

afwijkingen, die van te voren niet bekend waren. Het maakte hierbij geen significant verschil of deze personen de laatste drie maanden voor het onderzoek wel of geen contact met hun huisarts hadden gehad. Het totaal der bevindingen die nader onderzoek noodzakelijk maakten, bedroeg in Stolwijk 20,0 procent van de totale onderzoekpopulatie (1884 personen) en in één van de praktijken in Schoonhoven 23,8 procent (populatie 1333 personen). Hiervan werd bij het nadere onderzoek 72,9 respectievelijk 75,4 procent bevestigd, waarvan weer 74,1 respectievelijk 65,7 procent verder werd behandeld. Van de totale onderzoekpopulatie bedroeg dit aantal 10,7, respectievelijk 11,8 procent.

Uit dit alles zal duidelijk zijn, dat deze beide onderzoeken veel materiaal hebben opgeleverd en veel stof tot overdenken geven. Voor diegenen van de lezers, die er over denken zelf op de een of andere wijze P.G.O. of „multiple screening” in hun praktijk in te voeren, wordt een literatuurlijst toegevoegd die uitsluitend betrekking heeft op in Nederland uitgevoerde P.G.O.'s of „multiple screening”. Gezien het experimentele karakter van het huidige P.G.O. verdient het aanbeveling om bij nieuwe experimenten contact op te nemen met het N.H.I. Pas door een zorgvuldige evaluatie van alle

onderzoeken zal het mogelijk blijken het nut van P.G.O. en „multiple screening” voor het individu en voor de volksgezondheid als geheel vast te stellen. Pas daarna kan men overwegen deze onderzoeksmethoden op enigszins grotere schaal te propageren.

- Beek, A. (1966) De uitvoerbaarheid van periodiek geneeskundig onderzoek in de huisartspraktijk Van Gorcum, Assen.
- Bergsma, J. J. (1966) Preventief geneeskundig onderzoek in de huisartsenpraktijk Academisch proefschrift. Dekker en Van de Vegt, n.v. Nijmegen-Utrecht.
- Cate, R. S. ten (1965) huisarts en wetenschap 8, 81 en 399.
- Cate, R. S. ten (1966) huisarts en wetenschap 9, 106.
- Dool, C. W. A. van den (1960) Enige mogelijkheden tot het vroegtijdig opsporen van chronische ziekten door de huisarts. Academisch proefschrift. H. E. Stenfert Kroese n.v., Leiden.
- Fuldauer, A. (1966). Bejaardenonderzoek in een huisartspraktijk. Academisch proefschrift. Insulinde, Hengelo.
- Heide, R. M. van der (1959). Resultaten van een geneeskundig onderzoek van 3091 gezonde mannen en vrouwen, 40-65 jaar oud. Academisch Proefschrift. Stadsdrukkerij van Amsterdam.
- Mulder, J. D. en E. van der Weg (1950) huisarts en wetenschap, 2, 566.
- Mulder, J. D. (1962) Bevolkingsonderzoek naar diabetes mellitus. Academisch Proefschrift. H. E. Stenfert Kroese N.V. Leiden.
- Zonneveld, R. J. van (1961) The health of the aged. Van Gorcum, Assen.

## *De etiologie der mongoloïde idiotie (Syndroom van Down)*

DOOR DR. A. VAN STRAATEN TE VALKENBURG (Lb.)

De genetica, in het bijzonder de antropogenetica, heeft de laatste decennia dermate grote vorderingen gemaakt, dat van een explosieve ontwikkeling kan worden gesproken. Een der facetten daarvan is de huidige kennis inzake de etiologie van de mongoloïde idiotie. Deze vorderingen zijn mogelijk geworden door de cytogenetica, de weefselkweken, de fasencontrastmicroscop, de elektronenmicroscop en niet in het minst door de biochemie en de radiochemie. Door het onderzoek van de Engelse Nobelprijswinnaars Watson en Crick zijn wij thans goed geïnformeerd over „the code of life”, de chromosomale structuur uitgedrukt in een drie-dimensionale chemische configuratie. Zeer recent ontvingen drie Franse geleerden, Jacob, Monod en Lwoff de Nobelprijs voor hun meer toegespitst onderzoek inzake de overdracht der genetische informatie vanuit de celkern op het celprotoplasma en inzake de noodzakelijke coördinatie die in de cel bij de eiwitsynthese plaatsvindt door middel van een genetisch controle-apparaat. Dit uiterst knappe werk is van fundamentele betekenis voor de kennis der gehele levende natuur.

De mongoloïde idiotie wordt tegenwoordig — om niet discriminerend te zijn ten aanzien van de

Mongolen — veelal het syndroom van Down genoemd, naar Langdon Down die in 1866 dit ziektebeeld als een aparte eenheid onder de overige oligofrenieën wist te onderkennen. Anderen geven de voorkeur aan de betiteling „mongolisme”. Dit syndroom behoeft wat zijn manifestatie betreft amper enige toelichting. Het komt namelijk hier, zowel als overal elders op de wereld, zo frequent voor, dat zelfs de leek de diagnose vermag te stellen. Het wordt gezien bij alle rassen, in alle landen en in alle maatschappelijke geledingen. De frequentie in Amerika is één op 1000: er worden in de U.S.A. jaarlijks 2500 mongooltjes geboren. In Denemarken bedraagt dit aantal 1,6 promille. In doorsnee komt het syndroom voor bij één op 600 tot 700 geborenen. Al met al gaat het dus zeker niet om een aandoening die in het ratiteitenkabinet thuishoort. Iedere arts heeft in zijn praxis wel een of meer mongooltjes.

*Het ziektebeeld.* Dit bezit in het algemeen een grote uniformiteit, zowel in somatisch als in psychisch opzicht. De kinderen hebben gevoel voor ritme, zij spelen graag, houden daarbij van mimicrie, zij houden ook van muziek en zij zijn goed gehumeurd. Het lijkt wel alsof al deze kinderen

broertjes en zusjes van elkander zijn. En toch is gebleken, dat zowel de somatische als de psychische aspecten een grote variabiliteit vertonen. Geen enkel symptoom uit dit syndroom is op zichzelf essentieel voor de diagnose, want deze symptomen komen ook voor bij andere oligofrenieën en niet zelden ook bij normale personen. Er zijn echter bepaalde delen van het lichaam die praktisch altijd afwijkingen vertonen, met name schedel, ogen, tong en handen. Men kan zich bij het stellen van de diagnose door de gedachtengang laten leiden, dat „men in het geheel meer heeft te zien, dan in de som der onderdelen”. Øster, een Scandinaviër, die veel studie van dit syndroom heeft gemaakt, onderscheidt, buiten de oligofrenie, tien kardinale symptomen. Deze zijn: de vier-vingerlijn („simian crease”, ofwel de apenplooi); een korte kromme pink, met slechts één plooi aan de buigzijde; korte brede handen; hyperflexibiliteit der gewrichten; palpebrale fissuren; epicanthus (plica marginalis fetalis); een gegroefde macro-glossie, de tong steekt veelal uit de mond; een onregelmatig gebit; een smal, hoog gehemelte en een plat achterhoofd (brachycefalie).

