

een defect in het intravasale stollingsmechanisme.

Wij kennen de bezwaren tegen de termen „intravasaal” en „extravasaal”. Onze terminologie is echter aangepast bij die van de moderne literatuur (KOLLER, OWREN en andere auteurs).

Ad 3. Met „gemakkelijke voorspelbaarheid van de werking (van Marcoumar), waardoor niet veel controles nodig zijn”, doelden wij speciaal op de eerste weken van de behandeling met Marcoumar: gedurende de eerste 28 dagen van de poliklinische behandeling van 30 patiënten, konden wij gemiddeld met 5 controles volstaan; daarna met 1-2 per maand; gedurende korte behandeling van 60 patiënten thuis (totale behandelingstijd 3000 dagen) vonden per patiënt gemiddeld 8 controles plaats. De behandeling met kort werkzame preparaten (Dicoumoxan, Sintrom, Tromexan) had bij ons niet hetzelfde gemak. Op den duur zijn bij gebruik van kort werkzame preparaten inderdaad ook niet meer dan 1-2 controles per maand nodig. Dit lijkt ons echter van minder belang, omdat de kort werkzame coumarine-preparaten voor langdurige behandeling minder geschikt zijn dan de lang werkzame.

Het feit, dat speciaal bij behandeling met lang werkzame coumarine-preparaten de kennis van de werking van het antidotum vitamine-K<sub>1</sub>, noodzakelijk is, zou men als nadeel van deze preparaten kunnen beschouwen. Het verheugt ons, dat de schrijvers nog eens op het risico van een overdosering van vitamine-K<sub>1</sub>, wijzen. Anderzijds mag men niet vergeten, dat de juiste dosering van dit middel tijdens behandeling met langwerkende coumarinepreparaten niet moeilijker te leren valt, dan de juiste vermindering der coumarinedosis bij behandeling met kort werkende preparaten; een te snelle vermindering geeft immers de lichaams-eigen vitamine-K<sub>1</sub>, de overhand, kan dus worden vergeleken met een overdosering van vitamine-K<sub>1</sub>, met alle gevolgen van dien.

Ad 4. Het gebruik van een voor factor-VII goed gevoelige tromboplastine is om twee redenen noodzakelijk: men kan ermeest juist bij de behandeling met lang werkende coumarine-derivaten „uitschieters” vermijden (LOELIGER 1958); voorts wordt men erdoor ingelicht over de bloedingsneiging, veroorzaakt door een gebrek aan factor-VII. Protrombine-tijden, verkregen met de voor factor-VII weinig gevoelige „Thrombokinase Geigy” correleren nauw met het gehalte aan protrombine en waarschijnlijk ook met de activiteit van stuart-prower-factor, dit vooral indien het plasma een factor-VII-activiteit van minder dan 10 pct heeft. Dit betekent wel enig, echter beslist nog geen volkomen inzicht in de intravasale stolbaarheid.

Wanneer men bij de controle van coumarine-behandeling uitsluitend op protrombine-tijden moet afgaan, dient men bij gebruik van een der door ons vermelde, voor factor-VII gevoelige tromboplastinepreparaten de protrombine-activiteit gedurende de eerste 1-2 weken tussen (5) 10 en 15 pct, later tussen (15) 20 en 30 pct te houden. Bij patiënten met relatieve tegen-indicaties (bv. gedurende de postoperatieve fase) streve men ernaar, de protrombine-activiteit niet onder 15 pct te laten dalen.

Ad 5. De tekst van fig. 1 is inderdaad niet goed gezet. Hij moet luiden: ● en ○ de 4 factoren, die onder invloed van coumarine staan. ○ factoren, waarvan de één (factor-VII) alleen op het extravasale stollingsmechanisme, de ander (factor-IX) alleen op het intravasale stollingsproces invloed uitoefent.

