację w bazie danych, sprawdzanie poprawności, do uzyskiwania danych z bazy do celów raportowania
- Współpraca z obsługą informatyczną bazy danych w zakresie uzgadniania sposobów modyfikacji bazy danych
- Opracowywanie i nadzór nad wdrażaniem modyfikacji bazy danych PRWWR, takich jak wprowadzanie nowych klasyfikacji i modyfikacji istniejących klasyfikacji stosowanych w bazie danych, wprowadzanie nowych pól w bazie danych
- Opracowywania zasad i sposobów wymiany danych z innymi bazami danych.
- Wymiana informacji pomiędzy osobami odpowiedzialnymi za centralną bazę danych EUROCAT i dbanie o ujednolicanie sposobów kodowania
- Nadzór i przeprowadzanie eksportu danych do EUROCAT
- Szkolenie pracowników bazy danych w zakresie sposobów pracy z bazą danych i sposobów kodowania danych

11.4. Karty zgłoszenia wady u dziecka

-403-

ZGŁOSZENIE WADY U DZIECKA W WIEKU 0-2 LAT DO POLSKIEGO REJESTRU WRODZONYCH WAD ROZWOJOWYCH

UWAGA!!! Rejestr dotyczy wad u dzieci żywo i martwo urodzonych oraz wad wykrytych prenatalnie. Fakt zgłoszenia dziecka do rejestru należy nasygnalizować odnotować na stronie **Książeczki Zdrowia Dziecka** w rubryce "Kwalifikacja do grupy dyspanseryjnej", lub na "stronie nowej Książeczki Zdrowia Dziecka w punkcie "testy przesiewowe", w rubryce "inne". Jeśli zgłoszenia dokonuje lekarz położnik lub neonatolog, fakt ten należy także odnotować w **Historii Rozwoju Noworodka** na stronie 2 w rubryce "kontrola, badania".

Zgłoszenie proszę przesłać bezpłatnie na adres:
POLSKI REJESTR WRODZONYCH WAD ROZWOJOWYCH
 Katedra i Zakład Genetyki Medycznej AM
 skrytka pocztowa Nr 79 60-955 POZNAN, 37
 ul. Szpitalna 27/33
 tel. (0-61) 849-14-10, 849-13-96; fax 847-53-94

W razie wątpliwości lub problemów, proszę kontaktować się z ośrodkiem sprawującym nadzór nad prowadzeniem Rejestru na terenie województw: koszalińskiego, gorzowskiego, szczecińskiego.
 Regionalny Zespół d/s Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych
 II Klinika Chorób Dzieci Katedry Chorób Dzieci PAM
 ul. Unit Lubińskiej 1, 71-252 SZCZECIN
 tel. bezpośredni (0-91) 48-77-462, tel. centrala 48-76-051 wew. 482; fax 48-77-301
 Przewodniczący Regionalnego Zespołu: dr n. med. Mieczysław Walczak
 Koordynator Organizacyjny Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych w Poznaniu
 dr n. med. Anna Kiriłuk tel. (0-61) 849-13-96
 skrytka pocztowa Nr 79 60-955 POZNAN 37