Het is niet moeilijk hieraan nog verscheidene andere symptomen toe te voegen zoals een breed, plat gelaat met platte neusrug; een korte, brede hals; onderontwikkelde genitalia; hernia umbilicalis; vele congenitale hartafwijkingen; korte en klompachtige voeten; hypotonie; een droge en ruwe huid; een abnormale ruimte tussen eerste en tweede teen en tenslotte een gevouwen bovenoorrand.

Verder is de bestaande correlatie met acute en chronische leukmie opvallend. Acute leukemie komt twintigmaal meer voor bij mongoloïde dan bij normale kinderen.

Men kan stellen, dat een mongooltje van top tot teen anders is dan een normaal kind en wel, zoals wij straks zullen zien, tot in al zijn lichaamscellen! Øster zegt nadrukkelijk, dat oligofrenie plus vier der bovengenoemde kardinale symptomen voldoende zijn voor het stellen der diagnose, doch ook, dat géén der afzonderlijke symptomen pathognomonisch is voor de diagnose.

**Benaming.** De betiteling „mongoloïd idiotie” is om verschillende redenen niet correct. De mongoolties behoren doorgaans niet tot de categorie der idioten. Veelal zijn het imbecielen en soms zelfs lagere debielen. Het intelligentie-quotiënt varieert doorgaans van 25 tot 45, doch somtijds bereikt het de waarde 70. Het belangrijkste lichamelijke kenmerk dat ook tot de benaming leidde, namelijk de epicanthus, is een aberratie, waarvan o.a. *Bolk* aantoonde dat deze qua vorm weinig gemeen heeft met de plooivorming van de echte Mongolen. Mongolen hebben namelijk een epicanthus tarsalis en de huidplooi der Down-patiëntjes is een plica marginalis fetalis.

Benda beval aan liever van acromicrie te spreken, omdat men in de onvoldoende ontwikkeling

der aangezichtsbeenderen en in de verkorting der ledematen het tegenbeeld kan zien van de acromegalie.

**Etiologie.** Wij zullen eerst in het kort vermelden hoe men zich de etiologie voorheen heeft gedacht. Het kost niet de minste moeite in de literatuur de meest uiteenlopende en elkander ook tegensprekende opvattingen inzake de etiologie en de pathogenese der mongoloïde idiotie te vinden. Het is bekend dat, indien men in het ongewisse verkeert, de hypothesen als paddestoelen uit de grond verrijzen. Toch zijn er onder al die hypothesen enkele, die een kern van waarheid bevatten.

Beschadiging van het sperma door chemische anticonceptiva (Lenz). Deze stelling is niet houdbaar, omdat de meeste ouders deze middelen niet kenden, laat staan bezigden.

Sperma beschadiging door de secreta der vrouwelijke genitalia. Men kwam op dat idee, omdat opvallend is dat mongooltjes vaak uit oudere moeders worden geboren. De toxiciteit dezer secreta zou stijgen met de leeftijd van de moeder.

Beschadiging van het plasma der eicel (Geyer), ook al tengevolge van de hogere moederleeftijd. Deze opvatting is evenmin houdbaar, omdat er ook mongooltjes uit jonge moeders worden geboren.

Stoornissen in het endocriene apparaat. Zo spreekt Benda van hypofysair cretinisme. Er zouden verschillende overgangen naar myxoedem voorkomen. Inderdaad gaan mongolisme en cretinisme soms tezamen. Nu spelen endocriene stoornissen bij mongooltjes zeker een rol, doch deze zijn meer een gevolg dan de oorzaak der mongoloïde orgaanlesies.

Bloedgroepenantagonisme tussen moeder en vrucht. Indien dit aanwezig is dan is zulks een toevallige coincidentie.

Atavistische inslag van mongoloïde rassen (Crooshank). Mongolisme komt echter bij alle rassen in dezelfde mate voor.

De amniontheorie van Van der Scheer. De hoge moederleeftijd zou een abnormaal uteruslijmvlies met zich brengen, waardoor een te nauw amnion ontstaat, met als gevolg groeibelemmering, mechanische beschadiging van de dia- en de mesencefale centra en endocriene stoornissen. Deze theorie schiet beslist te kort, omdat uit tubairgraviditeit met haar ruimtenood geen mongolisme resulteert. Evenmin bij twee-eiige tweelingen, die doorgaans ten aanzien van mongolisme discordant zijn.

De uitputtingstheorie, afkomstig uit Engeland: mongooltjes zouden „exhaustion products” zijn. Deze theorie schiet ook tekort, want na de geboorte van een mongooltje worden vaak gezonde kinderen geboren. Merkwaardig is echter, dat is gebleken, dat vrouwen die langdurig in

een concentratiekamp verbleven, opvallend vaak mongooltjes kregen.

Exogene infectieuze factoren, bijvoorbeeld roodvonk. Ook hierbij is sprake van een toevallige coincidentie.

Mutatie en chromosomenaberratie (Waardenburg, Fanconi). Op deze theorie zal nog nader worden ingegaan.

De foetalisatietheorie van Bolk. Mongooltjes vertonen kenmerken, welke normaal ontwikkelde mensen slechts in embryonale toestand bezitten. Geyer spreekt daarom van embryodie. Andere onderzoekers spreken van „unausgebakene Kinder”, daarmee tot uitdrukking brengend, dat deze kinderen kwalitatief slechts tot een bepaalde trap van ontwikkeling zijn gekomen, om verder alleen nog maar kwantitatief te groeien. Inderdaad gelijken vroeggeborenen méér op mongooltjes dan voldragen kinderen. Men spreekt daarom ten aanzien van mongooltjes als over „unfinished children”. Daarnaast verouderen mongooltjes sneller en hun weefsels vertonen een geringere vitaliteit.

De vermaarde Nederlandse anatoom Bolk zag mongooltjes in het licht van zijn retardatiehypothese en van zijn foetalisatietheorie. De specifiek menselijke kenmerken, zo zegt Bolk, zijn gefixeerde foetalisatietoestanden: „De mens als somatisch verschijnsel is een geslachtsrijp geworden primaten-foetus”. De menselijke ontwikkeling verloopt in een trager tempo, doch deze retardatie treedt in bepaalde onderdelen in sterkere mate op de voorgrond. Bovendien zijn de blanke rassen sterker gefoetaliseerd dan de gekleurde. Doch bij de echte Mongolen zou de oogstreek méér gefoetaliseerd zijn dan bij de blanken. De vier raskenmerken in de oogstreek zijn: de ingezonken neuswortel, de dekplooi van het bovenste ooglid, de epicanthus en de protusio bulbi. Volgens Bolk zijn de afwijkingen bij de mongooltjes te beschouwen als een pathologische fixering van vroege foetale toestanden, met andere woorden: zij zouden een gevolg zijn van een ontwikkelingsremming. Wat hieraan dan ten grondslag ligt vertelde Bolk echter niet.

