

ANTHROPOGENETICA EN TANDARTS

J. M. DE HAAS

Het is een te aanvaarden feit, dat de tandarts-algemeen practicus de erfelijkheidsproblemen, waarmede hij op gezette tijden geconfronteerd wordt, niet als zijn belangrijkste zorg beschouwt. Immers in de dagelijkse praktijk ligt diens taak op een geheel ander terrein. De erfelijke afwijkingen, die hij constateert zal hij veelal als zeldzame gevallen zien, zonder er verdere betekenis aan te hechten.

Het terrein van de tandarts is zich sterk aan het verbreden, ook tot erfelijkheidsgebied, zodat de geïnteresseerde collega gedwongen is zijn blik verder te laten gaan dan voor het signaleren van zeldzaamheden. De voortgaande ontwikkeling van de tandheelkunde ook in deze richting zal evenzeer voor de anthropogeneticus duidelijk zijn.

Wat is anthropogenetica?

Anthropogenetica (anthros = mens; genesis = wording) is de wetenschap, die zich bezig houdt met de bestudering van de menselijke erfelijkheid. Dit betekent, dat de anthropogenetica de erfelijke verschijnselen bij de mens bestudeert, tracht te verklaren en de gevonden wetmatigheid tracht te gebruiken ten behoeve van de mens.

Hieruit volgt reeds dadelijk, dat de anthropogeneticus niet slechts een verzamelaar van rariteiten is. Het fatalistische standpunt tegenover erfelijke aandoeningen is reeds lang verlaten. De geneeskunde heeft, nu men tegenover vele erfelijke ziekten niet meer machteloos staat, ook op het gebied der menselijke erfelijkheid haar intrede gedaan. Met enkele voorbeelden moge ik illustreren, dat fatalisme ten deze uit de tijd is. Ik denk aan de toepassing van insuline bij diabetes, hazelip- en gehemeltespleetoperaties, leverpreparaten bij pernicioze anemie, de operatie bij erfelijk scheelzien. Natuurlijk wordt het gen door het ingrijpen van de arts niet veranderd, zodat de overdrachtskansen op het nageslacht gelijk blijven.

Biologische basis

Hoewel de biologische grondslag der erfelijkheid in grote trekken bekend verondersteld mag worden, moge hier ter opfrissing van deze kennis een beknopte uiteenzetting volgen.

Alle erfelijke eigenschappen, die de mens bezit, zijn ontstaan uit de versmelting van eicel en spermatozoën; zij zijn dus steeds opgebouwd uit twee factoren, één afkomstig van de moeder en één van de vader. In de kern van beide cellen bevinden zich de kernlissen (chromosomen), die de dragers van de erfelijke eigenschappen zijn, zoals reeds door ROUX (1887) werd medegedeeld. Alle mensen hebben een gelijk aantal chromosomen (op enkele afwijkingen na).

Bij de vrouw: 22 paar autosomen
 1 paar X chromosomen
Bij de man: 22 paar autosomen
 1 X chromosoom
 1 Y chromosoom

Men meent, dat zich in de chromosomen z.g. genen bevinden, die verantwoordelijk zijn voor één of meer erfelijke eigenschappen. Ook kunnen verschillende genen samen verantwoordelijk zijn voor één erfelijke eigenschap. Het genengarnituur is dus drager van alle erfelijke eigenschappen van het individu. Men spreekt van „genotype”.

De uiterlijke verschijningsvorm van het individu echter is niet alleen afhankelijk van het genenpatroon, doch tevens van milieufactoren. Er zijn veel erfelijke eigenschappen, die slechts door invloed van het milieu tot uiting komen. Iemand, die de erfelijke eigenschap bezit tot sterke pigmentvorming in de huid, zal pas onder invloed van het milieu (ultraviolette straling) bruin worden.

De uiterlijke verschijningsvorm heet „phaenotype”. Genotypisch zijn er twee mogelijkheden, daar iedere erfelijke eigenschap resulteert uit het van de vader en van de moeder verkregen gen.

a. De betreffende genen van vader en moeder zijn gelijk.

b. De betreffende genen van vader en moeder zijn ongelijk.

