

## INGEZONDEN

## EUGENETISCH ADVIES OMTRENT MONGOLISME

Of het antwoord op vraag No. 30 (1964) geheel recht doet aan de vraag en aan de situatie waarin mevrouw *P* verkeert, lijkt mij voor discussie vatbaar.

Het syndroom van Down wordt klinisch manifest als in een bepaald percentage lichaamscellen de genetische massa van chromosoom 21 (of althans een belangrijk deel daarvan) in drievoud aanwezig is. „Mongolisme is hoofdzakelijk te wijten aan . . .” suggereert ten onrechte het bestaan van een andere of van een bijkomende oorzaak.

De volledigheid van het beeld en de ernst der afwijkingen zijn tot op zekere hoogte evenredig aan het percentage lichaamscellen met deze afwijking. Indien niet alle lichaamscellen deze chromosoomafwijking hebben, spreekt men van een mozaïek.

Bij de trisomie-21 is het chromosoom 21 als zodanig in drievoud aanwezig in de lichaamscellen. Bij het translokatie-mongolisme zijn er twee normale chromosomen 21, terwijl een derde chromosoom 21 gehecht aan een ander chromosoom de cel binnengekomen is.

In het antwoord wordt ten onrechte gesteld, dat het drievoudig voorkomen bij translokatie niet in alle gevallen tot mongolisme leidt. Waarschijnlijk werd bedoeld, dat er ook personen zijn die als dragers aangemerkt moeten worden, omdat zij het potentieel gevaarlijke translokatie-chromosoom hebben (bv. 15/21) maar daarnaast slechts één chromosoom 21, dus in totaal twee, waardoor deze personen zelf niet mongoloïd zijn.

Dat een mongoloïde moeder zowel eicellen maakt met één chromosoom 21 als met twee, was voorspelbaar, en is een logisch gevolg van het feit dat het oneven aantal van drie (driemaal chromosoom 21) bij de reductiedeling wordt verdeeld in cellen met één en cellen met twee chromosomen 21. De cellen met één chromosoom 21 geven bij een bevruchting met een normale (één chromosoom 21 bevattende) spermaceel een normaal kind en geen mongoloïd, zoals uit het antwoord geconcludeerd zou kunnen worden.

Als algemene regel kan men stellen, dat mongoloïde kinderen geboren uit moeders van omstreeks 40 jaar of ouder door non-disjunctie een trisomie-21 hebben, terwijl het translokatie-mongolisme meestal bij kinderen van jongere moeders ontstaat. Hoewel er de novo translokaties zijn beschreven (translokatiemongolisme waarbij de ouders een normaal chromosomenpatroon hebben), kan men weer als algemene regel stellen, dat het translokatie-mongolisme familiaal voorkomt, door het dóorgeven van het translokatie-chromosoom. In een gezin waarvan één der ouders drager is van het translokatie-chromosoom, is de kansverdeling bij vier zwangerschappen als volgt: één abortus (doordat er slechts één chromosoom 21 aanwezig is, niet levensvatbaar), één drager van de translokatie (klinisch geen afwijkingen, maar een potentieel gevaar voor de nakomelingen), één mongoloïd kind en één normaal kind (geen drager).

Het is niet onmogelijk, dat ook de geneigdheid tot non-disjunctie bij oudere moeders een erfelijk bepaalde eigenschap is, maar deze treedt dan toch vrij zeker niet aan den dag zolang de moeder jong is, en dus kan deze mogelijkheid bij het geven van een eugenetisch advies aan een jonge moeder buiten beschouwing blijven. (Kortheidshalve bespreek ik ook het mozaïek-mongolisme niet verder).

