

# Empirische erfelijkheidsprognose<sup>1</sup>

DOOR DR. J. W. BRUINS, HUISARTS TE DEVENTER

Het stellen van de prognose is het geven van een medische uitspraak, waarnaar veel wordt gevraagd en die veelal weinig wetenschappelijk gefundeerd is. Iedere toekomstvoorspelling richt zich naar mogelijkheden, die hun basis vinden in het verleden en voor de wonderlijke bastaard, die wij Mens noemen, zijn de kansen maar moeilijk te bepalen. Dat komt óók omdat de mens, waarover het gaat, „einmalig” is en alle boven-individuele berekening slechts ten dele zijn lot bepaalt.

Een waarschijnlijkheidsberekening wint aan waarde, naarmate het materiaal homogener is. En nu laat de fenotypische verscheidenheid van een groep mensen een vruchtbaar tasten in de diepte meestal niet toe.

Men dient aan de andere kant wel te bedenken, dat de vragende mens meestal niet gebaat is met een wetenschappelijke beschouwing over zijn toekomst. Wij moeten ons, als behandelende artsen, in de meeste gevallen positiever uitdrukken dan wetenschappelijk verantwoord is en „try to make the best of it”. De factor suggestie is in de geneeskunst zó groot, dat deze geneeskunst zich nimmer natuurwetenschappelijk mag noemen.

Dit alles geldt — echter geenszins in sterkere mate — voor het stellen van een erfelijkheidsprognose. De relativiteit is hier beslist niet groter dan op andere terreinen der geneeskunst, al grijpt men hier sneller naar Fatum of Voorzienigheid dan verantwoord is. En om ons nu maar niet te veel te spiegelen aan theoretische overpeinzingen, moge ik direct, met enkele voorbeelden, aantonen, dat de medicus soms ook op dit gebied, met zijn vele voetangels en klemmen, in staat is een nood te lenigen of een waarschuwing ter preventie te laten horen.

Het zijn enkele beelden uit de antropogenetische praktijk, die ik even zal belichten, zonder diep op de achtergronden van waarschijnlijkheidsberekening en statistiek in te gaan.

Het eerste geval zal ik enigszins uitvoerig weergeven, de beide laatste korter.

Via de huisarts en een geconsulteerde hoogleraar in de kindergeneeskunde werd mijn oordeel gevraagd over de erfelijkheidsprognose van een aangeboren afwijking, waarover de moeder het volgende schreef:

„Op 28 mei 1954 ben ik getrouwd en op 23 juli 1955 kreeg ik de eerste baby, een zoontje. Bij de bevalling bleek, dat ik een hydramnion had, er kwam ongeveer 10 liter vocht te voorschijn. Mijn zoontje werd geboren met

een darmperforatie, welke, naar later bleek, werd veroorzaakt door een pancreasfibrose. Na ongeveer 4 maanden traden er longcysten op, waaraan de baby op 3 december overleed. De mening van de doktoren was, dat de kans op een tweede zieke baby met dezelfde afwijking wel uitermate gering was en praktisch kon worden uitgesloten, gezien de zeldzaamheid van de ziekte.

Het volgend jaar (18 oktober 1956) kreeg ik de tweede baby, eveneens een zoontje. Ook dit kind moest direct na de bevalling (geen hydramnion, wel aangezichtsligging) in het ziekenhuis worden opgenomen. Eveneens een pancreasfibrose. Ook hier traden longcysten op, waaraan het kind na 6 dagen is overleden.

Het eigenaardige geval doet zich nu voor, dat een broer van mijn man een zoontje heeft gehad, die met een niet werkende pancreas werd geboren. Op 7-jarige leeftijd (april 1956) overleed deze jongen, na de operatie aan een hersentumor, die reeds bij de geboorte aanwezig moet zijn geweest, doch welke men eerst begin 1956 had ontdekt.

Verder is in het gezin van een tweede broer een miskraam van 6 maanden geweest (eveneens een jongen).

Beide bovengenoemde broers hebben ieder nog twee dochtertjes, die volkomen gezond zijn. Andere broers en zusters van mijn man zijn óf niet getrouwd óf hebben nog geen kinderen.