In geval a spreekt men van „homozygoot”; in geval b van „heterozygoot”.

Voorbeeld: Homozygoot erft van vader zowel als van moeder het gen voor blond haar (geval a).

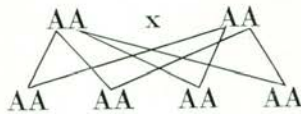
Heterozygoot erft van één der ouders het gen voor blond haar, van de ander het gen voor donker haar (geval b).

Bij heterozygoten zijn er weer verschillende mogelijkheden:

1. Het phaenotype vertoont de eigenschappen van beide geërfde genen (bloedgroep AB)
2. Eén der genen domineert het andere gen (dominant)
3. Het andere gen is dan dus minder werkzaam (recessief).

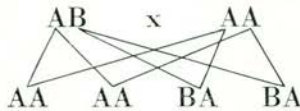
De volgende kruisingen zijn dus mogelijk:

- a. Beide ouders zijn voor een bepaalde eigenschap homozygoot:



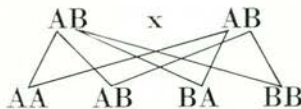
Alle kinderen zullen homozygoot zijn. Zie het voorbeeld hierboven van geval a. De kinderen zullen dus alle blond haar hebben.

- b. Eén der ouders homozygoot, de andere heterozygoot:



50% van de kinderen zijn homozygoot en 50% heterozygoot.

- c. Beide ouders zijn heterozygoot:



50% van de kinderen zijn heterozygoot, 25% homozygoot voor het A gen, 25% homozygoot voor het B gen.

Hoe het phaenotype van de heterozygoot zal zijn is, behalve van de milieufactor ook afhankelijk van de omstandigheid, of er een dominant gen is en zo ja, welk. In het hiervoor genoemde voorbeeld van geval b is er inderdaad sprake van een dominant gen voor donker haar. De heterozygoten zullen dan ook donker haar hebben.

Ingewikkelder wordt het wanneer men bedenkt, dat er in sommige gevallen sprake is van wisselende dominantie; bij het ene heterozygote individu zal een eigenschap dominant zijn, bij het andere zal dezelfde eigenschap niet domineren.

Sommige phaenotypische eigenschappen zijn ontstaan onder invloed van een reeks recessieve eigenschappen. Een voorbeeld van een recessieve eigenschap, die facultatief dominant voorkomt, is de hazelip en het gespleten gehemelte. Volgens een onderzoek van SANDERS komt in Nederland op de 954 geboorten 1 hazelip voor (phaenotype). Genotypisch echter 1 op 16.

Plaatselijke omstandigheden kunnen bij een onderzoek oorzaak zijn van zeer verschillende uitkomsten.

SANDERS onderzocht in 1934 de bevolking van een kleine plaats, waar ongeveer 1 op 100 kinderen geboren werd met een hazelip of gespleten verhemelte. Door bloedverwante huwelijken in een dergelijk geïsoleerd gebied ontstaat een opeenhoping van erfelijke eigenschappen en dus een grotere kans, dat zij zich in het phaenotype manifesteren.

Dat ook de milieufactor op zichzelf tot erfelijke eigenschappen kan leiden moet in zijn algemeenheid worden ontkend. Reeds vele duizenden jaren werden de voeten van de Chinese meisjes tot klompjes ingesnoerd. Toch worden zij nog steeds met normale voetjes geboren. Ook proeven, die verricht zijn met een oneindig aantal generaties muizen, waarvan de staart werd afgekap, hebben niet geleid tot het ontstaan van een muizensoort met een kort staartstompje.

Eén milieufactor echter bestaat er, die wèl verantwoordelijk gesteld kan worden voor het optreden van erfelijke eigenschappen, in de vorm van mutaties. Dat is de radio-actieve straling.