Reeds nu zij gezegd, dat deze opvatting betreffende „een ontwikkelingsremming” niet in tegenpraak behoeft te zijn met het erfelijk zijn der aandoening, want ook voor de vroege embryonale processen zijn genetische factoren noodzakelijk. De voor de normale ontwikkeling onontbeerlijke genen dragen na elkander, trapsgewijze, hun aandeel bij tot het juiste verloop van de ontwikkelingsprocessen.

Waardenburg, hier te lande de meest gezaghebbende antropogeneticus, deed reeds in 1932 de suggestie, dat de mongoloïde idiotie wel eens zou kunnen stelen op een chromosomenaberratie. Het ziektebeeld is namelijk zo het gehele organisme beheersend, dat het te polymorf is om aan één genmutatie te denken. Hij adviseerde destijds de cy-

togenetici hieraan aandacht te besteden, doch de techniek was enige decennia geleden nog niet zo ver dat hieromtrent uitsluitel kon worden verkregen.

Het syndroom van Down is een aangeboren aandoening, dat wil zeggen dat zij reeds bij de geboorte aanwezig en herkenbaar is. Men hoede zich er voor daaruit te besluiten, dat de aandoening derhalve ook erfelijk wordt bepaald. De begrippen „aangeboren” en „erfelijk” dekken elkander geenszins, althans zij behoeven elkaar niet te dekken. Men denke bijvoorbeeld cataract bij baby's van wie de moeders in de aanvang der graviditeit „rode hond” hebben gehad, en aan de misvormde extremeiteiten der Softenon-kinderen. Wij noemen dergelijke aandoeningen fenokopieën. Dat zijn dus aandoeningen die niet erfelijk zijn bepaald, doch die precies zoals een erfelijke aberratie voorkomen.

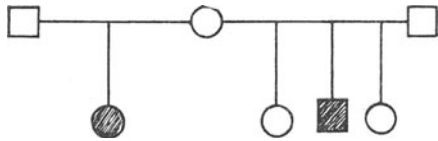
*Genetische onderzoekingsmethoden.* Wij betreden thans het terrein der genetica. Om uit te maken of een aandoening al dan niet erfelijk wordt bepaald, worden twee methoden toegepast. In de eerste plaats het vergelijkende tweelingonderzoek. Tweelingen worden onderverdeeld in de één-eiige tweelingen (ET) en de twee-eiige tweelingen (TT). De ET zijn genetisch identiek en altijd van hetzelfde geslacht. De TT behoeven niet méér met elkander gemeen te hebben dan broers en zusters uit eenzelfde gezin. Zij kunnen van geslacht verschillen. Bij bovengenoemde methode wordt nagegaan of ten aanzien van een bepaalde afwijking ET meer concordant (in ons geval dus ten aanzien van mongolisme) zijn dan TT. Zijn ET significant meer concordant dan TT, dan duidt zulks op een overwegend erfelijk bepaald zijn der aandoening. Alhoewel mongolisme bij tweelingen niet frequent voorkomt, blijken ET steeds concordant en TT discordant te zijn.

De tweede methode om te onderzoeken of een aandoening erfelijk wordt bepaald is het statistische massa-onderzoek. Hierbij wordt nagegaan of de aandoening minder vaak voorkomt in een populatie dan onder de bloedverwanten der lijdens aan mongolisme. Ook dat blijkt bij mongolisme het geval te zijn.

Indien wij door middel van deze twee methoden kunnen vaststellen dat een aandoening erfelijk wordt bepaald, dan resteert nog te weten te komen, welke de erfelijkheidsmodus is. Deze kan bijvoorbeeld dominant, recessief of geslachtsgebonden zijn. Verder dient te worden nagegaan of de aandoening wordt bepaald door één gen of door verschillende genen. Dit vast te stellen is slechts mogelijk door stamboomonderzoek.

Er zijn enkele gevallen beschreven van verscheidene mongooltjes uit eenzelfde huwelijk, waarna ook nog enkele gezonde kinderen werden geboren. Een typisch geval is dat van de moeder die hertrouwde en uit beide huwelijken een mongooltje kreeg. Ten tijde der geboorte van het eerste

mongooltje was zij 25, ten tijde van de geboorte van het tweede mongooltje 35 jaar (*figuur 1*).



*Figuur 1. Twee mongooltjes uit twee huwelijken van één moeder*

Penrose beschreef enkele huwelijken van mongoloïde partners, waaruit eveneens mongooltjes werden geboren. Ook zijn het geboren worden van verscheidene mongooltjes binnen eenzelfde familie beschreven. Zo is er een stamboom bekend, waarin binnen drie generaties tien mongooltjes voorkwamen!

Tot voor kort waren er ten aanzien van de mongoloïde idiotie drie zaken bekend, namelijk:

dat mongooltjes vaak de hekkeluiters zijn van een rij kinderen;

dat er een niet te miskennen correlatie bestaat tussen deze aandoening en de gevorderde moederleeftijd en

dat de moeders van mongooltjes opvallend vaak miskramen hebben.

*Mutaties.* Het is noodzakelijk het een en ander te vermelden betreffende mutaties, omdat erfelijke aandoeningen uiteindelijk het gevolg zijn van een in de ascendentie plaatsgevonden mutatie, dat is een sprongwijze verandering in het genetische patroon. Dergelijke veranderingen voeren vrijwel steeds tot een kwalijke eigenschap. Ieder levend organisme is te beschouwen als het resultaat van een langdurige evolutie, gedurende welke het organisme zo goed mogelijk is aangepast aan de levensomstandigheden, zodat elke wijziging in zijn organisatie veelal ook een kans ten kwade heeft. Talloze subtiel met elkander verweven fysiologische processen zijn nodig om een organisme zich te laten ontwikkelen en te doen voortbestaan. Door een mutatie wijzigt zich één of verschillende van deze fysiologische processen en het is derhalve niet te verwonderen, dat de meeste mutaties tot een minder harmonisch functionerend organisme (verlies-mutaties) voeren, zodat verschillende mutaties zelfs tot afsterven van het organisme zullen leiden. Omdat de etiologie van het mongolisme anders duister zal blijven, dienen wij nader in te gaan op de verschillende mutatie-soorten.