Mijn schoonmoeder, overleden in 1938 aan de ziekte van Kahler, komt uit een gezin van 11 kinderen, waarvan 2 nog in leven zijn. Eén is overleden op 30-jarige leeftijd zonder bekende doodsoorzaak en 7 zijn binnen enkele weken na de geboorte overleden.

Mijn man (26 jaar) en ik (24 jaar) willen dolgraag kinderen hebben, doch zijn, door het hierboven meegedeelde, bang om aan een derde te beginnen.”

De diagnose *pancreasfibrose* was bij deze eerste twee kinderen klinisch bevestigd. Van het eerste kind werd gemeld:

„Het kind werd op dezelfde dag van de geboorte opgenomen wegens een sterk opgezette buik. Daar het beeld leek op een atresie van de dunne darm werd het kind de volgende dag geopereerd. Bij de geopende buik bleek er een perforatie in het colon transversum te bestaan. Er was meconium in de vrije buikholte, dit leek bijzonder taai. De perforatie werd overhecht. Post-operatief herstelde het kind zich wel wat, maar ging zeer langzaam groeien, zodat het op den duur sterk atrofisch werd. Het maakte nogal stinkende doeken en de vetresorptie bleek iets verminderd te zijn. Toen zich daarbij ook nog longafwijkingen begonnen te vertonen, was het beeld van de pancreasfibrose wel compleet. De laatste weken ging het kind hollend achteruit en succombeerde ten slotte op 3 december.

Er werd sectie gedaan, waarbij de diagnose pancreasfibrose werd bevestigd. Er waren zeer uitgebreide longafwijkingen.”

Over het broertje, dat bijna 1 jaar later werd geboren, werd het volgende geschreven:

„...overleden aan een meconiumileus. Het pancreas vertoonde ook afwijkingen. Het kind werd geopereerd, omdat er geen meconium kwam. Bij de operatie bleek er vocht in de buik te zijn met fibrine; vlak voor het coecum

<sup>1</sup> Naar een voordracht, gehouden voor het Centrum Deventer van het Nederlands Huisartsen Genootschap op 18 maart 1958.

ging de sterk uitgezette darm over in een sterk vernauwd deel. Er werd een anus preter gemaakt, waardoor zeer taai meconium kwam. Aanvankelijk verbeterde het kind; het kreeg echter een pneumonie en stierf 4 dagen na de operatie.<sup>2</sup>

Zoals bekend is geeft het beeld van de pancreasfibrose in zijn volle rijkdom aan symptomen bovendien nog wel eens verschijnselen van de kant van de lever en galblaas: cirrotische veranderingen en portale hypertensie. Een symptoom waarop verscheidene auteurs wijzen (bijvoorbeeld Di Sant'Agnese (1956) en Vink (1957) en bovendien een verhoogde elektrolytenconcentratie in het zweet (Na-en Cl-gehalte). Op dit laatste wil ik, in verband met deze voordracht, even de nadruk leggen: het is namelijk zeer wel mogelijk, dat deze abnormale zweetsecretie met haar elektrolytenverschuivingen een kenmerk is dat ook als uiting van de pathologische genwerking in de heterozygoten („carriers”) tot openbaring komt. De vader van de beide kinderen transpireerde bovenmatig, doch de Na- en Cl-concentraties werden niet bepaald. Het zou van belang zijn om deze zweetproeven eens te doen bij de ouders van kinderen die lijden aan pancreasfibrose. Het komt namelijk voornamelijk aan op deze elektrolytenverschuiving, waarbij in vele gevallen de zweetsecretie niet eens verhoogd behoeft te zijn. Het syndroom van de pancreasfibrose met haar vrij grote fenotypische variatiebreedte schijnt praktisch in alle gevallen getypeerd te zijn door de verhoogde elektrolytenconcentratie (Vink)<sup>2</sup>. De steatorrhoe en de recidiverende chronische infecties van de ademhalingswegen blijven echter klinisch op de voorgrond staan en leiden in de meeste gevallen tot de dood ondanks een afwisselende antibiotische therapie.

De meeste onderzoekers (Fanconi c.s., Lowe, Carter, Childs en andere) namen een eenvoudige *recessieve* overervingsmodus aan voor de pancreasfibrose. Zeer waarschijnlijk hebben we hier te maken met een pleiotrope genwerking met een wisselende expressie<sup>3</sup>. Het symptoom van de verminderde of ontbrekende enzyme-uitscheiding van het pancreas bijvoorbeeld kan zelfs geheel ontbreken of niet op de voorgrond staan.