1. Nazwisko i imię dziecka:
 2. Płeć dziecka: męska, żeńska nieokreślona (własne podkreślenie)
 3. Imiona rodziców:
 4. Data urodzenia dziecka: dzień miesiąc rok
 5. Dokładne miejsce zamieszkania:
 6. Czy wada została rozpoznana prenatalnie? TAK (NIE)
 7. Wiek dziecka (lub wiek ciążowy płodu) w dniu rozpoznania wady:
 8. Wiek matki przy urodzeniu dziecka:
 9. Wykształcenie matki: niepełne podstawowe, podstawowe, zasadnicze zawodowe, średnie zawodowe, średnie ogólnoszkolące, pomaturalne, wyższe (własne podkreślenie)
 10. Zawód wykonywany matką:
 11. Wiek ojca przy urodzeniu dziecka:
 12. Wykształcenie ojca: niepełne podstawowe, podstawowe, zasadnicze zawodowe, średnie zawodowe, średnie ogólnoszkolące, pomaturalne, wyższe (własne podkreślenie)
 13. Zawód wykonywany ojcem:
 14. Poprzednie ciążę (poza dzieckiem zgłaszanym): liczba poronień samoistnych
 15. Dziecko z kolejnej ciąży:
 16. Przebieg ciąży: prawidłowy, nieprawidłowy (własne podkreślenie)
 17. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 18. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 19. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 20. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 21. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 22. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 23. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 24. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 25. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 26. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 27. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 28. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 29. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 30. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 31. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 32. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 33. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 34. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 35. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 36. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 37. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 38. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 39. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 40. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 41. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 42. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 43. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 44. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 45. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 46. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 47. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 48. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 49. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 50. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 51. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 52. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 53. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 54. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 55. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 56. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 57. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 58. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 59. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 60. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 61. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 62. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 63. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 64. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 65. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 66. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 67. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 68. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 69. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 70. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 71. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 72. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 73. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 74. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 75. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 76. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 77. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 78. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 79. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 80. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 81. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 82. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 83. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 84. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 85. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 86. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 87. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 88. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 89. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 90. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 91. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 92. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 93. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 94. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 95. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 96. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 97. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 98. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 99. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)
 100. Wyniki powyżej 3 m-ca (ciężcy?)

Data 22.06.99
 Wym. dane służą do badań nad epidemiologią i etiologią wad rozwojowych na terenie tajemniczk lekarską.

Ryc. 25 Wypełniona „Karta zgłoszenia wady u dziecka w wieku do 0-2 lat do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych” (stare województwa koszalińskie, gorzowskie, szczecińskie)

11.5. Lista województw i powiatów objętych analizą

Województwo	Powiaty ziemskie:	Miasta na prawach powiatu
kujawsko-pomorskie	Aleksandrowski; Brodnicki; Bydgoski; Chełmiński; Golubsko-Dobrzyński; Grudziądzki; Inowrocławski; Lipnowski; Mogileński; Nakielski; Radziejowski; Rypiński; Sępoleński; Świecki; Toruński; Tucholski; Wąbrzeski; Włocławski; Żniński	Bydgoszcz; Grudziądz; Toruń; Włocławek
lubuskie	Gorzowski; Krośnieński; Międzyrzeczki; Nowosolski; Słubicki; Strzelecko-Drezdenecki; Sulęciński; Świebodziński; Wschowski; Zielonogórski; Żagański; Żarski	Gorzów Wielkopolski; Zielona Góra
wielkopolskie	Chodzieski; Chodzieski; Czarnkowsko-; Trzcianecki; Gnieźnieński; Gostyński; Grodziski; Jarociński; Kaliski; Kępiński; Kolski; Koniński; Kościański; Krotoszyński; Leszczyński; Międzychodzki; Nowotomyski; Obornicki ; Ostrowski; Ostrzeszowski; Pilski; Pleszewski; Poznański; Rawicki; Słupecki; Szamotulski; Średzki; Śremski; Turecki; Wągrowiecki; Wolsztyński; Wrzesiński Złotowski	Kalisz Konin Leszno Poznań