Er vallen drie soorten mutaties te onderscheiden.

1 Genmutaties, waarbij één gen zich wijzigt. Deze worden ook wel puntmutaties genoemd. Zij voeren tot kwalitatieve veranderingen.

2 Chromosoommutaties, waarbij zich de structuur van het gehele chromosoom wijzigt (translocaties, inversies, deficiënties enzovoort). Wij zullen straks vermelden dat het bij het mongolisme, althans bij bepaalde vormen ervan, juist om dit soort mutaties handelt, want er bestaan verscheidene soorten mongolisme. De chromosoommutaties leveren doorgaans een kwantitatief effect op en gaan meestal gepaard met een verstandelijk deficit (oligofrenieën).

3 Genoommutaties, waarbij het verloop der reductiedeling abnormaal geschiedt, meest door de zogenaamde „non-disjunction”, welke voert tot een afwijkend aantal chromosomen.

Men late zich niet afschrikken door de wellicht vreemde begrippen die in het voorafgaande werden vermeld; de genetica heeft nu eenmaal haar eigen taal. Onder translocatie wordt verstaan de uitwisseling van een chromosoomsegment tussen niet-homologe chromosomen. Inversie betekent het zich tussen twee breukplaatsen omdraaien van een chromosoomstuk waardoor de genen een andere volgorde krijgen. Bij deficiëntie (deletie) breekt een chromosoomgedeelte af en gaat vervolgens verloren. Op het begrip „non-disjunction” komen wij nader terug.

*Het aantal chromosomen.* Ieder mens heeft in de nucleus van zijn lichaamcellen 46 chromosomen en niet 48, zoals decennia lang op college werd geleerd. Tjio, werkzaam in Denemarken, en ook Levan in Frankrijk, wisten het juiste aantal van 46 chromosomen vast te stellen. Voordien praatte men elkaar steeds na en hield een ieder het op 48. Het is slechts gedurende een bepaalde fase der celdeling — en wel de meta-fase — dat de chromosomen duidelijk zichtbaar worden. Het zal derhalve begrijpelijk zijn, dat speciaal in zich sterk delend weefsel — en dat is embryonaal weefsel — de beste kansen liggen om celdelingen te observeren. Het is niet toevallig dat Tjio in Denemarken het juiste aantal chromosomen wist te bepalen. Men beschikt aldaar namelijk over zeer vele abortus provocatus-vruchtjes, omdat in de Scandinavische landen abortus provocatus wettelijk op velerlei indicaties is toegestaan, zoals bijvoorbeeld bij rhus-antagonisme.

De 46 chromosomen in de kernen der lichaamcellen bestaan uit twee sets van 23 chromosomen; hiervan is één set afkomstig van de vader en de andere van de moeder. Deze 23 paar homologe chromosomen zijn te verdelen in 22 paren autosomen en één paar genosomen: de geslachtschromosomen X en Y, die onderling verschillen. Bij de reductiedeling (meiose), waarbij de geslachtscellen (gameten) worden gevormd, dus eicel of spermatozoïde, ontvangt elke gameet de helft van deze 46 chromosomen. Na de versmelting der twee gameten heeft de mens dus weer 46 chromosomen in zijn lichaamcellen.

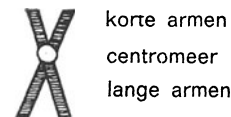
Het is merkwaardig, dat voor het eerst (1959)

juist bij het mongolisme een afwijkend aantal chromosomen in de lichaamscellen werd aangetoond (Lejeune, Gautier en Turpin). Er blijkt één extra-chromosoom aanwezig te zijn (in totaal dus 47), en wel uit de chromosomen-groep 21-22. Men spreekt dan van trisomie. Naderhand bleek dat bij andere lijdende aan mongolisme wel het juiste aantal chromosomen aanwezig is, doch dat een bepaald chromosoom (chromosoom 21) zich dan heeft gehecht aan een niet-homoloog chromosoom uit de groep 13-15. Er is dan sprake van translocatie, een begrip waarover reeds werd gesproken.

Uit het voorgaande blijkt, dat er ten minste twee verschillende (chromosomaal-verschillende) soorten mongolisme voorkomen: beide stoelend op een teveel aan genetisch materiaal (50 procent), opgeslagen in chromosoom 21. Met nadruk zij reeds nu vermeld, dat er klinisch géén verschil valt te maken tussen deze twee soorten mongolisme, alhoewel zij een totaal verschillende chromosomale genese hebben en ook een verschillende prognose ten aanzien der overerfelijkheid op het nageslacht. De differentiële diagnose is uitsluitend cytogenetisch te maken.

*Chromosomen-classificatie.* Alvorens nader in te gaan op de genese der twee soorten mongolisme, eerst het een en ander over de classificatie der 46 chromosomen. De moeilijkheden bij het chromosomale onderzoek bij de mens zijn van technische aard, omdat bij de mens zoveel chromosomen binnen een betrekkelijk klein kernvolume liggen. Op deze techniek zal later worden ingegaan. Gebleken is, dat elk chromosoom bestaat uit twee chromatiden die slechts op één plaats samenhangen, namelijk bij het zogenaamde centromeer. Aan weerszijden van het centromeer zitten de armen, die boven en onder het centromeer verschillend van lengte kunnen zijn, bijvoorbeeld twee korte en twee lange armen met een acrocentrisch centromeer (figuur 2).

De afzonderlijke chromosomen worden gekenmerkt door de grootte van het gehele chromosoom en de plaatsing van het centromeer (korte en lange armen). Bovendien bezitten verscheidene chromosomen nog zogenaamde satellieten, dit zijn zeer fijne aanhangsels. Bij bepaalde acro-centrische chromosomen komen dergelijke satellieten voor en wel aan de korte armpjes. Op de conferentie te Denver, in de staat Colorado in de Verenigde Staten, werd in 1960 een internationale classificatie der chromosomen aanvaard, juist op grond van bovengenoemde drie criteria. De chromosomen worden gerangschikt in homologe paren en wel in zeven groepen, waarin 22 paren autosomen en het X en het Y chromosoom. Deze groepen hebben letters gekregen, van A tot en met G. Dit alles is zeer belangrijk, omdat wij thans aberraties in het aantal chromosomen of verplaatsing van een chromosoom op een ander chromosoom (translocatie) duidelijk kunnen aangeven met cijfers bijvoorbeeld translo-



Figuur 2. Schema van een chromosoom

catie van chromosoom 21 op 15.

Groep A omvat chromosoom 1 tot en met 3;  
 Groep B omvat chromosoom 4 en 5;  
 Groep C omvat chromosoom 6 tot en met 12 en het X chromosoom;  
 Groep D omvat chromosoom 13 tot en met 15;  
 Groep E omvat chromosoom 16 tot en met 18;  
 Groep F omvat chromosoom 19 en 20;  
 Groep G omvat chromosoom 21 en 22 en het Y chromosoom.