Ook bovenstaand geval wijst op een recessieve overerving. Twee kinderen zijn ziek, terwijl de ouders fenotypisch normaal zijn<sup>4</sup>. Van een directe overerving, „van boven naar beneden”, is geen sprake en ook is in deze familie een zijtak belast: een zevenjarig neefje, dat uitvoerig klinisch is onderzocht, heeft geleden aan een pancreasfibrose en is gesuc-

<sup>2</sup> Lees ook Di Sant'Agnese (1955), die er op wijst, dat de natrium en chloorwaarde van het zweet bij de familieleden verhoogd kunnen zijn.

<sup>3</sup> Een genwerking noemt men pleiotroop wanneer zij min of meer gevarieerd in de uiterlijke verschijningsvorm te voorschijn komt. De expressie geeft de graad van deze variatie aan (variatiebreedte van microsymptoom tot volle rijkdom).

<sup>4</sup> Zo juist is mij door de collegae Van Bolhuis en Pannekoek een geval meegedeeld van twee kinderen met een pancreasfibrose en hun moeder, die ook aan deze ziekte leed. Dit geval zal nog nader worden onderzocht.

combeerd na een neurochirurgische exploratie van een grootcellig medullablastoom van de achterste schedelgroeve („midline tumor”). Of deze tumor genetisch iets te maken heeft met het pancreassyndroom valt aan de hand van dit enkele geval niet te zeggen; in de literatuur ben ik tot dusver een tweede geval niet tegengekomen. De grootvader van de beide probandi (de kinderen met de pancreasfibrose) overleed op 41-jarige leeftijd aan een levercirrose en de moeder had verschijnselen vertoond, die wezen in de richting van een hepatitis infectiosa. De vier broers en de zusters van de vader hadden niet nader omschreven „darmklachten”. De grootmoeder had, volgens anamnestiche opgaven, acht broertjes en zusjes, die binnen enige weken na de geboorte zijn overleden.

Wanneer ik de stamboom nog eens overzie, meen ik mij te kunnen aansluiten bij de meerderheid van onderzoekers, die een recessieve autosomale overerving aannemen. Merkwaardig is dat, voor zover ik dit althans heb kunnen nagaan, geen consanguiniteit bij de onderzochte families is voorgekomen (met uitzondering van 2 gevallen, Garrod 1913 en Lowe c.s. 1949) en ook bij het bovengenoemde geval kwam geen bloedverwantschap bij de huwelijken voor. Hoe zeldzamer het lijden is hoe meer kans op consanguiniteit bij de uitmending of liever: een consanguiniteit is dan min of meer voorwaarde voor het tevoorschijn komen van het pathologisch kenmerk of syndroom. Maar de pancreasfibrose is niet zo zeldzaam (zie ook Goodman en Reed) gezien ook de vrij sterke letale factor voor de homozygoten.

Volgens een onderzoek van Baldane (1955) bleek 4% van de Engelse bevolking heterozygoot te zijn voor de pancreasfibrose. Door „randommarriages”, dat wil zeggen naar een a-selecte huwelijkskeus, van de broers en zusters van de homozygote aanlegdragers zal 1 van de 135 geboren kinderen de ziekte krijgen. Bij neef- en nichthuwelijken is dit in 1 op de 48 kinderen.

Andersen heeft in Amerika cijfers bekend gemaakt die de frequentie van pancreasfibrose aangeven in de gemiddelde bevolking: van 0,1 tot 1,8%. Daaruit laat zich de frequentie van de heterozygoten berekenen: 2 tot 7% van een populatie (Bodian). Volgens het bovengenoemde onderzoek van Goodman en Reed moet de „mutations-rate” zeer hoog liggen, zeker 20 tot 50 keer hoger dan verschillende andere recessieve ziekten, waarover cijfers bekend zijn (zie ook Nachtsheim). De mutatiefrequentie moet ook wel hoog zijn, omdat de homozygote aanlegdragers, zoals gezegd, niet tot procreatie komen. Goodman en Reed melden in hun publikatie, dat de autopsieën in 19 ziekenhuizen hebben aangewezen, dat in 3% van alle gevallen een pancreasfibrose werd gevonden. Dit is sectiemateriaal, dus geselecteerd en geenszins een zuivere weerspiegeling van de gemiddelde bevolking.