12. Spisy

Spis rycin

Ryc. 1 Rycina przedstawiająca rozszczep kręgosłupa zamieszczona w książce Nicholasa Tulpa <i>Observationes medicae</i> , 1652. Na podstawie ³	6
Ryc. 2 Model wielopunktowego zamykania się cewy nerwowej w embrionie ludzkim. Trójkąty otwarte oznaczają miejsca inicjacji zamykania się cewy (A na poziomie szyi, B – granica śródmózgowiowo-tyłomózgowiowa, C dogłowy koniec rynienki nerwowej); strzałki wskazują kierunki zamykania się cewy nerwowej. Kropkowana strzałka wskazuje miejsca zamknięcia się neuroporów. ¹¹	9
Ryc. 3 Wady cewy nerwowej i odpowiadające im obszary cewy nerwowej, na podstawie ¹⁴	10
Ryc. 4 Analiza skupień częstości występowania wad cewy nerwowej wśród urodzeń żywych w latach 1997-2002 w poszczególnych powiatach województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego. Najjaśniejszy kolor i kolor biały – skupienie 1 o najniższej średniej częstości (biały kolor częstość równa 0), najciemniejszy kolor – skupienie 3 o najwyższej częstości, pośredni kolor – skupienie 2 o częstości pośredniej.	60
Ryc. 5 Analiza skupień częstości występowania bezmózgowia wśród urodzeń żywych w latach 1997 – 2002 w poszczególnych powiatach województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego. Najjaśniejszy kolor i kolor biały – skupienie 1 o najniższej średniej częstości (biały kolor częstość równa 0), najciemniejszy kolor – skupienie 3 o najwyższej częstości, pośredni kolor – skupienie 2 o częstości pośredniej.	61
Ryc. 6 Analiza skupień częstości występowania rozszczepu kręgosłupa wśród urodzeń żywych w latach 1997 – 2002 w poszczególnych powiatach województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego. Najjaśniejszy kolor i kolor biały – skupienie 1 o najniższej średniej częstości (biały kolor częstość równa 0), najciemniejszy kolor – skupienie 3 o najwyższej częstości, pośredni kolor – skupienie 2 o częstości pośredniej.	62
Ryc. 7 Analiza skupień częstości występowania przepuklin mózgowych wśród urodzeń żywych w latach 1997 – 2002 w poszczególnych powiatach województw lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego. N Najjaśniejszy kolor i kolor biały – skupienie 1 o najniższej średniej częstości (biały kolor częstość równa 0), najciemniejszy kolor – skupienie 3 o najwyższej częstości, pośredni kolor – skupienie 2 o częstości pośredniej.	63
Ryc. 8 Odsetek dzieci płci męskiej i żeńskiej wśród dzieci o znanej płci ogółem i według poszczególnych typów WCN z zaznaczeniem 95% przedziałów ufności	64
Ryc. 9 Częstości występowania WCN ogółem i według podtypów u dzieci płci męskiej i żeńskiej żywo urodzonych w latach 1998-2002.....	66
Ryc. 10 Wiek dziecka w chwili rozpoznania wady cewy nerwowej — wartości odsetkowe i 95% przedział ufności.....	69
Ryc. 11 Wykres rozrzutu wieku płodowego dzieci z różnymi typami wad cewy nerwowej z zaznaczeniem mediany i przedziału międzykwartylowego (dzieci żywo i martwo urodzone).	70
Ryc. 12 Wykres rozrzutu wieku płodowego dzieci z różnymi podtypami wad cewy nerwowej z zaznaczeniem mediany i przedziału międzykwartylowego (tylko dzieci żywo).....	71
Ryc. 13 Rozrzut masy ciała dzieci z różnymi podtypami wad cewy nerwowej z zaznaczeniem mediany i przedziału międzykwartylowego.	72