Zoals de zaken thans staan zal men slechts met deze milieufactor, als oorzaak voor het ontstaan van erfelijke eigenschappen, rekening hebben te houden.

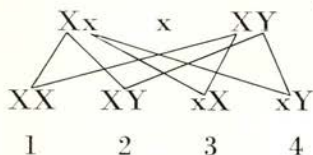
Geslachtsgebonden erfelijkheid

Er zijn erfelijke eigenschappen, die aan het X chromosoom gebonden zijn. Deze kunnen weer dominant en recessief voorkomen.

Als voorbeeld van recessief X chromosoom gebonden aan erfelijke eigenschappen zijn genoemd de hemofilie, waarbij de zoon het gen van zijn moeder erft. De kruising is als volgt:

X is het gezonde gen van het X chromosoom.

x is het hemofilie-gen.



1. twee gezonde X genen (meisje)
2. één gezond gen en één gezond Y gen (jongen)
3. één gezond X gen en één hemofilie-gen, dat echter recessief is en dus phaenotypisch niet tot uiting komt (meisje).
4. één gezond Y gen
 één homefiel-gen.

Daar dit gen x chromosomaal gebonden is en dus in het Y chromosoom geen tegenspeler vindt, die het x gen kan domineren, zal dit mannelijk individu, hoewel de eigenschap recessief is, toch aan hemofilie lijden.

Bij sommige volken, waar de vrouw als een tweederangs menselijk wezen beschouwd wordt, is het sinds eeuwen gebruik, de vrouw te straffen, als zij slechts dochters voortbrengt. Deze straffen lopen bij diverse volken nogal uiteen:

Doodstraf in pre-islamitische Arabische samenlevingen.

Echtscheiding bij sommige thans levende Arabische stammen.

Stokslagen bij de oude Chinezen.

Verbanning naar een ander deel van het huis en bij sommige geïsoleerd levende boeren-gemeenschappen in Nederland veronachtzaming.

Het zal echter duidelijk zijn, dat niet de vrouw, maar de man verantwoordelijk is (in biologische zin) voor het niet voortbrengen van jongens, daar alleen hij de bezitter is van het mannelijk Y chromosoom.

Onderzoek

De biologische genetica en de anthropogenetica verschillen in hun onderzoeksmethoden sterk. De biologische geneticus kan experimenteren en selecteren. Geleide kruising is voor hem mogelijk. Hij kan bij het dierexperiment werken met ontelbare generaties, evenals bij planten.

De anthropogeneticus kan niet experimenteren, niet selecteren en geleide kruising ligt ook niet binnen zijn bereik. Hij zal zich moeten verzekeren van de medewerking van de te bestuderen individuen, stambomen moeten opstellen, waarin de te onderzoeken eigenschap zichtbaar is, hulp vragen van de burgerlijke stand, waarin hij gegevens over familierelaties kan terugvinden. Hij zal zich in de eerste plaats moeten richten op het phaenotype. Hij is, in tegenstelling met de biologische geneticus, bij uitstek een phaenotypoloog.

Verschillende methoden van onderzoek staan de anthropogeneticus ten dienste.

Tweelingonderzoek

Voor het erfelijkheidsonderzoek zijn identieke tweelingen van groot belang. Alle erfelijke eigenschappen zal men bij de eenzijdige tweeling genotypisch bij beide individuen vinden. Heeft één van de tweelingbroers of -zusters een eigenschap, die de andere mist, dan kan deze bij een identieke tweeling niet erfelijk zijn, doch is verworven.

Interessant is het, identieke tweelingen te bestuderen die in verschillen-

de milieus opgroeien, om aldus een inzicht te krijgen omtrent de invloed van het milieu op het phaenotype.

Prof. SIEMENS heeft een polysymptomatische vergelijkingsmethodiek opgesteld om te kunnen komen tot de diagnose „identieke tweeling”. Hierbij vergelijkt hij een lijst erfelijke eigenschappen, heteroögen in de populatie voorkomend met een gelijke expressie.