Hoe staat het met de kansen van het ons raadvragende ouderpaar?

Ieder kind heeft een kans van 25% om te lijden aan een pancreasfibrose. De kans van 75% om fenotypisch normaal te zijn moet voor de ouders een reden zijn om niet te wanhopen. Het feit, dat er reeds twee voorgaande kinderen waren, die beiden aan de ziekte leden, vermindert de slechte kans voor het volgende kind niet. Er is nog een reden, waarom ik gemeend heb deze ouders te mogen aan-

moedigen. De sterk op de voorgrond tredende letale factor (tot heden toe althans) voorkomt, dat de ouders blijvend belast worden met invalide kinderen. Dit mag men als een zegen zien, zoals in vele gevallen de spontane abortus gelukkig de sterk misvormde vrucht uitdrijft. Deze letale factor moet men wel terdege betrekken in het antropogenetisch advies.

De andere twee gevallen, die ik uit het antropogenetisch ziektemateriaal licht, zal ik slechts even noemen, zonder diep op de zaak in te gaan en zonder uitgebreide vermelding van het familieonderzoek. Het zijn flitsen van enige beelden, waarvoor wij geplaatst werden.

**Hazelip.** Een studente, die verpleegd werd in een sanatorium, tobe over haar *hazelip* en wenste deze afwijking geenszins haar kinderen „aan te doen”, wanneer het tot een huwelijk zou komen. Een psychiater, die reeds in consult was geweest, had geconcludeerd, dat de *hazelip* en de vrees voor de overdracht op de kinderen een bepaalde inhoud had gegeven aan haar psychische complexen. Na een uitgebreid familieonderzoek gecombineerd met de gegevens die bekend waren over de frequentie van de afwijking in de populatie, kon het volgende schrijven gericht worden aan de geneesheer-directeur van het sanatorium:

„De *hazelip* en het gespleten verhemelte van Uw patiënte bleek een vrijwel solitair geval te zijn. Het enige familiale symptoom, dat mogelijk als een „stigma degenerations” kan worden beschouwd is de eenzijdig „ingezakte neus” van een broer. In deze mogelijke „forme fruste” van de *hazelip*, flitst misschien iets van het genoom door, doch van een dominantie van de anomalie is, in dit geval, toch zeker geen sprake. Haar ouders, die zelf geen *hazelip* hebben, hadden in totaal 11 kinderen, van wie 1 kind een *hazelip* en 1 kind een ingezakte neus had.

Wij moeten hier ernstig denken aan exogene noxen, die in de prenatale periode de moeder kunnen hebben getroffen. Zoals bekend heeft Warkany op een fraaie wijze bij ratten experimenteel gespleten verhemelten doen ontstaan.

Hoe dit alles ook zij: tegen een huwelijk van de betrokkene bestaat in de toekomst geen enkel bezwaar, mits zij een partner krijgt, die noch morfogenetische afwijkingen, noch tuberculose heeft en die uit een familie komt, waar deze ziekten niet voorkomen”.

Deze laatste kans is ook niet zo groot als men bedenkt, dat in de gemiddelde bevolking ongeveer 1 op de 1000 mensen een *hazelip* heeft. Helemaal duidelijk is de genese van de *hazelip*, al of niet gecombineerd met het gespleten verhemelte, nog niet. Er komen gevallen voor van disconcordantie bij één-eiige tweelingen. Lee, in overeenstemming met Böök in Zweden heeft het risico, op grond van empirische gegevens, voor de kinderen van wie óf de vader óf de moeder de afwijking vertoont, berekend op 2%. Bij het geïsoleerd voorkomen van het gespleten verhemelte, dus zonder *hazelip*, is het risico tot 7% verhoogd. Bovendien moet men natuurlijk nog altijd denken aan de mogelijkheid van een mutatie.

Een *hazelip* behoeft dus geen reden te zijn om van een huwelijk af te zien, vooral ook als men bedenkt welke resultaten door de plastische chirurgie behaald zijn. Maar mensen kunnen over dit probleem

tobben, vooral als in een sanatorium de kringloop der gedachten beperkt wordt en de geestelijke en lichamelijke activiteit op een lager niveau komen te liggen.