*Andermaal inzake de etiologie.* Reeds werd vermeld dat men nog niet zo lang geleden slechts wist te constateren, dat mongooltjes vaak de hekkeluiters zijn van een serie gezonde kinderen, dat de leeftijd van de moeder tamelijk hoog ligt en dat deze moeders opvallend vaak miskramen hebben. De erfelijkheid der aandoening werd afgewezen, juist omdat de hoge moederleeftijd meer deed denken aan exogene invloeden. Zo lezen wij, om een tweetal voorbeelden te noemen, in het bekende leerboek van Gorter: „van erfelijkheid blijkt niets”, en in het meer recente boek van Reed „The etiology of mongolism is thoroughly confused”. Doch Reed begon reeds te twifelen, want in hetzelfde werk schrijft hij al dat de omstandigheid dat bij ET de partners immers beide zijn aangedaan (concordantie), hetgeen bij TT niet het geval is (discordantie), toch wel duidt op genetische invloeden.

Reeds vóór de recente chromosomale vondsten werd door schrijver dezes (1958) in woord en geschrift de erfelijke genese der mongoloïde idiotie verdedigd. Er werd toen reeds door mij gesteld, dat de genetische aanleg beslist primair bepalend is, doch dat de betreffende genetische factoren slechts in vereniging met andere invloeden — waaronder de gevorderde moederleeftijd — die de formatieve kracht der eicel doen verminderen, zich in het fenotype vermogen te uiten. Een moeilijkheid echter vormden die gevallen waarin een moeder op een niet zo gevorderde leeftijd een mongooltje kreeg. Meer nauwkeurig onderzoek naar de leeftijden van deze moeder heeft uitgewezen, dat er twee toppen vallen waar te nemen: een topje op ongeveer 27-jarige leeftijd en een hoge top bij moeders boven de 40 jaar. De hoge top blijkt te corresponderen met de gevallen van trisomie, het 27-jaren-topje met de gevallen van translocatie. Deze laatste brengen meer gevaren met zich.

Wij zullen thans nagaan hoe een en ander met elkander samenhangt en waarom de ene vorm van mongolisme wel en de andere niet verder op het

nageslacht wordt overgebracht. Terloops moge worden opgemerkt, dat er nog een derde, mildere, vorm van mongolisme bestaat, namelijk die der mosaïc-vorming, welke wij om het niet te ingewikkeld te maken in het vervolg alleen maar zullen aanduiden. Er bestaat zelfs een vierde vorm.

Bij de chromosomale afwijkingen die ten grondslag liggen aan mongolisme, moeten wij scherp onderscheiden: mongolisme door translocatie van chromosoom 21 op een chromosoom uit de groep 13 tot en met 15; mongolisme stoelend op trisomie van chromosoom 21 en mongolisme gebaseerd op mosaïc-vorming.

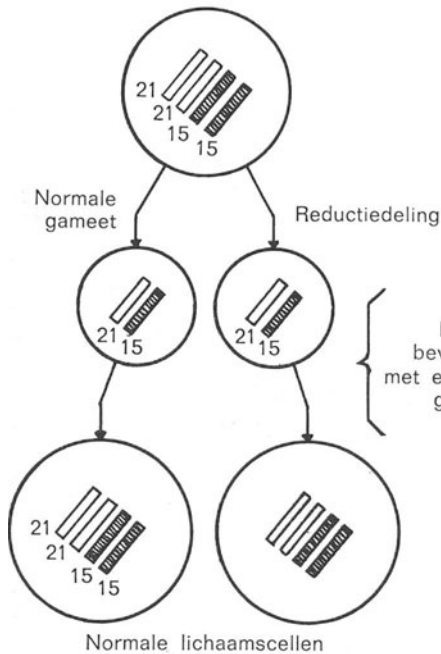
*De translocatie-groep.* Eén der chromosomen uit de groep 21-22 of een gedeelte ervan, heeft zich gehecht op een chromosoom uit de groep 13 tot en met 15. Het zal duidelijk zijn, dat hierbij géén genetisch materiaal is verloren gegaan ;het heeft alleen een andere lokalisatie gekregen. De persoon (man of vrouw) bij wie dit plaats heeft gevonden, lijdt zelf niet aan mongolisme. Een en ander komt pas tot uiting zodra de ouder met deze chromosomale aberratie kinderen krijgt. Het nu volgende schema (figuur 3) geeft weer hetgeen er gebeurt zodra zich bij de reductiedeling gameten gaan vormen. Het zullen er vier verschillende zijn en na de versmelting met een normale gameet zullen

hieruit ook vier chromosomaal verschillende kinderen resulteren. Men ziet in dit schema, dat het mongooltje een teveel aan genetisch materiaal heeft opgeslagen in chromosoom 21 (50 procent). Dit is ook het geval bij de mongoloïde idiotie stoelend op trisomie, zij het dat dit langs andere weg tot stand komt.

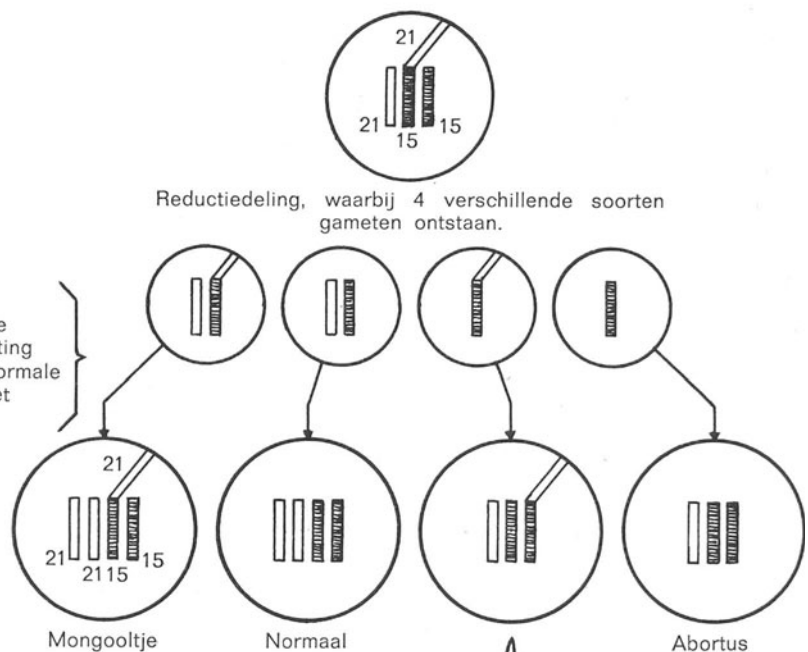
*De trisomie-groep.* Om deze vorm te begrijpen is het nodig, dat wij ons voor de geest halen hetgeen zich bij de reductiedeling, dus bij het proces waarbij zich de gameten vormen, afspeelt. Bij de reductiedeling gaan alle 22 paren homologe chromosomen benevens het X en het Y chromosoom, in een equatoriaalvlak liggen, waarna zich naar elke celpool de helft der chromosomen, plus het X dan wel het Y chromosoom, begeeft. Er worden dan dochtercellen gevormd met het halve aantal chromosomen. Indien nu van een bepaald paar homologe chromosomen de partners zich niet ieder naar een tegenovergelegen pool begeven, doch beiden naar dezelfde pool, dan heeft dat tot gevolg dat er twee dochtercellen (gameten) ontstaan met een verschillend aantal chromosomen. De ene gameet komt er één te kort en heeft dan 23 minus 1 dus 22 chromosomen; de andere krijgt er één te veel en heeft dan 23 plus 1 dus 24 chromosomen.

