

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 voorgedaan.

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 homoloog 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 heteroögen 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

de oogverschijnselen bij de ziekte van Graves veelvuldig is geïndiceerd. Sinds een aantal jaren hebben wij een systematisch onderzoek ingesteld naar het beloop van de oogverschijnselen bij deze ziekte. De ervaring, daarbij opgedaan, is voor ons aanleiding tot het maken van enkele opmerkingen:

1. Dat „maligne exophthalmus” zeer zeldzaam is, kunnen wij geheel onderschrijven. Bij de vele honderden vaak gecompliceerde vormen van hyperthyreoïdie die wij zagen, werd dit ziektebeeld door ons slechts 3 maal waargenomen. De zeldzaamheid ervan wordt bepaald door de voorwaarde, dat de uitdrukking „maligne” exophthalmus wordt gereserveerd voor hetgeen BOEREMA een „verschrikkelijke toestand” noemt, het dreigende verlies van de visus.

Naar onze mening kan het daarom verwarrend werken, dat de exophthalmus van de tweede en derde patiënt (geopereerd volgens Dollinger) op één lijn worden gesteld met die van patiënt A, en „extreme exophthalmus na strumectomie” worden genoemd, hoewel daarmee geen overeenkomst is.

2. De term „maligne exophthalmus” is naar onze mening slechts aanvaardbaar, indien de oogaandoening van de ziekte van Graves desastreuze gevolgen heeft. Wij geven er de voorkeur aan, voor alle andere vormen van oogverschijnselen bij de ziekte van Graves te spreken van oftalmopathie. De ernstige vorm (de hyperoftalmopathie) behoeft niet gekoppeld te zijn aan de operatie en (of) een lage stofwisseling of een bepaalde functionele toestand van de schildklier. Ter illustratie van dit laatste punt volgen enkele voorbeelden:

Patiënt A, oud 46 jaar (ernstige oogverschijnselen bij euthyreoidie), werd aanvankelijk elders geobserveerd. Hij klaagde in 1946 over nervositas, zonder dat er duidelijke hyperthyreoïdie bestond. De subjectieve klachten verdwenen, maar er ontstond een toenemende exophthalmus met chemosis, lidzwellen en beperking van de oogspierbewegingen. Bovendien ontwikkelde er zich een groot ulcus corneae, dat zich echter gereinigd heeft. Een tarsorrafie hield niet. In 1947 werd patiënt op onze afdeling gezien: het basale metabolisme was normaal (0 pct). Het TSH-gehalte in het serum was niet verhoogd. Patiënt is sindsdien geobserveerd en er heeft zich geen thyreotoxicose ontwikkeld. Gedurende twee jaar werd hij behandeld met thyreoid, de oogverschijnselen zijn geleidelijk verbeterd. De proptosis, uitgedrukt volgens Hertel, bedroeg  $27\frac{1}{2}$ –28 mm in 1952 en 23–22 mm in 1958.

Patiënt B, oud 51 jaar, had ernstige oogverschijnselen, voorafgaande aan een thyreotoxicose. In de loop van één jaar (1956/1957) ontwikkelden zich bij hem ernstige oogverschijnselen met links subacuut glaucoom en een centraal ulcus corneae. Nadien (midden 1957) zagen wij patiënt voor de eerste maal. Het basale metabolisme bedroeg + 20 pct. Het PBI-gehalte in het serum was bij herhaling normaal, alsook het perifere verbruik van thyroxine. Er waren geen aanknopingspunten voor strumitis. Het TSH-gehalte in het serum was niet verhoogd. De hertelwaarden bedroegen 27 en 26 mm. Pas in 1958 (één jaar later) ontwikkelde zich het beeld van een thyreotoxicose waarvoor patiënt toen werd behandeld met anti-thyreotica.

Patiënt C, oud 46 jaar (ernstige postoperatieve oogverschijnselen bij euthyreoidie), zagen wij voor het eerst één jaar nadat bij hem subtotaal strumectomie was verricht wegens hyperthyreoïdie. Patiënt was euthyreotisch (PBI: 5,6 pct), het TSH-gehalte (tweemaal bepaald) was niet verhoogd. Er waren ernstige oogverschijnselen: VOD 0,8, VOS  $1/\infty$ . Proptosis 30–33 mm. Gedurende onze observatie

verergerden de oogverschijnselen, nl. de congestie en proptosis, tot  $31\frac{3}{32}$ – $36\frac{3}{37}$  mm.