**Oom-nicht-huwelijk.** Het huwelijk van een oom (43 jaar), sinds 8 jaar getrouwd met een nicht (35 jaar) was tot dusver kinderloos gebleven. De geconsulteerde seksuoloog vond bij de man een azoöspermie, die met een vrij geringe kans van slagen verholpen zou kunnen worden door een operatieve ingreep. De collega wilde echter gaarne weten of de poging tot verbetering bij dit consanguine huwelijk antropogenetisch wel verantwoord was. Een ongunstige erfelijkheidsprognose zou er toe bijdragen om van de operatie af te zien.

Een vruchtbaar huwelijk bleek inderdaad niet verantwoord te zijn. In de gemeenschappelijke familie kwamen verscheidene gevallen voor van epilepsie en idiotie. Het volgend schrijven werd gericht tot de collega-seksuoloog:

„Het geval XX heb ik antropogenetisch onderzocht. Het feit alleen, dat we hier de combinatie oom-nicht voor ons hebben, zou op zich zelf al een reden zijn om van een vruchtbaar huwelijk af te zien, omdat bij de mens deze combinatie bijzonder ongunstig is.

Het zal U wellicht bekend zijn, dat Wright, later bevestigd door Haldane een zogenaamde „coëfficiënt de consanguinité” (f) heeft vastgesteld, die de graad van bloedverwantschap aangeeft.

Deze is bijvoorbeeld tussen ouder en kind, broer en zuster  $\frac{1}{4}$ , oom en nicht, tante en neef, grootvader en kleinkind  $\frac{1}{8}$ , terwijl de volle neef en nicht een f hebben van  $\frac{1}{16}$ . Voor de mens, als complexe bastaard, is dus een combinatie oom-nicht bijzonder riskant. Bovendien komen er in de gemeenschappelijke familie idiotie en epilepsie voor. Naar mijn mening is een vruchtbaar huwelijk tussen deze partners niet aan te bevelen en ik heb dan ook deze zienswijze aan hen bekend gemaakt.”

Het stellen van een erfelijkheidsprognose is in de eerste plaats een *empirische* bezigheid, die zich mede baseert op de frequentie van het zichtbaar kenmerk in de populatie. Voor de overdracht van pathologische kenmerken, die hun basis vinden in het genoom, is een grondige kennis van de klinische antropogenetica noodzakelijk. Hoe zal men zich een voorstelling kunnen vormen van de genwerking, wanneer men het fenotypische beeld met zijn variaties en syndromen niet kent?

De wisselende expressie en de aan schommeling onderhevige penetrerende werking van het gen of de genen<sup>5</sup> is niet alleen af te lezen van de rijkdom van het beeld — in zijn volle verschijning — doch verraadt zich ook in het microsymptoom van de forme fruste, dat als een weerlicht te voorschijn komt. Ik denk daarbij bijvoorbeeld aan de lijst van „stigmata degenerationes”, zoals deze door Sillevius Smitt is opgesteld.

Het plaatsen van de fenotypische verscheidenheid op dezelfde genetische noemer is een van de taken waarvoor de moderne antropogenetica zich geplaatst ziet. Men kan echter pas van erfelijkheid spreken, wanneer de klinische symptomen met een zekere gelijkheid van kleur en vorm zich openbaren

<sup>5</sup> Onder penetratie verstaat men het percentage waarmee zich het kenmerk in een familiegemeenschap of populatie openbaart.

in voor- en nageslacht, zonder dat de exogene factoren op de voorgrond staan of hebben gestaan. Het zijn daarbij vooral de kenmerken, welke zich als morfologische stigmata, als zogenaamde „radicalen” aan ons openbaren, die ons inzicht in het spel der genen kunnen verdiepen. De genetische prognose is dus afhankelijk van het percentage manifeste aanlegdragers in de bevolking. Bij de recessieve vorm van de overdracht hebben wij immers te maken met latente aanlegdragers of „carriers”, dit zijn uiterlijk gezonde mensen, die weliswaar erfelijk belast zijn, doch waarbij het kenmerk niet naar buiten doorbreekt, omdat de enkele dosis daartoe niet in staat is. De heterozygotie wordt dan beheerst door het normale gen dat met het zieke gen een allel vormt. Alleen de dubbele dosis van twee ziekteverwekkende genen doet het kenmerk in de homozygote vorm uitmenden.