Dit abnormale gebeuren heet „non-disjunc-

Normale lichaamscel ten aanzien van de chromosomen 21 en 15



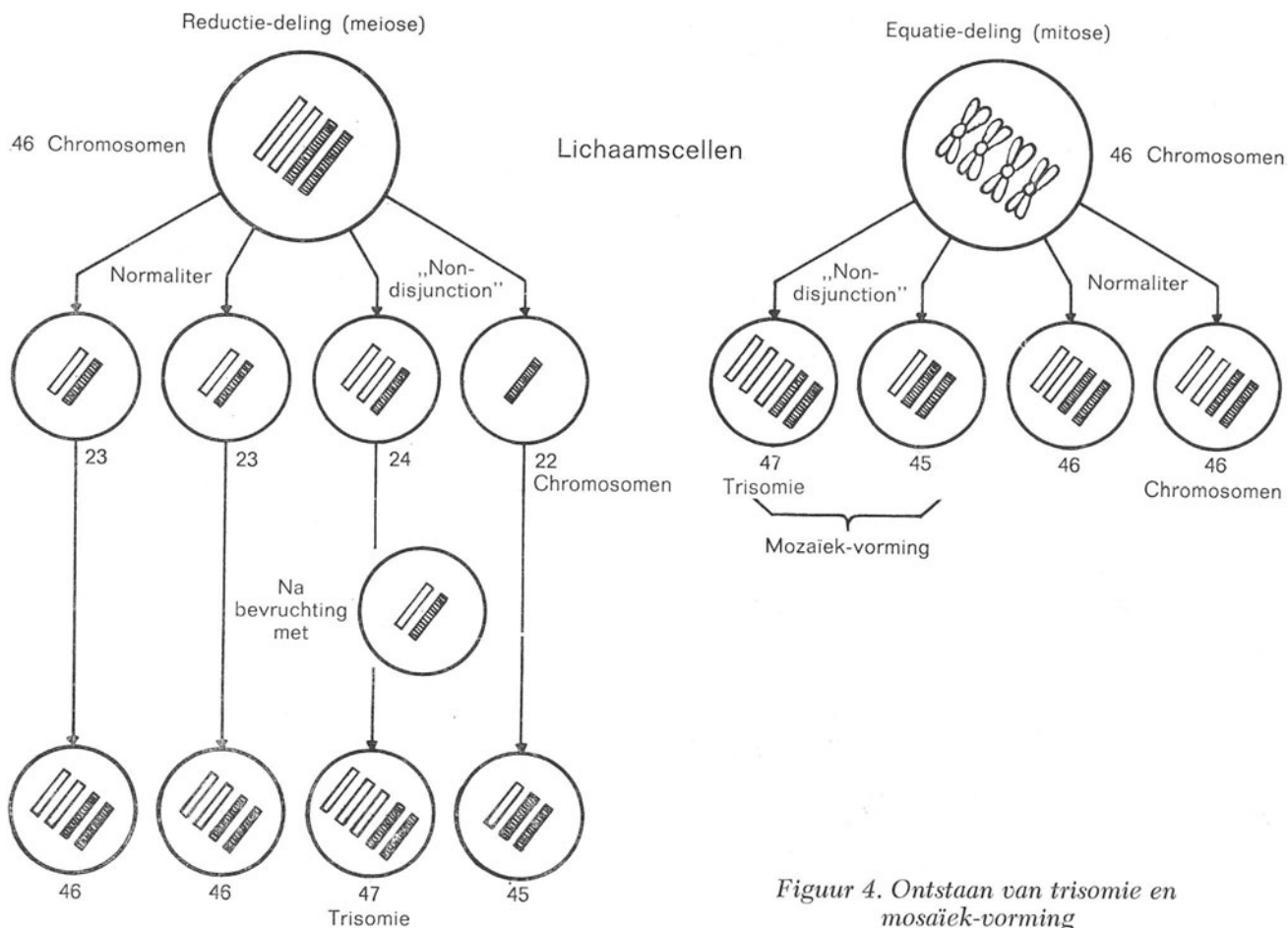
Er heeft translocatie plaats gevonden vóór de gametogeenese. Chromosoom 21 heeft zich gehecht aan 15



Vertoont géén afwijkingen. Deze individuen zijn fenotypisch normaal, doch zij vormen een potentieel gevaar voor hun nakomelingen: de kans dat een hunner kinderen een mongooltje wordt is 1 op 4.

Figuur 3. Voor de verklaring van dit schema raadplege men de tekst





Figuur 4. Ontstaan van trisomie en mosaïek-vorming

tion": niet uiteenwijken. Het kan zowel bij de wording der vrouwelijke eicellen, als bij de vorming der spermatozoiden plaats vinden. Bij de bevruchting versmelten deze abnormale gameten met een andere gameet die wel het normale aantal chromosomen heeft (23). Het gevolg is, dat er zygoten ontstaan met 45 (22 plus 23) chromosomen en met 47 (24 plus 23) chromosomen. Een bepaald chromosoom is in deze laatste situatie dan in drievoud aanwezig (trisomie). Bij de mongoloïde idiotie betreft dat chromosoom 21. Deze aberratie zet zich voort bij de ontwikkeling van het organisme door de zich steeds herhalende mitosen, zodat tenslotte alle lichaamscellen deze trisomie bezitten, dus 47 chromosomen dragen. Ook in deze situatie is er een overvloed aan genetisch materiaal, opgeslagen in chromosoom 21, aanwezig. Individuen met een dergelijke trisomie in al hun lichaamscellen, zijn mongooltjes.

Dit gebeuren wordt schematisch als volgt weergegeven, evenals de hierna nog te vermelden mosaïc-vorming (figuur 4).