Het blijkt, dat gemiddeld de concordantie bij identieke tweelingen belangrijk groter is dan bij niet-identieke tweelingen. Discordantie bij identieke tweelingen is altijd te verwachten, daar van absolute gelijkwaardigheid van het milieu post-nataal nooit sprake kan zijn, terwijl pre-nataal de milieu-factoren ook veelal niet gelijk zijn geweest.

Stamboonderzoek

Ook het stamboonderzoek neemt een belangrijke plaats in, ter verkrijging van een inzicht in de wijze van overerving van bepaalde erfelijke eigenschappen.

Tot dat doel worden van daarvoor in aanmerking komende families stambomen gemaakt met betrekking tot zoveel mogelijk generaties. De individuen, die een bepaalde erfelijke eigenschap bezitten, worden in de stamboom zwart aangegeven. Een stamboom, die er als een „krentenbrood” uitziet, herbergt personen met een dominant erfelijke eigenschap. Vindt men in de stamboom slechts enkele zwart aangegeven individuen, dan heeft men niet met een dominante eigenschap te maken. Ook X-chromosomaal gebonden eigenschappen kan men terstond uit een stamboom aflezen.

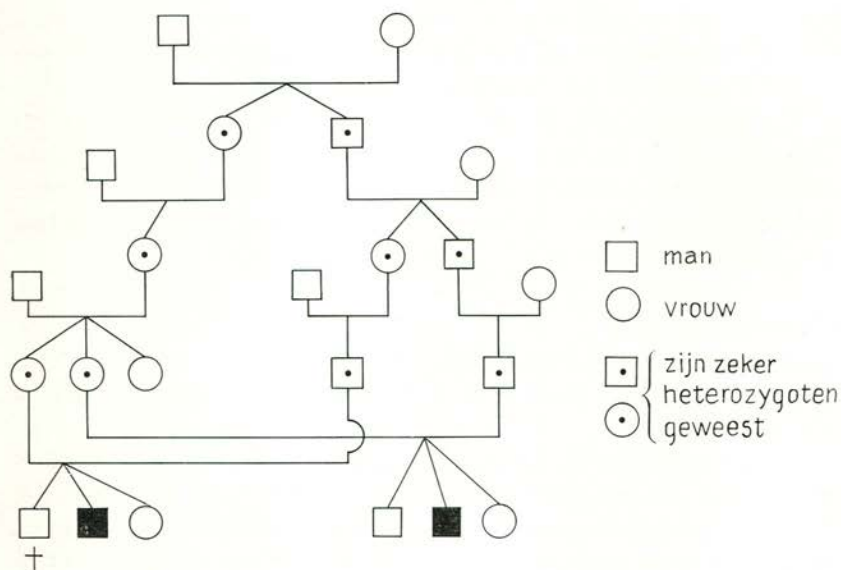
Door het maken van stambomen zal men dus een inzicht kunnen verkrijgen in de wijze waarop bepaalde erfelijke eigenschappen worden overgedragen. Tevens zal men vaak bij zeldzame recessieve afwijkingen, die zich bij een patiënt manifesteren, door het maken van een zo uitgebreid mogelijke stamboom ontdekken, dat deze ergens een gesloten ring vormt, zodat bloedverwantschap van de ouders aangetoond is, vaak zonder dat zijzelf daarvan op de hoogte waren.

Vele generaties van normale heterozygoten kunnen tussen het bloedverwante huwelijk en de laatst voorgekomen afwijking in de familie liggen. Zelfs is het mogelijk dat, voor zover kan worden nagegaan, de eruptie in de familie de eerste is.

Een stamboom van bloedverwant huwelijk, tengevolge waarvan een eruptie van hypofysaire reuzengroei (acromegalie) ontstond, wordt door LEVA vermeld.

De twee patiënten, die in de stamboom zwart zijn aangegeven, verte-

genwoordigen geïsoleerde gevallen. De ouders van beide personen waren achterneef en achternicht en hadden bovendien dezelfde over-grootouders.