Vandaar dat het voor de praktische antropogenetica zo belangrijk is als deze carriers kunnen worden aangetoond. De combinatie van deze heterozygoten geeft voor de kinderen een ziektekans van 25%; 50% is weer carrier en 25% is genetisch en fenotypisch normaal.

Het aanwijzen van deze carriers kan met een zekere mate van waarschijnlijkheid worden verricht met behulp van de stamboom. En de waarschijnlijkheid begint te grenzen aan zekerheid wanneer het eerste kind de volle rijkdom van de homozygotie vertoont en dus in meer of mindere mate de kenmerken heeft van de dubbele aanleg. Dezelfde kans heeft natuurlijk ieder kind uit een dergelijk huwelijk, doch een eerste kind is dikwijls een eerste alarmering, die de ouders op het spreekuur van de medicus brengt en waarover zij nader wensen te worden ingelicht. In de laatste tijd is het gelukt om bij een stijgend aantal ziekten de heterozygoten langs directe weg aan te tonen. Klinisch zijn deze mensen niet ziek, doch langs fysische of chemische weg is men soms in staat bij hen de partiële aanleg met verfijnde methoden aan te tonen. Ik denk hier aan de zogenaamde diafane iris bij de aanleg voor albinisme, waarop onze landgenoot Waardenburg meermalen heeft gewezen, of aan de iets verlengde stollingstijd van het bloed bij de gezonde familieleden van de lijders aan hemofilie, de chorioidea-veranderingen rondom de retinitis pigmentosa, het defecte acetabulum rondom de congenitale heupluxatie, de hypercholesterolemie bij de xanthomatosis, de schizoïde persoonlijkheidsstructuur bij de familieleden van de schizofrenen etcetera. Door Neel is een min of meer volledige lijst van deze carriers opgesteld.

Naast de recessieve erfelijkheidmodus kennen we de *dominante*. Hier ligt de zaak eenvoudiger en duidelijker gerangschikt, omdat de enkele dosis zó potent is, dat zij in de uiterlijke verschijningsvorm, in het fenoom, penetreert, zonder de steun van de gelijkwaardige partner. Ieder kind heeft een kans van 50% om het kenmerk te erven, een kenmerk, dat de vader óf de moeder (of beide) óók reeds hadden en dat óók bij hen naar buiten was gekomen.

De recessiviteit openbaart zich meer in de zijtakken van de familie, de dominantie drukt zich door van ouders op kinderen en van kinderen op kleinkinderen, langs de directe weg. Is er bij de recessie een in het duister dóórgeven van een zieke aanleg, bij de dominantie veronderstelt een fenotypisch gezond zijn ook een gave aanleg. Voor de dominantie geldt de slagzin „één keer vrij, altijd vrij”. Het klassieke voorbeeld hiervan is de ziekte van Huntington. De helft van de kinderen erft de ziekte van de zieke vader of moeder. Een vruchtbaar huwelijk van een lijder aan deze ziekte is noch medisch, noch ethisch verantwoord. Ik zeg dit zo met nadruk, omdat in sommige streken van ons land de ziekte zich nog steeds uitbreidt en in bepaalde gevallen zich reeds in 7 generaties heeft geopenbaard. Heeft een familielid echter de voor het ontstaan van de ziekte gevaarlijke leeftijd overschreden en heeft zich de afwijking niet bij hem of haar geopenbaard, dan bestaan er tegen het verwekken van progenituur geen bezwaren, omdat het dominante gen op zijn chromosoom ontbreekt. Dominant worden ook overgeërfd bepaalde oogafwijkingen, zoals glioma retinae, erfelijke cataract, oorafwijkingen zoals otosclerose en labyrintaire doofheid, allerlei bloedziekten etcetera.<sup>6</sup>

Behalve een intermediaire overerving, die voor zichzelf spreekt, kennen we nog de X-chromosomale modus. In dat geval is het kenmerk aan het X-chromosoom gebonden en is vrijwel in alle gevallen recessief. Bij de vrouwen, die een dubbel X-chromosoom hebben, zal het kenmerk zich dus niet openbaren omdat de normale X-partner dominant is. Het ziekte-verwekkend X-chromosoom gaat echter naar het nageslacht, voor de helft naar de jongens en voor de helft naar de meisjes. Deze meisjes zijn weer carrier, doch zelf niet ziek. De jongens worden echter wel ziek, omdat zij geen XX-chromosoom hebben maar een XY-chromosoom.