*De mosaïek-groep.* Indien in de ontwikkeling van het organisme, bijvoorbeeld in een vroeg ontwikkelingsstadium tijdens de celdeling „non-disjunc-

tion" optreedt, worden er lichaamscellen gevormd met het normale aantal chromosomen (46), met 45 chromosomen en met 47 chromosomen (trisomie). Men spreekt pas van mosaïek-vorming indien tenminste 10 tot 15 procent der cellen deze aberratie vertonen. Het gaat ook hier weer om het chromosoom 21. Indien meer dan 50 procent der cellen in het mosaïek trisomie vertonen, zijn deze personen „formes frustes" der mongoloïde idiotie; bij hen is zelfs een normaal intelligentie-quotiënt mogelijk! De mosaïek-vormen zijn ook slechts door weefselkweken te achterhalen.

*Isochromovorming.* Tenslotte bestaat er nóg een, zij het zelden voorkomende en in het voorgaande slechts terloops vermelde, vorm van mongolisme welke stoelt op isochromovorming. Hiervan is sprake indien het centromeer zich tijdens de celdeling niet overlans, zoals normaliter geschiedt, maar dwars deelt, waardoor er twee van elkander verschillende chromosomen ontstaan. Deze dochterchromosomen worden isochromosomen genoemd, omdat hun homologe chromatiden-armen aan elkaar gelijk zijn. Door dit gebeuren vindt verlies van chromosomaal materiaal plaats, gepaard aan een teveel aan genetische materie in de homo-

loge arm. Gustavson zegt hierover: „Isochromes are considered to be result of misdivision of the centromere during meiosis (might also occur during mitosis). The formation of an isochromosome for the long arms of a chromosome 21 at the first cleavage division of a normal zygote would probably result in an individual with Down's syndrome”.

Vraagt men zich af of slechts chromosoom 21 in zijn distributie aberratie vertoont, dan zij vermeld, dat er heden ten dage nog tenminste twee andere vormen van autosomale trisomie bekend zijn. Derhalve bestaan er ook situaties waarin in stede van 46, 47 chromosomen in de lichaamscellen aanwezig zijn. Ook deze trisomieën worden bij de meer gevorderde moederleeftijd gevonden. Het gaat hier om het D-trisomie-syndroom van Terman ( $1/2$  pro mille der geboorten) en het 18-trisomie-syndroom ( $1/4$  pro mille der geboorten.) Deze beide syndromen komen waarschijnlijk toch meer voor dan wij denken, omdat zij veelal reeds in een vroeg stadium tot primaire vruchtdood voeren.

Het D-syndroom van Terman wordt zo genoemd omdat het een extra-chromosoom 13 of 15 betreft, die tezamen de D-groep (uit de Denver-classificatie) vormen. Chromosoom 13 en 15 zijn zeer moeilijk van elkander te onderscheiden. Bij genoemd syndroom worden de volgende afwijkingen gevonden: hazelip, palatum fissum, microphthalmus, coloboma, laagstaande oren, polydactylie, uitstekende hielen, „simian crease”, vaak uterus bicornis, en niet reageren op lawaai.

Het 18-trisomie-syndroom wordt ook wel het 17-trisomie-syndroom genoemd, omdat ook chromosoom 17 en 18 moeilijk van elkaar zijn te onderscheiden. Deze baby's worden meestal enkele weken te vroeg geboren met een gewicht van ongeveer vijf pond. Verdere kenmerken bij dit syndroom zijn een kleine placenta en een polyhydramnion. Deze baby's uiten zwakke kreetjes („kitten like”, „cri du chat”), hebben laagstaande, misvormde oren, een prominierend occiput, een smalle onderkaak en een smal bekken, een kort sternum, de wijsvinger ligt over de middelvinger, er is dorsoflexie der halluces, er zijn prominierende hielen, onderontwikkelde nagels, navel- en liesbreuken, en er bestaat spierhypertonie. Ook deze kinderen sterven doorgaans jong.

Al deze trisomieën (dus ook de mongooltjes) komen meer voor bij meisjes, waarschijnlijk omdat de mannelijke vruchtjes behept met deze aandoeningen, antenataal afsterven. Indien er van trisomie sprake is, volgt daaruit tevens dat er ook monosomie voorkomt. Dergelijke vormen zijn in het algemeen van ernstiger aard dan de trisomieën. Bij de mens is autosomale monosomie tot nu toe nog niet aangetoond.

*De prognose.* Indien er uit een huwelijk reeds een mongooltje werd geboren, gaat de belangstelling uiteraard ook uit naar eventuele herhalingen.

Wij zullen ons tot de twee meest voorkomende vormen bepalen, dus tot de vorm berustend op translocatie en tot de vorm berustend op trisomie van chromosoom 21. Zoals reeds werd vermeld zijn deze twee vormen klinisch niet van elkander te onderscheiden. In beide gevallen is er een teveel van 50 procent aan genetisch materiaal opgeslagen in chromosoom 21. Bekend is dat de genen hun werking doen gelden door middel van enzymen. Reeds werd aangetoond, dat bij de mens lijdende aan mongolisme anderhalf maal de normale hoeveelheid van enkele enzymen voorkomt, met name van alkalische fosfatase en van gallactase-transferrase.

Inzake de reeds genoemde correlatie van mongolisme met acute en met chronische leukemie kan het volgende nog worden opgemerkt. Deze correlatie berust op het feit dat ook bij de genese van leukemie chromosoom 21 een rol speelt en wel door een factor gelokaliseerd in de „korte armpjes”. Onderzoekers uit Philadelphia hebben zulks vermogen aan te tonen, vandaar dat men in die gevallen chromosoom 21 het Philadelphia-chromosoom pleegt te noemen.

Om te achterhalen of men heeft te doen met een geval van trisomie, dan wel met een translocatie, is cytogenetisch onderzoek noodzakelijk. Dit geldt ook voor de mosaic-vorm en de vorm berustend op isochromosoomvorming. De vraag of een dergelijk onderzoek zin heeft kan onbetwist bevestigend worden beantwoord. Ten eerste omdat de prognose ten aanzien van een herhaling ervan vastgesteld kan worden en ten tweede omdat zulks nodig is voor de prognose van het nageslacht van gezonde kinderen geboren uit een huwelijk waaruit reeds een mongooltje voortkwam.

Voorop valt te stellen, dat mongooltjes zelf in de regel niet zullen huwen. De gevallen waarin dat wel geschiedde, zijn uiterst zeldzaam; zij leveren doorgaans ook weer mongooltjes op. Welke kans bestaat er evenwel, dat er andermaal uit een huwelijk een mongooltje wordt geboren? Hebben wij met trisomie te maken, dan zal in het algemeen, mits de moeder niet reeds op gevorderde leeftijd is, geen herhaling zijn te verwachten. Is zij bijvoorbeeld 38 jaar oud, dan doet zij er beter aan geen kinderen meer te krijgen. De kans op herhaling stijgt dan namelijk aanzienlijk. De ouders moeten uiteraard zelf beslissen of zij een volgende graviditeit verantwoord achten en of zij het daaraan verbonden risico willen dragen. Het is een troost te weten, dat 95 procent der mongooltjes tot de categorie der trisomie behoort.