3. Het is onze ervaring, dat de oogverschijnselen, ook wanneer ze ernstig zijn, niet „maligne” behoeven te worden en verbeteren door een adequate therapie van de gestoorde schildklierfunctie, ongeacht in welke richting deze afwijkt. Ter illustratie vermelden wij een drietal gevallen:

Patiënt D, oud 25 jaar, had in 1954 thyreotoxicose. Hertelwaarden: 28–29 mm. Er bestond een sterke lidretractie en er waren congestieve oogverschijnselen. Patiënt werd behandeld met propylthiouracil en onderging (midden 1954) subtotaal strumectomie. Het postoperatieve beloop was ongestoord en de oogverschijnselen zijn sterk verbeterd. In 1958 waren er in het geheel geen congestieve oogverschijnselen, retractie van de oogleden bestond nog in zeer lichte mate, de hertelwaarden bedroegen aan beide ogen  $22\frac{1}{2}$  mm.

Patiënt E, oud 53 jaar (strumitis van Hasimoto), deelde bij de eerste observatie (november 1956) mede, dat zij sedert drie maanden last van de ogen had en een gevoel van druk in de hals. Objectief bestonden er vrij sterke congestieve oogverschijnselen, een beiderzijds zeer duidelijk palpabele glandula lacrimalis, en retractie der oogleden. De hertelwaarden bedroegen 26 mm aan beide ogen. Klinisch was patiënt euthyreotisch. Na ruim twee maanden ontwikkelde er zich hypothyreoïdie. De biochemische gegevens leverden steun voor de diagnose strumitis. Patiënt werd met Thyronon behandeld, waarna in de loop van  $1\frac{1}{2}$  jaar tijd het oogbeeld aanzienlijk verbeterde. Er is nog slechts een zeer geringe retractie van de onderoogleden; de proptosis, die aanvankelijk nog toenam tot  $28$ – $27\frac{1}{2}$ , bedroeg bij laatste observatie (midden 1958)  $24\frac{1}{2}$ – $23\frac{1}{2}$  mm.

Het is tot nu toe onmogelijk geweest, het resultaat van de verschillende vormen van therapie (o.a. medicamenteuze, radiologische en chirurgische) voor de oogverschijnselen te beoordelen, omdat het spontane beloop van de oftalmopathie bij schildklierfunctiestoornissen nog onvoldoende bekend is. Naar onze mening geeft tarsorrafie in vele gevallen een mogelijkheid om de gevaarlijke periode te overbruggen. Bovendien schept het de gelegenheid om het beloop van het oogproces te observeren.

4. Extreme proptosis is naar onze mening geen conditio sine qua non voor het ontstaan van keratitis e lagophthalmo. De gegevens van de volgende patiënt zijn een illustratie, dat lidretractie en zeldzame lidslag een ulcus corneae kunnen veroorzaken.

Patiënt F, oud 54 jaar, was gedurende  $1\frac{1}{2}$  jaar (1955/1956) voor thyreotoxicose behandeld door de huisarts. Zij had lichte proptosis. Hertelwaarden aanvankelijk 19–16, later 20–19 mm. Desondanks had patiënt in deze periode tweemaal een ulcus corneae.

Bij een aantal patiënten, die één keer of meermalen een ulcus corneae hadden gehad, werd laterale tarsorrafie verricht. Gedurende  $1\frac{1}{2}$ –2 jaar na deze ingreep konden wij deze patiënten observeren; wij zagen bij hen geen verschijnselen van cornea-exsiccatie meer. Indien het oogbeeld voornameel wordt gekarakteriseerd door congestieve symptomen, is tarsorrafie veelal zeer moeilijk door brosheid der weefsels. Wij kunnen nu nog niet beoordelen, of de spontane genezing, die doorgaans in de loop van 3–4 jaar intreedt, hierdoor wordt vertraagd of belemmerd.