En deze Y heeft niets te betekenen, is waarschijnlijk genetisch „leeg”, hoe dit ook zij, de ziekteverwekkende X heeft vrij spel en de jongens zijn ziek. Trouwen deze jongens, dan gaat hun X altijd naar de dochters en hun Y naar de mannelijke nakomelingen. Een zieke vader heeft dus altijd fenotypisch gezonde kinderen, doch de dochters zijn wel carriers. Bij deze recessief - X - chromosomale ziekten kunnen de vrouwen het pathologisch kenmerk dus nooit vertonen, wél bij de dominant X-chromosomale afwijkingen, maar deze zijn veel zeldzamer. Zoals reeds gezegd kunnen de vrouwen worden herkend aan de vertraagde stollingstijd, als het de hemofilie geldt. Doch ook sommige vormen van spierdystrofiën en retinitis pigmentosa, de albinismus oculi en waarschijnlijk de opticusatrophie van Lever zijn X-chromosomaal.

<sup>6</sup> Een volledige lijst van alle ziekten, waarbij de erfelijke overdracht een belangrijke rol speelt, ligt ter inzage op het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden, Wassenaarseweg 56.

## Slotbeschouwing

Zoals in de curatieve geneeskunst ieder geval individueel moet worden gezien en beoordeeld, en men zich slechts tot op zekere hoogte mag afspiegelen aan de cijfers van gemiddelden en de klinische demonstraties van anderen, zo is dit ook in de antropogenetische preventie. De frequentiecijfers van de homozygoten en heterozygoten in de gemiddelde bevolking kunnen het familieonderzoek niet vervangen. Integendeel: bij ieder genetisch advies blijft het gezins- en familieonderzoek, waarbij de probandi, — als uitganggevallen — in het middelpunt blijven staan, de belangrijkste steunpilaar. Maar het bovenindividuele gezins- en familieonderzoek van de huisarts kan tot grote steun zijn van de specialisten in de kliniek die slechts op het individu is aangewezen. Vele ziekten vertonen immers door de generaties heen een „continuum” in de zin van een „genius familiaris morbi” (Gedda). Maar dan zal het ook zeer zinvol zijn, indien bij de klinische demonstraties, bij de klinisch-pathologische conferenties en de stafmeetings de huisarts met zijn antropogenetische lamp zorgt voor de goede bijlichting. Het is een onontbeerlijke bijdrage, die evenmin gemist kan worden als de röntgenologie, de bacteriologie, en alle andere steunpilaren der kliniek.

En dan dient nog eens met volle nadruk te worden gewezen op het feit, dat de erfelijke overdracht bij de mens niet uitsluitend te maken heeft met de zeer zeldzame aangeboren afwijkingen, die als een „rariteiten-kabinet” in een hoek der geneeskunst staan opgesteld. Integendeel, de endogene factoren spelen een rol bij *alle* kenmerken en ziekten, die de mens vertoont. Strikt genomen zijn er geen speciale erfelijke ziekten en zuiver exogeen ontstane afwijkingen, doch *beide* spelen bij de genese een rol.

De diabetes mellitus, de tuberculose, de vaat- en bloedziekten, vele neurologische afwijkingen en dermatosen, oogziekten en otologische veranderingen, zowel als de psychosen en psychopathologische syndromen, staan onder directe invloed van het genoom en kunnen met recht erfelijke ziekten worden genoemd. Zelfs bij de acute infecties zien we het spel van weerstand en besmetting.

Er zijn natuurlijk gevallen, waarbij de exogene invloed zó sterk is, dat alle erfelijke verschillen worden genivelleerd. Wanneer het pancreas wordt extirpeerd ontstaat bij ieder mens een diabetes. Deze diabetes is dan zuiver exogeen ontstaan, al zal door de endogene reactie een bepaalde variatie ontstaan, een bepaalde gradatie in de gestoorde suikerafbraak. Alles staat onder invloed van het genoom. Het is reeds verscheidene huisartsen opgevallen hoe bijvoorbeeld een appendicitis, die schijnbaar willekeurig optreedt, toch een familiale ophoping vertoont.