Geheel anders ligt het bij de translocatie-vormen, die niet aan leeftijd zijn gebonden en volgens strenge regels overerfelijk. Werd er reeds een mongooltje geboren (vaak uit jonge moeders), dan bestaan zoals wij reeds zagen de volgende kansen: 25 procent kans op nogmaals een mongooltje; 25 procent kans op een abortus (van een monosomie); 25 procent kans op een gezond kind en 25



procent kans op een gezond kind, dat evenwel de aandoening kan doorgeven op zijn kinderen.

Bovendien is het noodzakelijk indien wij weten dat er sprake is van de translocatie-vorm, om ook de gezonde kinderen uit zo'n huwelijk cytogenetisch te laten onderzoeken, juist om na te gaan wie conductor is. Voor het geval een der ouders nog eens zou hertrouwen, is het noodzakelijk te weten wie van beide ouders de aandoening in de kiem bij zich draagt.

Schematisch wordt thans weergegeven welke rol de moederleeftijd bij mongolisme speelt. Is de vrouw 25 jaar, dan is de kans op een mongooltje 1 : 2000. Werd er reeds een mongooltje geboren, dan stijgt de kans tot 1 : 800. Is de vrouw 40 jaar, dan is de kans op een mongooltje 1 : 40. Werd er reeds zo'n kind geboren dan bestaat er een kans 1 : 16 op herhaling. Bij de 25-jarige vrouw kan het translocatie en trisomie betreffen, bij de vrouw van 40 jaar de trisomie-vorm.

Zouden wij een vuistregel willen opstellen, dan zou deze er als volgt moeten uitzien:

Krijgt een jonge moeder een mongooltje, dan betreft het meestal de gevaarlijke translocatie-vorm, met kwade kansen op recidief en gevaar voor het verdere nageslacht.

Krijgt een oudere moeder een mongooltje, dan is er doorgaans sprake van trisomie en ook dan is de kans op herhaling vrij groot (zie het zojuist gegeven schema).

In het algemeen is het beter dat vrouwen na hun 38-jarige leeftijd géén kinderen meer voortbrengen, vanwege de kans op een mongooltje.

*Cytogenetisch onderzoek.* Zoals reeds enkele keren werd vermeld kan slechts via cytogenetisch onderzoek zekerheid worden verkregen, met welke vorm van mongolisme wij hebben te maken. Daarbij wordt van een weefselkweek gebruik gemaakt, ofwel van de lymfocyten, ofwel van een huidbiopsie van het mongooltje. Er zijn slechts weinig laboratoria die een dergelijk onderzoek kunnen uitvoeren. Het duurt vrij lang, zeker dagen en veelal weken, het is derhalve tamelijk kostbaar.

Hoe een dergelijk cytogenetisch onderzoek via de weg der weefselkweek verloopt moge in het kort worden weergegeven.

*Bloed-onderzoek.* Dit onderzoek duurt dagen. Daartoe worden de lymfocyten benut, omdat alleen de mononucleaire cellen uit het perifere bloed nog in staat zijn zich te delen. Er wordt vijftien ml bloed afgenomen en opgevangen in een tube met heparine. De erythrocyten worden afgecentrifugeerd. Het plasma en de leukocyten worden afgepipetteerd. De lymfocyten worden drie dagen op

lichaamstemperatuur gekweekt. Na drie dagen wordt het delingsproces afgeremd door toevoeging van colchicine, waardoor er een maximum aan celdeling in de metafase resulteert, de fase waarin de chromosomen duidelijk zichtbaar zijn en in het equatoriaal-vlak liggen. Na afcentrifugeren worden de chromosomen in de cellen geteld en gefotografeerd. Zij worden ieder afzonderlijk uit de foto geknipt en volgens het Denver-systeem op volgorde gelegd, volgens lengte en plaats van het centromeer.

*Huid-biopsie.* Dit onderzoek neemt weken in beslag. Een plakje epidermis van een halve cm doorsnee wordt verwijderd en in een cultuurmedium gebracht. Er wordt vervolgens gekweekt bij een temperatuur van 37° Celsius. Daarna wordt weer colchicine toegevoegd. Vervolgens vindt onderzoek met de fasencontrastmicroscop plaats. De fibroblasten (spool-vormige cellen) worden bekeken. De duur der kweek bedraagt één week bij baby's, en twee weken bij ouderen. De chromosomen worden geteld en gefotografeerd. Tenslotte worden zij uitgeknipt en op volgorde gelegd.

Betreft het een geval van trisomie bij het mongooltje, dan is verder onderzoek niet nodig. Met het ouder worden der moeder stijgt de kans op herhaling. Is er sprake van translocatie van chromosoom 21, dan dreigen er meer gevaren en moet men andermaal cytogenetisch onderzoek instellen om uit te maken wie van de ouders de translocatie aanbracht, dit met het oog op een eventueel hertrouwen van die ouder. Verder moet men in een dergelijk geval ook de broers en zusters van het mongooltje onderzoeken, omdat er onder hen een conductor kan zijn.

Aan het einde gekomen van dit anthropogenetisch betoog, zij vermeld, dat de auteur zich om verschillende redenen heeft moeten beperken. Het betreft een tamelijk ingewikkeld onderwerp en het zal hen, die niet geregeld bemoeienis hebben met deze materie, enige moeite hebben gekost de draad van het betoog niet bijster te raken. Moge het zo zijn geweest, dat de lezer althans in grote lijnen meer is vertrouwd geraakt met de genese der mongoloïde idiotie.

Gorter, E. (1939) Kindergeneeskunde. Van Doesburgh, Leiden.

Gustavson, K. H. (1965) Down's syndrome. A clinical and cytogenetical investigation. Institute for medical genetics University Uppsala.

Reed, S. C. (1955) Counseling in medical genetics. Saunders, Londen.

Straaten, A. van (1958) Ned. T. Geneesk. 102, 8.

Ibidem (1959) Geneesk. Bl. 48e reks, XI. met veel literatuurverwijzingen).

Symposion on genetics. (1963) Pediat. Clin. N. Amer. 10, 2 (waarin zeer uitgebreide literatuurverwijzing).

Went, J. J. van (1962) Ned. T. Verlosk. 62, 432.

Wyck, J. A. M. van (1960) Chromosomaal onderzoek bij de mens. Academisch proefschrift Nijmegen.