Geheel afgezien van het feit dat hier van bloedverwante huwelijken sprake is, doet zich bij mevrouw *P* het feit voor, dat zowel in de familie van haar man als in haar familie zich een geval van mongolisme heeft voorgedaan, en — naar ik aanneem — bij een jonge moeder. De kans is dus aanwezig,

dat dit een translokatie-mongolisme is, en de mogelijkheid bestaat, dat dit translokatie-chromosoom in één of in beide families voorkomt, zodat er ook een kans is dat mevrouw *P* of haar echtgenoot drager is van dit translokatie-chromosoom, in welk geval de kans op een mongoloïd kind 1 op 4 is; en dat is dan een kans die zeker 100 maal zo groot is als de gemiddelde.

Alleen een chromosoom-onderzoek van de ouders (de heer en mevrouw *P*) kan met vrijwel volledige zekerheid deze grote kans uitsluiten. Als onzekere factor blijft dan nog de neiging tot non-disjunctie. Er zijn aanwijzingen, dat juist consanguiniteit deze neiging versterkt, ook bij jongere moeders.

Een vollediger opnemen van de familie-anamnese zou ook reeds belangrijke aanwijzingen kunnen geven in de ene of in de andere richting. Met name zou men beter geïnformeerd willen zijn omtrent het voorkomen van andere mongoloïde kinderen; van abortus, tweelingenleukemie en van anderzins afwijkende kinderen.

In de praktijk zal men dan het probleem ook nog wat ruimer opnemen, en de kans op andere afwijkingen in het antwoord betrekken.

*Literatuur:* Vraag No. 30 (1964) *Ned. T. Geneesk.* 108, 1139.

Groningen, 6 juni 1964

F. J. VAN ROOTSELAAR

Met het antwoord op Vraag no. 30 (1964) kan ik het niet eens zijn.

Gegeven is een echtpaar, van wie de grootouders van de man volle neef en nicht zijn en de grootouders van de vrouw eveneens. Bovendien bestaat er een verre bloedverwantschap tussen man en vrouw. Als tweede gegeven wordt vermeld, dat een zuster van de man van het echtpaar als eerste baby een kindje lijdende aan mongoloïde idiotie heeft. Er wordt gevraagd of het echtpaar, dat reeds één gezond kindje heeft, een verhoogde kans heeft om bij een eventuele volgende zwangerschap een kind met mongoloïde idiotie te krijgen.

Ik ben het met de beantwoorder eens, dat de bloedverwantschap die bestaat tussen de partners in diverse huwelijken in deze familie, geen reden is om te veronderstellen, dat dit echtpaar meer kans dan ieder willekeurig echtpaar heeft om een mongoloïd kind te krijgen. Het feit, dat een zuster van de man van het echtpaar als eerste baby een kindje lijdende aan mongoloïde idiotie heeft gebaard, maakt echter, dat wij m.i. dit echtpaar niet mogen geruststellen, zonder dat er uitvoerig chromosomenonderzoek is gedaan. Mijn overwegingen hierbij zijn de volgende:

Een zuster van de man van het echtpaar heeft als eerste baby een kindje lijdende aan mongoloïde idiotie gebaard. Helaas wordt niet vermeld, hoe oud deze vrouw was, toen dit kind werd geboren. Uit het feit, dat het haar eerste baby was, meen ik echter te mogen afleiden, dat het een betrekkelijk jonge vrouw geweest is. De volgende feiten zijn dan van belang.

Indien een vrouw op jeugdige leeftijd een kind met mongoloïde idiotie baart, is het waarschijnlijk, dat zowel dit kind als een van de beide ouders een translokatie-chromosoom bezit. Indien het kind van de zuster van de man van het echtpaar waarvoor advies werd gevraagd, een zg. translokatie mongoloïd is, bestaat er 50 pct kans dat de moeder van dit mongoloïde kind een translokatie-chromosoom bezit. De kans dat haar broer hetzelfde translokatie-chromosoom bezit, is 50 pct van 50 pct = 25 pct. Wij behoeven ons in dit geval echter niet tevreden te stellen met bespiegelingen, aangezien het d.m.v. chromosomenonderzoek thans mo-

gelijk is, uit te maken of het mongolisme op de aanwezigheid van een translokatie-chromosoom berust en zo ja, welke leden van de familie nog meer een translokatie-chromosoom bezitten.

