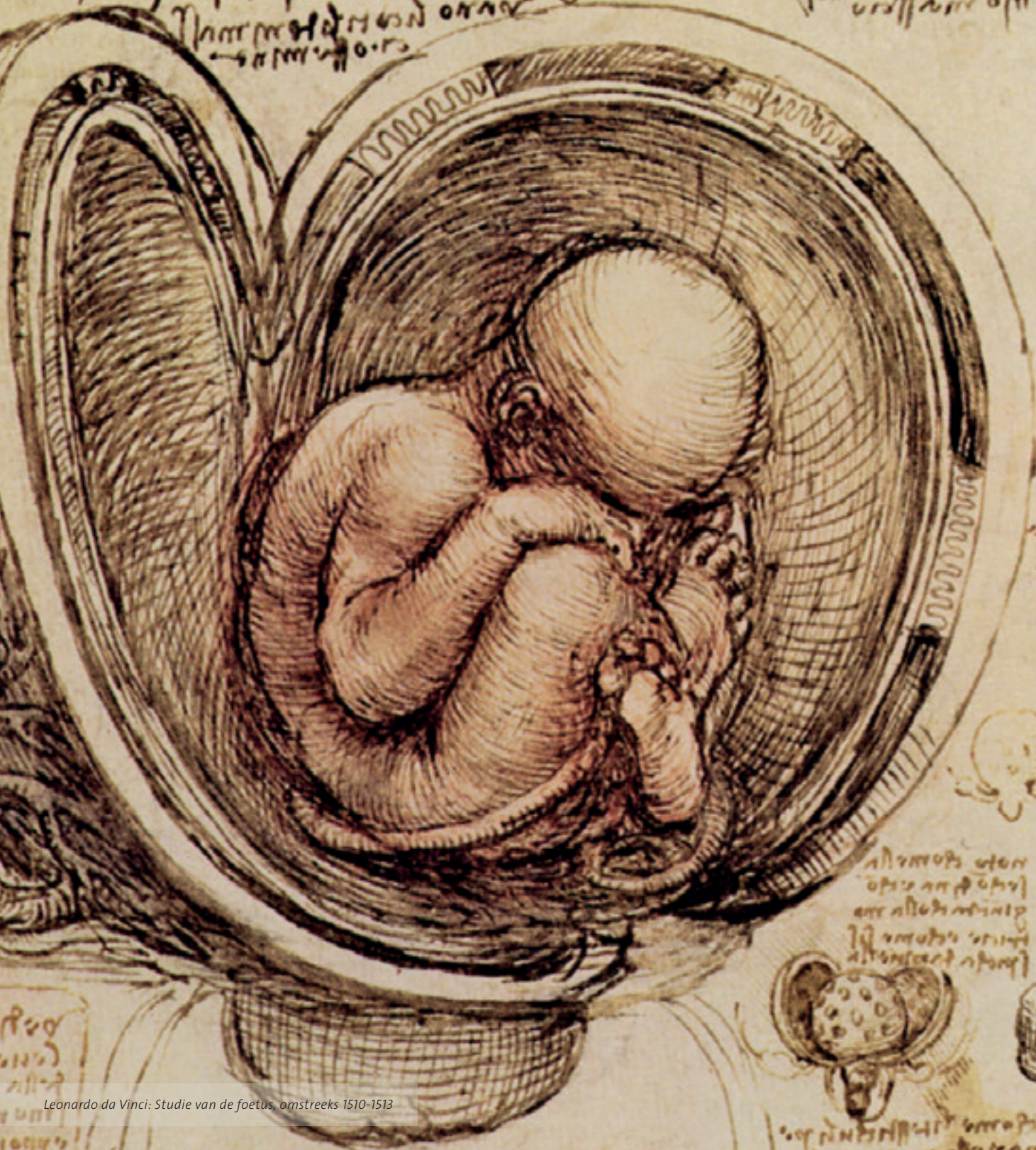




Vruchtbaarheid en Geneeskunde

Handwritten text in a cursive script, likely a Latin manuscript, located at the top left of the page.



Handwritten text in a cursive script, located on the right side of the page, adjacent to the main anatomical drawing.



Handwritten text in a cursive script, located below the small anatomical sketch of the fetal head.



Handwritten text in a cursive script, located at the bottom right of the page, below the small anatomical sketches.

Leonardo da Vinci: Studie van de foetus, omstreeks 1510-1513



Vruchtbaarheid en Geneeskunde

- * Het wetenschappelijk denken over vruchtbaarheid en voortplanting
- * Erfelijkheid, genen en genetische aandoeningen
- * De zwangerschapstest door de eeuwen heen
- * Ongewenste kinderloosheid
- * Geneeskundige behandeling van kinderloosheid en erfelijke ziekten.
- * Medisch geassisteerde voortplanting en ethiek

Uitgave bij de expositie 'Vruchtbaarheid en Geneeskunde'
Maastricht UMC+

2016

Samengesteld door Eddy Houwaart, Frans Ramaekers, Hans Evers en Guido de Wert,
namens de Werkgroep Medische Geschiedenis Maastricht UMC+
In samenwerking met Museum Boerhaave, Joep Geraedts en John Dumoulin.
Ontwerp en realisatie: Grafische Dienst Maastricht UMC+

Copyright 2016 Department of Health, Ethics and Society, Maastricht UMC+
Attn.: Eddy Houwaart, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording or any information storage and retrieval system, without permission from the Department of Health, Ethics and Society.