5. Helaas kunnen wij het niet eens zijn met de eenvoudige voorstelling van het mechanisme van ontstaan van de hyperoftalmopathie, zoals deze door BOEREMA werd weergegeven. Er bestaat naar onze mening en die van vele andere onderzoekers (o.a. PURVES en ADAMS 1957) geen verband tussen de TSH-spiegel van het serum en de oogverschijnselen

(QUERIDO en LAMEYER 1956).

*Literatuur:* BOEREMA, I. (1958) *Ned. T. Geneesk.* **102**, 2138.  
— PURVES, H. D. en D. D. ADAMS (1957) *Metabolism* **6**, 26. —  
QUERIDO, A. en L. D. F. LAMEYER (1956) *Proc. roy. Soc. Med.*  
**49**, 209.

Leiden, december 1958

A. QUERIDO,  
S. M. LUCARDIE

Het ingezonden stuk van de collegae QUERIDO en LUCARDIE raakt slechts gedeeltelijk de inhoud van mijn betoog, dat handelt over chirurgische therapie bij patiënten, bij wie naar het gemeenschappelijk oordeel van internist en chirurg, voortgezette conservatieve therapie de ontsierende extreme exophthalmus niet deed afnemen, die eventueel ook ernstig gevaar voor de ogen zou opleveren. Op enkele punten wil ik nader ingaan.

Over de betekenis van de term „maligne exophthalmus” zijn wij het blijkbaar eens. De door de schrijvers gepropageerde term „oftalmopathie” (= „ooglijden”) acht ik onaanvaardbaar door zijn vaagheid en nietszeggendheid, terwijl hij in de gevallen van exophthalmus waarbij het oog zelf normaal is gebleven, beslist onjuist is. Over het monsterlijke woord „hyperoftalmopathie” zullen wij maar zwijgen.

Ernstige bezwaren heb ik tegen de wijze waarop de schrijvers enkele ziektegeschiedenissen weergeven, en vooral tegen de wellicht daaruit door de lezer te trekken conclusies. De patiënten *A*, *B* en *C* zijn in het geheel niet ter zake doende. Willen de schrijvers de etiologie en de patho-fysiologie van exophthalmus bespreken, dan zou dit beter op zijn plaats zijn in een afzonderlijk artikel, en niet in een ingezonden stuk.

De bezwaren tegen patiënten *D* en *E* zijn van andere aard. Ik meen, dat iedere internist, die grote groepen schildklierpatiënten behandelt, wel over dergelijke ervaringen en ziektegeschiedenissen beschikt; het er uitlichten van twee dergelijke gevallen kan ten onrechte de indruk wekken, of de interne therapie te allen tijde doeltreffend is. Juist waar deze faalt, kan chirurgische therapie van belang zijn voor het behandelen van de ogen. De chirurgische behandeling komt pas na een interne behandeling, en wel als ultimum refugium.

Tenslotte het verband tussen thyreotroop hormoon en exophthalmus. Inderdaad is door verschillende onderzoekers, waarschijnlijk het eerst door DOBYNS in 1953, erop gewezen, dat er geen parallellisme bestaat tussen de hoeveelheid thyreotroop hormoon en exophthalmus-verwekkend effect. Deze feiten zijn door verschillende onderzoekers later nagegaan (o.a. QUERIDO en LANOGEN 1956). Gezien de omstandigheid, dat dit onderzoek nog geheel in het experimentele stadium verkeert en dat de inzichten over het aantal hormonen in de hypofysevoorkwab reeds zo vaak zijn veranderd, heb ik mij als chirurg buiten deze discussie gehouden, maar ik wil mijn woorden wel amenderen door achter „thyreotroop hormoon” toe te voegen: „of een afzonderlijk, exophthalmus-verwekkend hormoon”. Het vooralsnog onbegrijpelijke van deze hormonale werking op de ontwikkeling van exophthalmus wordt bv. gedemonstreerd door het niet eens zeldzame ontstaan van enkelzijdige extreme exophthalmus.

Het duistere in deze rol der hormonen was de reden van mijn zwijgen in mijn opstel; daarentegen werd het juist de reden van de vele woorden van collega QUERIDO. Het nuttige effect voor de lezer lijkt mij hetzelfde.