Natuurlijk zijn er nog vele duistere dingen bij de overdracht van kenmerken van mens op mens. Krenten als onvolledige dominantie en spontane mutatie wijzen in deze richting en zijn maar al te dikwijls doekjes voor het bloeden. Maar geldt dit niet voor heel de geneeskunde? Zijn de vaak gebruikte bij-

voeglijke naamwoorden als „genuin”, „essentieel” en „idiopathisch” geen testimonia paupertatis? Het is een troost, dat in de loop der historie de geneeskundige met zijn therapie niet heeft behoeven te wachten, tot alles natuurwetenschappelijk gefundeerd was. Een abces kan worden geopend vóórdát de verwekker bekend is.

Dit alles geldt ook voor het stellen van de empirische erfelijkheidsprognose. De antropogenetische behoefte met zijn adviezen niet te wachten tot de laatste bijzonderheid van de genetische overdracht bekend is.

Van den Bosch wijst in een recent artikel terecht op het feit, dat hier op aarde niemand kan leven zonder risico. Slechts wanneer dit risico een bepaalde grens overschrijdt zal de medicus moeten waarschuwen. Mijn leermeester en promotor Prof. Rümke wijst in een oorspronkelijk artikel in een der laatste nummers van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde op de terugtocht der psychoanalytici tot in het rijk der genen, die de mogelijkheid opent „van een geheel nieuwe samenwerking van genetici en aanhangers van de constitutieleer met de psychoanalytici en psychodynamici”.

De begroeting in het rijk der genen zal sober en eenvoudig zijn. Want ik sluit mij tenslotte gaarne aan bij Neel als hij zegt, dat men voor een pathologisch kenmerk of voor een syndroom weliswaar één of twee genen verantwoordelijk stelt, maar dat dan nog altijd 20.000 andere overblijven . . . .

De weg van de huismedicus voert tot over de rand van dit oerwoud.

## Literatuur:

- Bosch, J. van den, (1958), Het Geneeskundig onderzoek voor het huwelijk. Tijdschrift voor Ziekenverpleging, no 6.  
Gedda, L., (1957), L'importance de la génétique humaine pour la médecine. Proceedings of the first international Congress of human genetics. S. Kaizer — Basel.  
Neel, James V., (1952), Heredity in the prevention of chronic disease. Health Public Int. Inc. 311.  
Rümke, H. C., (1958), Klinische onderscheidingen in de „groep der schizofrenieën. Ned. T. Geneesk. 102, 28.  
Sillevis Smitt, W. G., (1951). Heredodegeneratie. Verslagen van het Academisch Centrum Utrecht der Nederl. Antropog. Ver. Jaargang 2, no 4.  
Waardenburg, P. J., (1957), Erfelijkheid en Kliniek. Voor- dracht Congres Kon. Ned. Mij t.b.d. Geneesk. te Deventer.  
Andersen Dorothy H., (1938). Cystic fibrosis of the Pan- creas and its relation to celiac Disease. Am. J. of Diseases of Children. 2, 344.  
Andersen Dorothy H., and Hodges, R. G. (1946). Celiac Sydrom. Am. J. of Diseases of Children, 1, 62.  
Andersen Dorothy H., (1958). Cystic Fibrosis of the Pan- creas. J. of Chronic Diseases, 1, 58.  
Bodian, M. (1952). Fibrocystic Disease of the Pancreas (London).  
Di Sant' Agnese, P. A. (1955). Pediatrics 15.  
Goodman, H. O., and Reed S. C., (1952). Heredity of Fibro- sis of the Pancreas. Possible Mutation Rate of the Gene. Am. J. of Human Genetics. 4, 2.  
Lowe, C. U. c.s. (1949). Fibrosis of the Pancreas in infants and children. Am. J. of Diseases of children, 3, 349.  
Vink, C. L. J., (1957). De waarde van de „zweetproef” bij pancreasfibrose. Ned. T. Geneesk. 101, 50.  
Zystische Pankreasfibrose und Zoeliakie. (1957). Overzicht in het Deutsche Med. Wschr. Jahrg. 82. No. 11.