Het is m.i. van belang, vast te stellen of de man van het echtpaar waarvoor advies wordt gevraagd een translokatie-chromosoom bezit en zo ja, of het translokatie-chromosoom een chromosoom 13-15/21 of 22/21 is (dat het chromosoom een translokatie-chromosoom 21/21 of isochromosoom 21 zou zijn, is uit te sluiten op grond van het feit, dat het echtpaar een normaal kind heeft). Indien de man een translokatie-chromosoom 22/21 bezit, is de kans, dat aan het einde van iedere volgende zwangerschap een kind met mongoloïde idiotie zal worden geboren telkens opnieuw 33 pct. Is het translokatie-chromosoom een chromosoom 13-15/21, dan is deze kans waarschijnlijk wat kleiner.

Samenvattend meen ik, dat het onjuist is, dit echtpaar zonder meer gerust te stellen. M.i. is chromosomenonderzoek noodzakelijk van het in deze familie aanwezige mongoloïde kind, van zijn beide ouders en van de man van het echtpaar dat advies vraagt. Op grond van de hierbij gevonden gegevens kan dan de kans, dat bij een volgende zwangerschap een mongoloïd kind wordt geboren, enigszins geschat worden. Bij dit soort problemen hebben de ouders er m.i. recht op, dat zij een voor hen begrijpelijke, maar wetenschappelijk goed gefundeerde uiteenzetting krijgen over de goede en kwade kansen die zij bij een eventuele volgende zwangerschap lopen. M.i. moeten de betrokkenen dan zelf naar aanleiding van deze gegevens beslissen of zij een volgende zwangerschap verantwoord achten en of zij het daaraan verbonden risico willen lopen.

Een uitvoerig overzicht met zeer uitvoerige literatuur-opgave van deze zijde van het probleem van het mongolisme kan men vinden in een artikel van PAUL E. POLANI, getiteld „Cytogenetics of Down's Syndrome”.

*Literatuur:* Vraag No. 30 (1964) *Ned. T. Geneesk.* 108, 1139.  
— POLANI, P. E. (1963) *Pediatr. Clin. N. Amer.* 10, 423.

Middelburg, 17 juni 1964 M. J. VAN DE VOOREN

De collega's VAN ROOTSELAAR en VAN DE VOOREN hebben met hun kritiek op een gewichtig punt gelijk. De eerste en de laatste zin van het eerste antwoord zijn te stellig geformuleerd in zoverre, dat geen rekening gehouden werd met de uiterst snelle technische vorderingen der cytogenetica. Het te positief gestelde antwoord werd ingegeven en wellicht te haastig opgeschreven doordat in de vraag sterk de nadruk op het aantal bloedverwante huwelijken bij het wederzijdse voorgeslacht van het mongoloïde en van het gezonde kind werd gelegd, alsof hierdoor de kansen op de geboorte van verdere mongoloïden zouden zijn verhoogd! Bij een translokatie zijn hiervoor geen gronden aanwezig, en er lijken nog geen onweersprekelijke aanwijzingen te bestaan, dat consanguiniteit — naar collega VAN ROOTSELAARS' mening — de neiging tot non-disjunctie bij oudere én jongere moeders versterkt. De vraag leed, wat de gegevens over de familieleden betreft, zozeer aan een tekort aan belangrijke informatie, zelfs omtrent de leeftijd van de moeder van het mongoloïde kind, dat wij alvorens te antwoorden, hadden moeten aandringen op nadere gegevens.

De reacties van beide collega's wekken de indruk, dat er in Nederland een voldoende aantal gemakkelijk bereikbare laboratoria aanwezig is met deskundigen, die volkomen uitsluitel kunnen geven omtrent de verhoogde kansen op het syndroom van Down bij eventuele verdere kinderen van familieleden.