Amsterdam, 26 januari 1959

I. BOEREMA

## MALIGNE SYNOVIOOM

Naar aanleiding van het artikel van KASTELEIN en VAN UNNIK (1958) de volgende reactie. Enige maanden geleden had ik een jongen van elf jaar onder behandeling. Een „zwelling” ter grootte van een pruim op de zool van de linker voet hinderde hem. Na proefexcisie stelde de patholoog-anatoom de diagnose maligne synovioom. Bij het nagaan van de Engelse en Amerikaanse literatuur over deze aandoening trof het mij, dat door de meeste schrijvers amputatie werd aanbevolen, in tegenstelling tot KASTELEIN en VAN UNNIK, die liever ruime excisie doen, gevolgd door nabestraling.

Bij onze patiënt werd een lage onderbeensamputatie verricht. Zeer tot onze verbazing bleek het gezwell in het resectiepreparaat vrij sterk infiltratief gegroeid te zijn. Achteraf gezien zou ruime excisie bijna zeker door lokaal recidief zijn gevolgd.

Ik vrees, dat het kwaadaardige karakter van het gezwel en de neiging tot vroege metastasering de chirurg wel zal dwingen, indien mogelijk, tot amputatie over te gaan.

*Literatuur:* KASTELEIN, A. en J. A. M. VAN UNNIK (1958) *Ned. T. Geneesk.* **102**, 2263. — (1947) *J. Bone Jt. Surg.* **29**, 259.

Washington, 27 december 1958

M. OORT

In antwoord op de opmerkingen van collega OORT verwijzen wij naar de conclusie aan het slot van ons artikel. Ter aanvulling kunnen wij nog mededelen, dat patiënte *E*, die in tweede instantie was geopereerd, overleden is met longmetastasen, terwijl zij ook recidief in de amputatiestomp had. Al onze met amputatie behandelde patiënten zijn dus gestorven. Daar ook in de literatuur de prognose na amputatie uiterst somber blijkt te zijn, menen wij, dat deze mutilatie niet in eerste instantie gewettigd is, indien de lokalisatie en uitbreiding van het gezwel zodanig is, dat er technisch een ruime excisie kan plaatsvinden. Deze opvatting wordt ook verdedigd door vooraanstaande Amerikaanse auteurs, zoals PACK (1950) en LICHTENSTEIN (1955). In vele gevallen ontbreekt de mogelijkheid van lokale excisie, zoals bij de patiënt van OORT; amputatie zal dan moeten worden overwogen, indien metastasering niet is aangetoond.

De resectievlakken van het operatiepreparaat dienen histologisch onderzocht te worden om de radicaliteit van de operatie vast te stellen. Wij bestrijden de mening van OORT, dat de neiging tot vroege metastasering een dwingende reden voor amputatie zou zijn. Integendeel, een dergelijke omstandigheid dwingt de behandelende arts tot grotere terughoudendheid ten aanzien van verminkingen die de prognose niet of nauwelijks verbeteren, doch een niet te onderschatten psychische belasting voor de patiënt betekenen.

*Literatuur:* LICHTENSTEIN, L. (1955) *Cancer* **8**, 816. —  
PACK, G. T. en S. H. ARIEL (1950) *Surgery* **28**, 1047.

Rotterdam, 21 januari 1959

A. KASTELEIN  
J. A. M. VAN UNNIKSYMPTOOMARME LONGINFILTRATEN<sup>1</sup>

In zijn artikel beschrijft DIJKSTRA (1958) vijf patiënten met symptoomarme longinfiltraten van onbekende etiologie. Twee werden wegens vermoeden van maligniteit geopereerd, maar de oorzaak van de infiltraten werd niet gevonden. Bij de drie andere (van wie twee aan astma leden) verdwenen de infiltraten vanzelf en werden als oorzaak bronchospasmus of „bronchospastische factoren” aangenomen. Door de vorming van een zeer taai slijm zouden de bronchi verstopt geraken, waardoor atelectase en pneumonitis zou ontstaan. Vooral in de beide gevallen die bij astmatici voorkwamen, is deze verklaring zeer aannemelijk.