Spisy

Ryc. 14 Wykres rozrzutu masy ciała dzieci z WCN, jej różnymi podtypami oraz dzieci z grupy kontrolnej z zaznaczeniem mediany i przedziału międzykwartylowego.....	74
Ryc. 15 Korelacja wieku płodowego i masy ciała dzieci z wadami cewy nerwowej urodzonych żywo i martwo.....	74
Ryc. 16 Odsetek przypadków wad cewy nerwowej występujących jako izolowane, występujące w ramach znanego zespołu wad, w ramach zespołu aberracji chromosomowej i jako wada w ramach wad mnogich u dziecka w zależności od typu wady cewy nerwowej.....	76
Ryc. 17 Odsetek wcześniejszych ciąż zakończonych poronieniem u matek ogółem i wg podtypów WCN u ich dzieci.....	82
Ryc. 18 Odsetki dzieci z WCN według wielkości zamieszkania matki dziecka.....	90
Ryc. 19 Częstość występowania WCN u dzieci żywo urodzonych w latach 1998-2002 na 10 000 urodzeń żywych w zależności od wielkości miejscowości zamieszkania matki dziecka. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między częstościami WCN w poszczególnych podgrupach ($p=0,5119$).....	91
Ryc. 20 Rozkład odsetkowy wykształcenia matek dzieci z WCN urodzonych w latach 1997 – 2002.....	92
Ryc. 21 Wartości odsetkowe liczby ojców dzieci z WCN według typu wykształcenia ojca.....	94
Ryc. 22 Częstość występowania bezmózgowia w badaniach własnych i w rejestrach EUROCAT (z wykluczeniem Polski) z podziałem na częstość występowania u dzieci żywo urodzonych, martwo urodzonych i w poronieniach sztucznych. Częstość na 10 000.....	105
Ryc. 23 Częstość występowania rozszczepu kręgosłupa w badaniach własnych i w rejestrach EUROCAT (z wykluczeniem Polski) z podziałem na częstość występowania u dzieci żywo urodzonych, martwo urodzonych i w poronieniach sztucznych. Częstość na 10 000.....	106
Ryc. 24 Odsetek dzieci z WCN urodzonych z ciąż mnogich ogółem, wg podtypów WCN oraz u dzieci urodzonych w 2002 ogółem i bez WCN, z zaznaczeniem 95% przedziału ufności metodą Poissona. Zwraca uwagę bardzo wąski przedział ufności dla 2002 roku.....	111
Ryc. 25 Wypełniona „Karta zgłoszenia wady u dziecka w wieku do 0-2 lat do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych” (stare województwa koszalińskie, gorzowskie, szczecińskie).....	143
Ryc. 26 Przykładowe pierwsze strony kart zgłoszenia wady u dziecka w wieku do 0-2 lat do Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych z terenu województwa wielkopolskiego i kujawsko-pomorskiego.....	144

Spisy

Spis tabel

Tabela 2-1 Badania nad częstością występowania WCN i poszczególnych ich rodzajów przeprowadzone w Polsce. Częstość występowania na 10 000 urodzeń żywych i martwych.	12
Tabela 2-2 Częstość występowania wad cewy nerwowej w różnych krajach Europy na podstawie danych EUROCAT. ²¹ Częstość na 10 000 urodzeń. CARIS: ang. <i>Congenital Anomally Register and Information Service</i> (Rejestr Wad Wrodzonych i ECCEMC: hiszp.. <i>Estudio colaborativo español de Malformaciones Congénitas</i> (Hiszpański Program Badawczy Wad Wrodzonych); ISMAC: wł. <i>Indagine Siciliana Malformazioni Congenite</i> (Sycylijski Program Badania Wad Wrodzonych); WB: Wielka Brytania.....	14
Tabela 2-3 Częstość występowania poszczególnych typów wad cewy nerwowej w latach 1997,1998, 2001 i 2002 roku na podstawie danych z <i>International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System</i> , na 10 000 urodzeń żywych, urodzeń martwych i poronień sztucznych, poza rejestrami oznaczonymi § ²³⁻²⁵ . Przedstawiono kraje pozaeuropejskie oraz te z rejestrów europejskich, które nie są ujęte w Tabeli 1-2. Wskaźnik częstości dla wszystkich wad cewy nerwowej wyliczono na podstawie danych zawartych w raportach, sumując wskaźniki dla poszczególnych wad (poszczególne wady kodowane są tak, aby przypadki nie dublowały się, z wyjątkiem rejestrów oznaczonych \$) * Dla Australii dane w kolumnie 1995-97 w istocie dotyczą lat 1995-96 a w kolumnie 1998 tylko roku 1997. # Bez danych dotyczących poronień sztucznych. § Przepuklina mózgowa jest liczona również wtedy, gdy współwystępuje z rozszczepem kręgosłupa (w tych rejestrach rzeczywista częstość przypadków wad cewy nerwowej jest mniejsza niż sumaryczna liczba przypadków z poszczególnymi wadami). CBDMN: <i>Chinese Birth Defects Monitoring Network</i> (Chińska Sieć Monitorowania Wad Wrodzonych) wskaźnik nie obejmuje poronień sztucznych; ECLAMC: <i>Estudio Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas</i> (Latynoamerykański Wspólny Program Badawczy nad Wadami Wrodzonymi); IBDMS: <i>Israel Birth Defects Monitoring System</i> (Izraelski System Monitorowania Wad Wrodzonych); JAOG: <i>Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists</i> (Japońskie Stowarzyszenie Położników i Ginekologów); MRRCM: <i>Moscow Regional Registry of Congenital Malformation</i> (Moskiewski Regionalny Rejestr Wad Wrodzonych); RYVEMCE: <i>Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas</i> (Meksykański Rejestr i Nadzór nad Zewnętrznyimi Wadami Wrodzonymi); SABDSS: <i>South African Birth Defects Surveillance Systems</i> (Południowoafrykański Systemy Nadzoru nad Wadami Wrodzonymi); VBDR: <i>Victoria Birth Defects Registry</i> (Rejestr Wad Wrodzonych Wiktorii).....	18
Tabela 2-4 Odsetek płodów, u których stwierdzano inne wady rozwojowe towarzyszące różnym typom wad cewy nerwowej.....	28
Tabela 2-5 Wybrane zespoły aberracji chromosomowych, dla których opisywano występowanie wad cewy nerwowej.....	29
Tabela 2-6 Choroby dziedziczone autosomalnie dominująco, których elementem może być wada cewy nerwowej. ^{106,110,148}	31
Tabela 2-7 Zespoły dziedziczone autosomalnie recesywnie, których elementem może być wada cewy nerwowej. Na podstawie ^{106,110,148}	32
Tabela 2-8 Zespoły dziedziczone recesywnie sprzężone z chromosomem X, których elementem może być wada cewy nerwowej. XR: dziedziczenie recesywne sprzężone z X, XD: dziedziczenie recesywne sprzężone z X. Na podstawie ^{106,110}	34
Tabela 4-1 Klasyfikacja wad cewy nerwowej na podstawie Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych Rewizja 10 (ICD10).....	45