Collega VAN ROOTSELAAR begint met te wijzen op

mozaïeken — bij geslachtschromosomen zeer bekend — zonder daarbij te vermelden dat deze, ook bij autosomen, op verschillende tijdstippen bij de mitotische celdelingen van de zich ontwikkelende vrucht kunnen ontstaan en hij „bespreekt korthedshalve niet verder” welke consequenties daaruit kunnen voortvloeien. Men bedenke, dat op een zeer vroeg tijdstip een onregelmatigheid van de celdeling merkwaaardigerwijze in staat is éeneïge tweelingen, zelfs ten opzichte van het geslacht, discordant te maken (TURPIN e.a. 1961) en dat zulks ook met het down-syndroom bij hen het geval kan zijn (DE WOLFF e.a. 1961). Dit bewijst dat een onregelmatige mitotische celdeling reeds in het begin van de blastogenese ontstaan kan. In hetzelfde jaar vonden LEJEUNE e.a. een dergelijk paar.

TURPINS geval had betrekking op een 17-jarig paar, waarvan de normale jongen 44 normale autosomen + XY bezat en het meisje aan het turner-syndroom leed, eveneens met 44 normale autosomen, maar nu met XO. De tweelingen stemden volgens de polysymptomatische methode geheel overeen en verdroegen uitnemend een reciproke huidtransplantatie, waardoor een kunstmatig mozaïekweefsel ontstond. In 1963 beschreven EDWARDS e.a. eveneens een dergelijk stel tweelingen (zie LEJEUNE 1964). Bij DE WOLFFS paar ging het om 4-jarige éeneïge tweelingjongens, waarvan de een, als mongoloïd, een typische trisomie van chromosoom No. 21 vertoonde en de ander in alle onderzochte kenmerken en ook cytogenetisch normaal was. Op grond van dit geval bestaat er geen principieel bezwaar meer om aan te nemen, dat ook de voor het down-syndroom discordante Afrikaanse negerkinderen, door VAN BEUKERING en VERVOORN in 1956 beschreven, éeneïg waren, zoals uit de septum-diagnose van de nageboorte was gebleken. Cytologisch onderzoek werd toen niet gedaan, omdat de trisomie nog niet ontdekt was. De tweelingen van LEJEUNE e.a. waren monochoriatisch.

Theoretisch en waarschijnlijk ook praktisch kunnen mozaïeken in alle ontwikkelingsfasen tot stand komen. De gevolgen voor de verschillende weefsels zijn afhankelijk van het stadium en de lokalisatie van de abnormale mitose en van de daarvan afstammende celpopulatie en weefsels. Het aantal abnormale cellen is geringer in latere en omvangrijker in vroegere stadia. Vroeg ontstane translokaties of non-disjuncties kunnen zich ook over de diploïede generatieve cellen uitbreiden, maar zullen daarbij des te meer normale geslachtscellen naast zich aantreffen, naarmate de ontwikkeling van het individu verder was gevorderd.

De door de beide inzenders berekende kanscijfers voor kinderen, wanneer een der ouders een chromosoom  $13/21$  bezit — of het 13, 14 of 15 is, was niet uit te maken — slaan op een volledige translokatie van No. 21, behorende tot de zogenaamde groep G (kleine acrocentrische chromosomen 21 en 22 met een satelliet), naar No. 15, behorende tot groep D (grotere acrocentrische chromosomen 13-15 met een satelliet). Het te verwachten nakroost is conform de bekende schema's.

Deze cijfers houden er echter geen rekening mede, dat ingeval bijvoorbeeld de moeder heterozygotisch voor de translokatie in mozaïekvorm is, er bovendien verscheidene normale generatieve cellen bestaan, zodat dus ook normale gameten sterk in de meerderheid kunnen zijn, waardoor de kans op normale kinderen aanzienlijk groter is bij moeders met een translokatie nl. 30 pct (10 op 30 kinderen) dan bij dergelijke vaders, nl. 4 pct (2 op 50 kinderen).

Nog meer bevreemdt het dat LEJEUNE (l.c. bl. 155) een tabel geeft over de in de literatuur voorkomende gegevens, waarbij 32 moeders met de translokatie, op 98 kinderen er

14 kregen met de translokatie, maar ook 11 met trisomie 21, welk laatste bij 15 dergelijke vaders met 49 kinderen nooit is voorgekomen.