De vermindering van factor-IX (christmas-factor) is wegens zijn lange halveringstijd in het begin van de behandeling met coumarine therapeutisch zeker niet van belang. Volgens KOLLER, OWREN en SOULIER (1957) heeft

deze vermindering op een later tijdstip van de behandeling echter wel een grote invloed bij de vermindering der intravasale stolbaarheid. Ook in de door de schrijvers aangehaalde publikatie van DUCKERT e.a. (1955) staat duidelijk vermeld, dat de activiteit van factor-IX pas 1-2 weken na het begin der behandeling met Marcoumar verminderd werd bevonden; de gestoorde vorming van tromboplastine in het bloed kon met factor-IX-arm serum op dit tijdstip niet worden genormaliseerd.

*Literatuur:* DUCKERT, F. P., P. FLÜCKIGER, M. MATTER en F. KOLLER (1955) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **90**, 17. — LARRIEU, M. J., F. KOLLER en P. A. OWREN (1958) *Thromb. Diath. haem.* **2**, 407. — LOELIGER, E. A. (1958) *Schweiz. med. Wschr.* **88**, 639. — QUICK, A. J. (1957) *Hemorrhagic Diseases*. Lea & Febiger, Philadelphia.

Amsterdam en Leiden, 22 januari 1959

H. K. KETTENBORG

E. A. LOELIGER

O. PLANTEN

### PARAPLEGIA SPASTICA HEREDITARIA

Dat de toenemende belangstelling voor de medische genetica in Nederland mede blijkt uit publikaties in dit *Tijdschrift*, is bijzonder verheugend. Dat in dergelijke artikelen dikwijls tevens naar voren komt, hoezeer het onderwijs in dit vak aan de universiteiten althans tot dusverre is tekortgeschoten, is minder verheugend.

Het artikel van BRUINS en SIMONS is een waardevolle bijdrage tot de kennis omtrent het vóórkomen van erfelijke paraplegia spastica in Nederland. Het is echter te betreuren, dat daar waar begrippen en termen uit de erfelijkheidsleer gehanteerd worden, dit met een haast blijmoedige zorgeloosheid geschiedt, die te kort doet aan het streven van genetica, een voor de anthropogenetica bruikbaar aantal begrippen te ontwikkelen. Het is toch niet fraai, te spreken van „recessieve kenmerken” die zich in „homozygote toestand” bevinden? Het is toch niet juist, te beweren, dat „de dubbele dosis van het recessieve gen een *allel* geeft dat in staat is te penetreren”? Het is toch fout, het bijeenkomen van twee gelijkwaardige genen (ontstaan van homozygotie) „koppeling” te noemen?

Naast „volle aanleg” blijkt men te kunnen spreken van „afgeronde partiële aanleg op grond van multiële allelie”. Hoewel de zin: „Ook bij heterozygote dominantie mag men toch ongeveer 50 pct verwachten” een wat ongebruikelijk jargon bevat („de heterozygote dominantie”), is de feitelijk daarin vervatte mededeling onjuist. Juist is, dat als gevolg van een huwelijk van iemand, homozygoot voor het normale allel, met een partner die evenveel kans heeft het normale als het abnormale allel in de geslachtscellen te bezitten, de kans, dat de helft van het aantal nakomelingen aangetast is, het grootst is. Dit houdt echter geenszins in, dat men een dergelijke verdeling ziek : gezond zal vinden. Een bepaalde gevonden verdeling behoeft een niet zó tijd-rovende statistische bewerking. Het gaat niet aan te „menen”, dat aan een bepaalde „verwachting” niet wordt voldaan.

Uiteraard zijn er voor de door BRUINS en SIMONS beschreven familie bezwaren tegen het aannemen van dominantie van het eventueel bij het ziektebeeld betrokken gen. De auteurs hebben deze bezwaren dan ook genoemd. Zij merken echter tevens op, dat een belangrijk bezwaar tegen dominantie (de verdeling ziek : gezond binnen groepjes van nakomelingen van bepaalde huwelijken) óók geldt, indien men „recessiviteit” aanneemt. Dit is juist. Een be-

zwaar tegen het aannemen van „recessiviteit” (in de zin van BRUINS en SIMONS) vormt echter bovendien het vóór-komen van „formes frustes” bij hen, die mogelijkwijze heterozygoot voor het ziekmakende gen zouden zijn.