Spisy

Tabela 4-2 Liczba urodzeń żywych i martwych w województwach kujawsko-pomorskim, lubuskim i wielkopolskim w latach 1997 do 2000. * Wartość oszacowana	48
Tabela 4-3 Liczba i odsetki urodzeń według krotności w 2002 roku w województwie lubuskim, kujawsko-pomorskim i wielkopolskim.....	49
Tabela 5-1 Przypadki dzieci wykluczonych z dalszej analizy.	50
Tabela 5-2 Liczba dzieci i częstość występowania wad cewy nerwowej ogółem u noworodków urodzonych w latach 1997 – 2002 na terenie województw kujawsko-pomorskiego, lubuskiego i wielkopolskiego z podziałem na dzieci żywo i martwo urodzone (częstość występowania na 10000 urodzeń).	53
Tabela 5-3 Liczba dzieci i częstość występowania bezmózgowia u noworodków urodzonych w latach 1997 – 2002 na terenie województw kujawsko-pomorskiego, lubuskiego i wielkopolskiego z podziałem na dzieci żywo i martwo urodzone (częstość występowania na 10000 urodzeń).	54
Tabela 5-4 Liczba dzieci i częstość występowania rozszczepeu kręgosłupa u noworodków urodzonych w latach 1997 – 2002 na terenie województw kujawsko-pomorskiego, lubuskiego i wielkopolskiego z podziałem na dzieci żywo i martwo urodzone (częstość występowania na 10 000.....	55
Tabela 5-5 Liczba dzieci i chorobowość na przepuklinę mózgową noworodków urodzonych w latach 1997 – 2002 na terenie województw kujawsko-pomorskiego, lubuskiego i wielkopolskiego z podziałem na rok urodzenia. Częstość wyrażono jako liczbę przypadków na 10 000 urodzeń.	56
Tabela 5-6 Częstości występowania poszczególnych typów WCN na 10 000 urodzeń wśród noworodków urodzonych żywo według powiatów (alfabetycznie). 1 – skupienie o najniższej częstości, 2 – skupienie o średniej częstości, 3 – skupienie o najwyższej częstości, l. ur.ż. – liczba urodzeń żywych.....	58
Tabela 5-7 Statystyki opisowe skupień dla WCN ogółem i dla poszczególnych typów wad. Wszystkie skupienia różnią się istotnie między sobą z $p < 0,000001$. SD – odchylenie standardowe.....	59
Tabela 5-8 Odsetek dzieci płci męskiej i żeńskiej wśród dzieci o znanej płci ogółem i według poszczególnych typów WCN.....	64
Tabela 5-9 Częstość występowania poszczególnych typów WCN u dzieci płci męskiej i żeńskiej żywo urodzonych w latach 1998-2002 oraz iloraz szans wystąpienia wady danego typu u dziecka płci żeńskiej w stosunku do u dziecka płci męskiej. Liczba żywych urodzeń męskich w tym okresie to 171906 a urodzeń żeńskich – 161059.....	65
Tabela 5-10 Odsetek dzieci urodzonych żywo lub martwo wśród dzieci poszczególnych płci według typów wad cewy nerwowej.	67
Tabela 5-11 Liczba dzieci z ciąży pojedynczej i wielopłodowej oraz odsetek dzieci z WCN z ciąży wielopłodowej ogółem, według podtypów WCN oraz u dzieci urodzonych w 2002 bez WCN. Przedział ufności 95% metodą Poissona.	68
Tabela 5-12 Czas rozpoznania wady cewy nerwowej według jej typu.	68
Tabela 5-13 Wiek płodowy dzieci urodzonych z różnymi typami wad cewy nerwowej zarówno żywo jak i martwo urodzonych. W kolumnie „Liczba przypadków” w nawiasach podano liczbę dzieci, dla których w zgłoszeniu podano wartość wieku płodowego.....	69
Tabela 5-14 Wiek płodowy dzieci urodzonych żywo z różnymi podtypami wad cewy nerwowej i w grupie kontrolnej.....	70
Tabela 5-15 Podstawowe statystyki (mediana, średnia, SD) masy ciała dzieci z różnymi typami wad cewy nerwowej i dzieci z grupy kontrolnej (dzieci żywo i martwo urodzone).....	72