Deze voorbeelden dienen ter illustratie voor welke moeilijkheden men bij een kansberekening kan komen te staan.

Het schema dat voor moeders met de translokatie geldt, gaat voor vaders niet op, daar hun kansen op het krijgen van een mongoloïde kind veel geringer zijn. Hiermee dient men rekening te houden indien het in de onderhavige familie zou blijken dat de moeder van het mongoloïde kind, zuster van de vader van het normale kind, een carrier is en de vader zelf eveneens. Ook bedenke men, dat in een bepaalde familie een kans volstrekt niet behoeft uit te komen, zoals bv. bleek uit een stamboom over 4 geslachten van MACINTYRE e.a. (1962) waar in plaats van één miskraam op 4 graviditeiten (volgens het schema), bij carrier-moeders 10 miskramen op 21 graviditeiten voorkwamen, terwijl 3 carrier-vaders naast 1 normale dochter 3 carrier-dochters kregen, zonder mongolisme of abortus. Voorts mag men de kans op een vrucht met een in triplo aanwezig chromosoom 15 niet a priori uitsluiten, waardoor zich de kansen opnieuw zouden wijzigen.

Er is natuurlijk veel voor te zeggen, het zekere voor het onzekere te nemen en de onderhavige familie cytogenetisch te laten onderzoeken. Maar is de uitkomst werkelijk wel zo zeker als wordt gesuggereerd? Is het aan de artsen bekend dat zulke onderzoeken geen sinecure zijn en dikwijls 2 à 3 dagen per persoon kosten? En dat voor het vaststellen van een mozaïek culturen van verschillende weefsels verlangd worden, wat nog veel tijdvervoer is? In welke volgorde moet bovendien het onderzoek plaatsvinden? Collega VAN ROOTSELAAR vindt in zijn optimisme, dat men „alleen met een chromosoom-onderzoek van de ouders van het normale kind, met vrijwel volledige zekerheid de kans op een mongoloïde kind van 1 op 4 kan uitsluiten”; collega VAN DE VOOREN daarentegen stelt een onderzoek voor van het mongoloïde kind, van diens beide ouders en van de man van het echtpaar, dat advies vraagt. Is het niet gewenst ook de vrouw van dit echtpaar te doen onderzoeken? Zij toch is een volle achternicht van de vader van het mongoloïde kind en er zijn gevallen bekend, waarin de translokatie 3-5 geslachten lang in een familie latent bleef! Zal de familie dit alles toestaan en het geduld opbrengen om een antwoord omtrent de kansen af te wachten, waarbij ook nog aan de verdere wensen van collega VAN ROOTSELAAR tegemoet gekomen kan worden?

Collega VAN DE VOOREN knoopt nog beschouwingen vast aan de ook tot mongolisme leidende zeldzame translokaties  $22/21$  en  $21/1$ , welke laatste isochromosomale translokatie genoemd wordt. Isochromosomen zijn namelijk dochterchromosomen, die ontstaan als het centromeer zich dwars in plaats van overlans deelt, zodat het ene chromosoom twee lange armen en het andere twee korte armen vertoont, waardoor lengte en inhoud van beide verschillen. Zij meent, dat bij de man van het echtpaar waarvoor advies gevraagd wordt, een translokatiechromosoom  $21/21$  kan worden uitgesloten, omdat zijn kind normaal is. Hiermede is LEJEUNE (l.c. bl. 157) het niet eens, zodat wij in een en ander wederom een bewijs mogen zien voor het „simplex non est veri sigillum” (de titel van een vroegere rede van professor EYKMAN).