Is het in dergelijke gevallen niet aan te bevelen, de oplossing te zoeken in de richting van incomplete penetrantie, zoals zó dikwijls voorkomt bij heterozygoten? De vaak zo nutteloze strijd om „dominant” of „recessief” zou dan wellicht ook hier niet behoeven te worden gestreden.

*Literatuur:* BRUINS, J. W. en C. H. SIMONS (1958) *Ned. T. Geneesk.* 102, 2210.

Utrecht, 12 november 1958

J. HUIZINGA

Het ingezonden stuk van HUIZINGA (1959) werkt hier en daar verhelderend, soms verwarrend. Hem en allen die belangstelling voor de genetica hebben, kan ik de pas verschenen tweede druk van het woordenboek van RIEGER-MICHAELIS (1958) aanbevelen. Een juiste begripsvorming is voor de wetenschap zeer belangrijk, zonder deze is een gesprek niet mogelijk. Dit geldt vooral voor een jonge wetenschap als de genetica, die eigenlijk pas in de tweede helft van de vorige eeuw een natuurwetenschappelijk karakter heeft gekregen. De biogenetici (gemakshalve zo genoemd in tegenstelling tot de anthropogenetici) zijn ons in deze begripsvorming voorgegaan.

HUIZINGA meent, dat het niet fraai is, te spreken van „recessieve kenmerken” die zich in „homozygote toestand” bevinden. Letterlijk staat er echter: „Recessieve kenmerken worden in het fenoom zichtbaar in een homozygote toestand”, waaraan ik had kunnen toevoegen „van het gen”. Ik dacht echter, dat de bedoeling zonder deze aanvulling duidelijk was.

De termen „gen” en „allel” (beide woorden zijn van JOHANNSEN 1909) geven nogal eens moeilijkheden; ik heb de indruk, dat deze begrippen meermalen door elkander gebruikt worden, zodat er verwarring ontstaat. De invoering van het op goede gegevens gebaseerde begrip „multipel allelie” of „polyallelie” vergroot deze verwarring. Het woord „gen” duidt een stoffelijke basiseenheid aan, die aanwezig is op een bepaalde locus van het chromosoom en geladen is met een zekere potentie. Door het baanbrekende werk van MORGAN en MULLER weten wij iets van deze lokalisatie af. De term „allel” kan men niet gebruiken zonder de genwerking direct te betrekken op het fenotype en zijn differentiaties. Daarom moet men altijd aan de diploïde somatische cel denken, als het allelbegrip naar voren komt. Het is niet los van de kruising te denken; in de haploïde cel (gameet) spreekt men van een gen, ook al heeft hij geen partner in een homolog chromosoom. De allelen zou men dus onderdelen van het gen kunnen noemen, die op homologe chromosomen op homologe plaatsen (loci) zijn gelokaliseerd. STERN (1950) noemt een allel „a specific variety of the gene”. Een dubbele dosis van het recessieve gen geeft dus inderdaad een homo-allelie (beter dan allel), waardoor het kenmerk in het fenoom zichtbaar wordt.

Het woord „genoom” (de term is van WINKLER, die het in 1920 als een appendix aan het genotype van JOHANNSEN heeft gehangen) is de totaliteit van de genetische constitutie. Door de „allelenbasis”, de startplaats van waaruit prikkels uitgaan, worden bepaalde kettingreacties geïnduceerd. Aangezien naast het woord „gen” ook de term „phaen” is ingevoerd, zou men naast genoom ook van phaenoom of fenoom kunnen spreken.