Spisy

Tabela 5-16 Podstawowe statystyki (mediana, średnia, SD) masy ciała dzieci z różnymi typami wad cewy nerwowej i dzieci z grupy kontrolnej (tylko dzieci żywo urodzone).....	73
Tabela 5-17 Liczby bezwzględne i odsetkowe z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) dla przypadków wad cewy nerwowej występujących jako wada izolowana, jedna z wad mnogich, składowa zespołu aberracji chromosomowej i znanego zespołu wad (przedział ufności obliczony metodą dokładną mid-P).....	75
Tabela 5-18 Analiza wad współwystępujących z WCN u dzieci urodzonych żywo i martwo na terenie województwa lubuskiego, kujawsko-pomorskiego i wielkopolskiego w latach 1997-2002. <i>Obserwowana liczba par</i> – liczba przypadków współwystępowania danej wady i WCN; <i>Wskaźnik χ monografii</i> - wskaźnik występowania danej wady na podstawie ¹⁸ i ¹⁸⁷ ; <i>Oczekiwana liczba par</i> – obliczona oczekiwana liczba przypadków pary WCN i danej innej wady w populacji dzieci urodzonych na badanym obszarze i w badanym czasie (liczna urodzeń żywych i martwych 408276; szacunkowa liczba urodzeń żywych i martwych dzieci płci męskiej 197774 oraz żeńskiej: 162196); p – poziom znamienności.	78
Tabela 5-19 Podstawowe statystyki wieku matek dzieci z WCN i jej podtypami (dzieci żywo i martwo urodzone) oraz matek dzieci ze znamionami skórnymi izolowanymi i trisomią chromosomu 21, stanowiącymi grupę kontrolną.....	80
Tabela 5-20 Analiza χ^2 kwadrat wykazująca, że za heterogenność rozkładu liczby dzieci w poszczególnych grupach kolejności ciąży odpowiada nadmiar przypadków w grupie matek, które urodziły więcej niż sześcioro dzieci.	81
Tabela 5-21 Liczba i odsetek wcześniejszych poronień u matek dzieci z poszczególnymi podtypami WCN.....	82
Tabela 5-22 Liczba i odsetek wcześniejszych niepowodzeń rozrodu (poronienie samoistne i urodzenie martwego płodu) u matek dzieci z poszczególnymi typami wad cewy nerwowej.....	83
Tabela 5-23 Iloraz szans wystąpienia powikłania do 22 t.c. w ciąży zakończonej urodzeniem dziecka z wadą cewy nerwowej i szans wystąpienia tego powikłania w ciąży z trisomią 21 lub ze znamieniem skórnym izolowanym.....	84
Tabela 5-24 Iloraz szans wystąpienia powikłania w ciąży zakończonej urodzeniem dziecka z wadą cewy nerwowej i szans tego powikłania w ciąży z trisomią 21 lub ze znamieniem skórnym izolowanym.....	86
Tabela 5-25 Liczby przypadków stosowania leków (wg grup ATC) przez matki dzieci z WCN i matki dzieci z trisomią 21 w pierwszej połowie ciąży (do 12 tygodnia ciąży), iloraz szans oraz wartość p.....	88
Tabela 5-26 Liczby bezwzględne i odsetkowe dzieci według typu wady i wielkości miejscowości zamieszkania matki.....	89
Tabela 5-27 Częstość występowania wad cewy nerwowej u dzieci żywo urodzonych w latach 1998-2002 na 10 000 urodzeń żywych w zależności od wielkości miejscowości zamieszkania matki dziecka.....	90
Tabela 5-28 Liczby przypadków żywo i martwo urodzonych dzieci z wadami cewy nerwowej i odsetki według wykształcenia matki w latach 1997 – 2002.	91
Tabela 5-29 Liczba przypadków (N), odsetek i częstość występowania WCN według rodzaju wykształcenia matki dzieci urodzonych żywo w latach 1998 –2002; liczba urodzeń żywych w tym okresie 332965. Wartość p1 dla różnicy częstości – wartość prawdopodobieństwa, że częstość wad cewy nerwowej wśród dzieci matek z danym rodzajem wykształcenia różni się znamienne od częstości w grupie o znanym wykształceniu; gwiazdką oznaczono częstość znamienne wyższą od częstości w grupie ze znanym wykształceniem. Wartość p2 dla różnicy proporcji – wartość prawdopodobieństwa, że odsetek matek z danym	