Tenslotte enkele opmerkingen over bijzaken. Collega VAN ROOTSELAAR meent dat de tweede zin van het antwoord ten onrechte de suggestie wekt, dat het downsyndroom ook op een andere (dan chromosomale) of bijkomende oorzaak kan berusten. Deze indruk wordt verholpen door in de gewraakte zin het woordje „of” door „en

in mindere mate” te vervangen, wat natuurlijk de bedoeling was. Zijn mening, dat bovendien „uit het antwoord geconcludeerd zou kunnen worden”, dat een mongoloïde kind geboren kan worden uit de vereniging van een normale eicel met een normale zaadcel, welke ieder één chromosoom 21 bevatten, is onhoudbaar. Het is veeleer zo, dat de zinsede van collega VAN ROOTSELAAR dat „bij mevr. P zich het feit voordoet, dat zowel in de familie van haar man als in haar familie zich een geval van mongolisme heeft voorgedaan” de aanwezigheid van twee mongoloïden suggereert. Dit is onjuist, daar hieromtrent in de voorfamilie van haar man niets vermeld wordt. De kritiek in de vijfde pericoop op de formulering van de derde zin van het antwoord is daarentegen juist. De bedoeling was conform de toelichting van collega VAN ROOTSELAAR, zodat de zin derhalve had moeten luiden: „De translokatie kan in de familie meer voorkomen zonder dat ieder, die haar bezit, daarom reeds mongoloïde wordt”.

Deze in de lengte uitgedijde discussie heeft het voordeel, dat men nu niet meer kan zeggen, dat aan een in de praktijk zeer gewichtig vraagstuk te vluchtige aandacht is gewijd.

*Literatuur:* MACINTYRE, M. N., W. I. STAPLES, A. C. STEINBERG en J. M. HEMPEL (1962) *Amer J. hum. Genet.* **14**, 335. — LEJEUNE, J. (1964) *The 21 trisomy — current stage of chromosomal research. Progress in medical genetics* (Ed. A. G. Steinberg & A. G. Bearn). Vol. III, Chapt. 5. Grune & Stratton, New York, Londen. — WIJCK, J. A. M. VAN (1962) *Chromosomaal onderzoek bij de mens*. Centrale Drukkerij N.V., Nijmegen. REDACTIE

## BOEKAANKONDIGINGEN

E. GRUNDMANN, *Allgemeine Cytologie*. Eine Einführung in die funktionelle Morphologie der Zelle. 423 bl., 170 fig., 8 tabellen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964. Prijs: geb. DM. 59,70.

Het door Georg Thieme Verlag uitgegeven boek is in de eerste plaats bedoeld voor medici, biologen, biochemici, radiologen, en andere specialisten, die bij hun werk te maken hebben met problemen op het gebied van de cellear. Na een inleiding (hoofdstuk 1), die hier en daar duidelijk de persoonlijke instelling van de schrijver verraadt, volgen drie hoofdstukken met een uitstekend gedocumenteerde samenvatting van de belangrijkste gegevens. Het tweede hoofdstuk behandelt de morfologie en de fysiologie van de cellear. In het derde hoofdstuk worden kern- en celdelingen besproken en tenslotte volgt een hoofdstuk 4 over het cytoplasma. Een uitgebreide literatuurlijst (60 bladzijden) besluiten deze voor vele onderzoekers en belangstellenden zeer waardevolle monografie.

P. J. GAILLARD

*World directory of medical schools*. 3e druk. 347 bl., tabellen.

World Health Organization, Genève 1963. Prijs: ingen. £ 1, 15 sh; \$ 6,75; Zw. fr. 20.

De eerste druk van dit samenvattend overzicht verscheen in 1953, de tweede in 1957. Men vindt er een zakelijke opgave in van de inrichtingen voor medisch onderwijs in 87 landen, met een aantal gegevens betreffende de medische opleiding aldaar, de getalsverhoudingen ten aanzien van het aantal inwoners, enz. De toestand die in deze opsomming wordt weergegeven, slaat op het cursusjaar 1960/61. Het boek verschaft waardevolle inlichtingen in verschillend opzicht. Artsen die van plan zijn in den vreemde een bestaan te zoeken, zullen met dergelijke inlichtingen gebaat zijn.

M. M. HILFMAN