Het is jammer, dat HUIZINGA zijn kritiek niet overal steunt door een nadere motivering. Ik geef echter gaarne toe, dat het niet juist is, het bijeenkomen van twee gelijkwaardige

genen „koppeling” te noemen en dan tevens van „homozygotie” te spreken. Ik heb hier te veel aan het woord „koppel” of „span” gedacht en ben van de geijkte terminologie afgeweken. De homozygotie (homoallelie) veronderstelt een transversale actie in de homologe chromosomen. Een koppeling duidt op een bepaalde gen-groepering in hetzelfde chromosoom.

Tenslotte de 50 pct. Zonder nadere verklaring is het niet duidelijk, waarom HUIZINGA de verdeling van het pathologische en normale allel wil beperken tot de geslachtscellen. Waarom zouden wij, gaande in het voetspoor van MENDEL, ook bij de mens niet mogen *verwachten*, dat deze verdeling ook in het fenoom zichtbaar wordt? De verdeling heeft zich zelfs in eerste instantie, bij de erwten van MENDEL getoond in de zichtbare kenmerken. Hoe is men anders gekomen aan het principe van bv. dominantie en recessie? Na MENDEL mogen wij in de biologie een zekere verwachting koesteren. In ons artikel hebben wij het woord „ongeveer” ingelast om daarmee aan te duiden, dat de penetrantie niet altijd volledig is. Er komen bij de mens vele grensgevallen voor, waarin men kan blijven twisten, of iets onregelmatig dominant overerft of recessief. Dat vooral de mens in vele gevallen niet aan de verwachting beantwoordt, komt niet, doordat hij een „complexe bastaard” is of meer dan de lagere organismen aan wijzigende exogene invloeden onderhevig is. Ook het gemis van de geprovoceerde kruisingen is niet de grootste leemte in de menselijke genetica. Maar de onbeantwoorde verwachtingen vinden hun oorzaak in het feit, dat de mens zich niet of onvoldoende genetisch openbaart. Wij missen bij ons onderzoek het ouderpaar met 200 kinderen. Met de zg. probandenmethode vangen wij dit gebrek op, door als uitgangsmateriaal 50 ouderparen te nemen die samen 200 kinderen hebben. Deze ouderparen hebben een fenotypisch kenmerk gemeen waarvan wij vermoeden, dat het genetisch dezelfde startbasis heeft en op dezelfde locus van het chromosoom is gelegen. Het gevaar is echter niet denkbeeldig, dat men heterogeen materiaal gebruikt. Daarom biedt de antropologie met haar morfologische stigmata voorlopig meer steun dan de psychologie en psychopathologie, aan welke takken van wetenschap de „radicalen” ontbreken. Hoe meer deze laatste echter weer aan stoffelijke kenmerken gekoppeld zijn, des te duidelijker wordt de erfelijke overdracht (ziekte van Huntington). Ook in de anthropogenetica kunnen wij deze radicalen niet ontberen.

Bij een gezinsgrootte van 200 kinderen zou in vele gevallen HUIZINGA's aanbeveling van de incomplete penetrantie waarschijnlijk achterwege kunnen blijven. Ook zou het onderscheid tussen dominant en recessief dan duidelijker worden. Men behoeft echter in de geneeskunde gelukkig niet te wachten met diagnose, therapie en prognose, totdat de laatste genetische moeilijkheid is opgelost. Het stellen van een erfelijkheidsprognose is een empirische bezigheid die o.a. steunt op de frequentie van een bepaald kenmerk in de populatie.

*Literatuur:* RIEGER, R. en A. MICHAELIS (1958) *Genetisches und cytogenetisches Wörterbuch*. 2e druk. Springer-Verlag, Berlijn, enz. — STERN, C. (1950) *Principles of human genetica*. Freeman and Company, San Francisco (Californië).

Deventer, 22 december 1958

J. W. BRUINS

#### DE PROGNOSE VAN OOGVERSCHIJSSELEN BIJ HYPERTHYREÏDIE

De mooie operationele resultaten van collega BOEREMA (1958) bij patiënten met exophthalmus, kunnen o.i. ten onrechte de mening doen postvatten, dat chirurgische therapie voor