Spisy

typem wykształcenia w grupie dzieci z wadami cewy nerwowej różni się znamiennie od odsetka matek z tym wykształceniem w populacji ogólnej.	93
Tabela 5-30 Liczba dzieci z WCN i odsetek w grupach według stopnia wykształcenia ojca dziecka; dzieci urodzone żywo i martwo w latach 1997-2002.	93
Tabela 5-31 Porównanie odsetka dzieci urodzonych żywo z wadami cewy nerwowej według grup wykształcenia ojca dziecka z odpowiadającym odsetkiem w populacji ogólnej. Tabela uwzględnia dzieci urodzone w latach 1998 – 2002.	94
Tabela 5-32 Numer identyfikacyjny i typ WCN u dziecka zgłoszonego do PRWWR oraz typ WCN i płeć rodzeństwa dziecka zgłoszonego.	95
Tabela 5-33 Ryzyko ponownego wystąpienia WCN u rodzeństwa dzieci z wadami cewy nerwowej. Ryzyko wystąpienia wady obliczono jest jako odsetek liczby dzieci z wadą cewy nerwowej wśród rodzeństwa dzieci - probandów z wadą cewy nerwowej (zgłoszonych do Rejestru). Ryzyko populacyjne w przypadku wad cewy nerwowej ogółem wynosi 10,87 (9,89 – 11,94), bezmózgowia 2,35 (1,90 - 2,87), rozszczepu kręgosłupa 7,27 (6,47 – 8,15), przepukliny czaszki 1,25 (0,93 – 1,64), bezmózgowia i rozszczepu kręgosłupa łącznie 9,63 (8,70 – 10,63). We wszystkich wierszach $p < 0,001$	96
Tabela 6-1 Badania populacyjne nad częstością występowania WCN i poszczególnych ich typów przeprowadzone w Polsce. Częstość występowania na 10 000 urodzeń żywych i martwych.	101
Tabela 6-2 Ryzyko wystąpienia WCN u rodzeństwa dzieci urodzonych z WCN (ryzyko powtórzenia się wady, ang. <i>recurrence risk</i>).	122