Populatieonderzoek

Dit onderzoek richt zich speciaal op hele bevolkingen of bevolkingsgroepen. De frequentie van het vóórkomen van bepaalde erfelijke eigenschappen in de populatie tracht men te bepalen. De aanwezigheid van mutaties en de verspreiding van bepaalde genen in de populatie kunnen worden bepaald. Men kan daardoor komen tot een erfelijkheidsprognose. Statistische bewerking van het materiaal is belangrijk.

Isolaatgebieden

Ons land telt verscheidene isolaatgebieden; gebieden dus, waar bloedverwante huwelijken veelvuldig voorkomen, vaak als gevolg van de geïsoleerde ligging van die gebieden, soms uit hoofde van een traditie, waardoor huwelijken met partners uit andere dorpen niet worden aanvaard.

Eén van deze isolaatgebieden was het Heike in Zuid-West-Brabant. Een groot aantal bloedverwante huwelijken is daar sinds generaties gesloten. Behalve van verschillende andere erfelijke afwijkingen is het Heike het gebied van de microcefalie. De lijdens zelf zijn homozygoot. Zij komen als huwelijkspartner uiteraard niet in aanmerking. Zij zijn imbeciel en hebben een schedeldak, dat men met één hand geheel kan omvatten. De afwijking

is recessief. Het aantal heterozygoten is in dit gebied natuurlijk aanzienlijk.

Door de betere communicatiemiddelen lossen de isolaatgebieden thans snel op. De heterozygoten zwermen dus uit door het land en gaan huwelijken aan met partners uit andere gebieden. Hierdoor wordt de erfelijke afwijking genotypisch vanuit het isolaatgebied verspreid, zodat het aantal heterozygoten in Nederland op den duur zal stijgen. De stijging zal zich gestadig voortzetten, zodat verwacht mag worden dat, hoewel in de eerste tijd het aantal microcefalen gaat dalen door het verminderen van het aantal bloedverwante huwelijken, door de langzame „vergiftiging” van het volk met het recessieve gen, te eniger tijd een eruptie van geboorten van microcefalen zich zal voordoen. Van dit standpunt ware het beter als de isolaatgebieden zich niet oplossen.

Preventie

Het is dus duidelijk, dat de anthropogenetica een deel van de geneeskunde is, dat zich niet richt op de zieke of op het voorkomen van ziekten bij de huidige mens (preventieve geneeskunde), doch op het nageslacht, hierbij gebruik makende van het onderzoek van de huidige mens en indien mogelijk ook van het voorgeslacht. Men kan de anthropogenetica dus rekenen tot de preventieve geneeskunde, een term overigens, die met zichzelf in tegenspraak is; immers, indien ziekten voorkómen worden, kan er van genezen geen sprake meer zijn.

Hulpwetenschappen

De anthropogeneticus maakt uiteraard gebruik van de bevindingen van de biologische geneticus, de biochemicus, de anthropoloog en de cytogenicus.

Hij zal hun hulp ook steeds moeten invoeren en op samenwerking moeten kunnen rekenen. Voor de mens zal echter op dit terrein de medicus-anthropogeneticus de centrale figuur moeten blijven. Immers het erfelijkheidsonderzoek bij de mens begint en eindigt phaenotypologisch.

Het laboratorium, hoe belangrijk ook, kan op anthropogenetisch gebied niets doen zonder de medicus-anthropogeneticus.

De plaats van de tandarts

Vanzelfsprekend is het voor de tandarts van belang, kennis te hebben van erfelijke afwijkingen in het algemeen en van erfelijke afwijkingen op zijn terrein in het bijzonder. Om deze kennis te verwerven zal hij mogelijk aangetrokken worden om zich met het onderzoek op dit gebied be-

zig te houden, daar men anthropogenetisch onderzoek op tandheelkundig gebied onmogelijk geheel aan de arts-anthropogeneticus zal kunnen overlaten; deze moet zich op elk gebied van de geneeskunde bewegen en bij zijn onderzoekingen regelmatig de hulp inroepen van specialisten. Dit zal voor onderzoek op tandheelkundig terrein zeker noodzakelijk zijn, daar dit gebied zó specialistisch is, dat het voor de arts ondoenlijk is zonder deskundige hulp onderzoek te verrichten. De uiteraard beperkte opleiding van de arts op het gebied der tandheelkunde doet zijn invloed in deze gelden.

Afgezien hiervan is onderzoek van de erfelijkheid inzake het gebit in breder verband noodzakelijk. Veelvuldig komt het n.l. voor, dat een complex van erfelijke afwijkingen gezamenlijk optreedt met dien verstande, dat dit complex zich kan manifesteren bij één patiënt, doch de mogelijkheid bestaat ook, dat een deel van dit complex zich vertoont bij één individu en dat andere delen van het complex aangetroffen worden bij familieleden.

Zo'n „syndroom” is voor het opsporen van dragers van bepaalde erfelijke eigenschappen van het grootste belang. Immers, weet men eenmaal dat bepaalde erfelijke eigenschappen een syndroom vormen en vindt men een individu, dat een deel van de eigenschappen van het syndroom phaenotypisch vertoont, dan weet men ook, dat hij de mogelijkheid in zich bergt, andere tot het syndroom behorende eigenschappen, over te dragen op het nageslacht, hoewel die phaenotypisch bij hem niet gemanifesteerd zijn. Zijn één of meer van die genotypisch aanwezige erfelijke afwijkingen van ernstige aard en de phaenotypische verschijnselen niet, dan zal het van groot belang zijn voor de niets vermoedende persoon in kwestie, dat hij op de hoogte gesteld wordt van de genotypische factoren, die hij in zich draagt. Daarnaast zal de berekening van de kans op een nageslacht met ernstige afwijkingen voor hem zeker ook van belang zijn.

Afwijkingen, behorende tot een syndroom, die voor de anthropogeneticus het meest in aanmerking komen, zijn die, welke zichtbaar zijn zonder ingewikkeld en moeizaam onderzoek. Hiertoe mag men vele gebits- en mondafwijkingen rekenen. De mond is gemakkelijk toegankelijk, goed te overzien en de patiënt behoeft er niet toe overgehaald te worden zich te ontkleden, wat bij personen die phaenotypisch slechts afwijkingen vertonen, die hen in 't minst niet hinderen of waarvan zij zich zelfs niet bewust zijn, vaak op overwegende bezwaren stuit.

Er zijn reeds tal van syndromen bekend. Enkele ontdekkers van syndromen hebben ook het gebit aan een onderzoek onderworpen en soms afwijkingen gevonden, die zij bij het syndroom hebben betrokken. Echter

is hierbij vrijwel nooit een tandarts geraadpleegd. Dit kan tot vergissingen leiden.

Prof. FRANÇOIS uit Gent, die de ontdekking van een syndroom op zijn naam heeft staan, heeft bij dit symptomencomplex gedeeltelijke anodontie betrokken. Zijn patiëntenmateriaal was zeer beperkt. Hij kende de patiënten niet uit de periode van vóór het wisselen. Hij heeft ook niet bij de behandelende tandartsen geïnformeerd of soms extracties hadden plaats gevonden. Echter op een mij getoonde röntgenfoto van het onderfront van één dezer patiënten waarin inderdaad twee elementen ontbraken, kon ik toch nog vrij duidelijk de alveolewand van beide ontbrekende elementen onderscheiden. Het ligt voor de hand dat hier vroeger extracties moeten zijn verricht.

Uit deze uiteenzetting moge blijken, dat bij het onderzoek van deze schakel tussen voor- en nageslacht ook de tandarts een taak is toebedeeld. Het verslag van een onderzoek naar een mogelijk verband tussen erfelijke geestelijke minderwaardigheid en gebitreducties moge dit nog verduidelijken*).

J. Wagenaarlaan 44, Heemstede.

*) In een volgend nummer.