Voorwoord

Vruchtbaarheid en zwangerschap zijn de basis van ons voortbestaan en als zodanig reden voor verwondering en een belangrijke drijfveer voor onderzoek. Nederlandse onderzoekers hebben door de eeuwen heen belangrijke bijdragen geleverd aan de kennis op dit gebied. Daarbij zijn vooral Reinier de Graaf en Jan Swammerdam bekend geworden door hun beschrijving van de vrouwelijke geslachtsorganen en de follikel die de eicel bevat. Antonie van Leeuwenhoek beschreef als eerste de spermatozo.

Zwanger worden is niet altijd evident. Ongewenste kinderloosheid is een probleem van alle tijden, maar tegenwoordig is het mogelijk middels in vitro fertilisatie (IVF) de natuur een handje te helpen. Verder kan genetische embryoselectie na IVF erfelijke afwijkingen bij onze nakomelingen voorkomen. Daar zijn echter ethische dilemma's mee verbonden.

Deze expositie wil de ontwikkeling van kennis op het gebied van de vruchtbaarheid in een historisch perspectief plaatsen en illustreren hoe medische en genetische ontwikkelingen binnen het Maastricht UMC+ hebben bijgedragen aan de bevordering van de medisch geassisteerde voortplanting en DNA-analyse ten behoeve van embryo-selectie. Ook wordt aandacht besteed aan de ethische en politieke kwesties die door deze ontwikkelingen worden opgeroepen.

Namens de Werkgroep Medische Geschiedenis MUMC+:

Eddy Houwaart, hoogleraar medische geschiedenis, vakgroep Metamedica en

Frans Ramaekers, hoogleraar moleculaire celbiologie en wetenschappelijk directeur GROW-School voor Oncologie & Ontwikkelingsbiologie,

Het wetenschappelijk denken over vruchtbaarheid en voortplanting



Aristoteles (384-222 v. Chr.)
De biologische opvattingen van de Griekse natuuronderzoeker en filosoof Aristoteles waren toonaangevend in Europa tot in de zeventiende eeuw.

Al in de Griekse oudheid probeerde men het wonder van nieuw leven van mens en dier te begrijpen. Hippocrates (460 v C.), aartsvader van de westerse geneeskunde, formuleerde de stelling van de twee zaden, waarbij zowel de moeder als de vader via ruggemerg, nieren en geslachtsorganen zaad produceerden. Bij geslachtsgemeenschap vond een vermenging van beide zaadvloeistoffen plaats, waarna een embryo kon ontstaan. De verhouding tussen de hoeveelheid mannelijk en vrouwelijk zaad bepaalde het geslacht

van de nakomeling. Invloedrijker waren de inzichten van de natuuronderzoeker en filosoof Aristoteles (384-222 v Chr.). Volgens Aristoteles produceerden vrouwen geen zaad, maar vormde het menstruele bloed bij de vrouw de grondsubstantie waarvan het embryo werd gemaakt. Mannelijk zaad diende slechts om de omvorming van bloed in embryo op gang te helpen (metamorfosis). De gebeurtenissen daarna in de baarmoeder verliepen als een soort 'uurwerk', dat onontkoombaar tot een complete foetus zou leiden (epigenese).



1



2



3

De conceptie volgens Aristoteles

Afbeeldingen uit de 16e eeuw die de Aristotelische opvatting weergeven dat het menstruele bloed bij de vrouw de grondsubstantie van het embryo vormt.

Afb. 1 Aan de oppervlakte van de dooierachtige massa van bloed en zaad verschijnen na zes dagen bloedvaatjes en kleine witte plekken die het begin vormen van de lever, het hart en de hersenen.

Afb. 2 De bloedvaten hebben na 12 dagen het silhouet van een menselijk wezen aangenomen.

Afb. 3 De volledig aangelegde foetus na 18 dagen, die alleen nog maar behoeft te groeien.

Uit: Jacob Rueff, *De Conceptu et Generatione Hominis*. Zürich, 1554.

De eicel en de spermatozo

De Aristotelische opvattingen waren toonaangevend in de wereld van natuuronderzoekers tot in de zeventiende eeuw, toen de eerste moderne anatomische studies van de vrouwelijke geslachtsorganen werden gepubliceerd. Na 1600 groeide de wetenschappelijke kritiek op het Aristotelische idee van de metamorfose en de epigenese. Bron van twijfel was onder meer de betekenis van wat men wel de vrouwelijke zaadballen noemde. Klassieke medici, zoals Galenus (130-200 n Chr.), gingen ervan uit dat zich in de buikholte van vrouwen twee teel- of zaadballen bevonden, vergelijkbaar met de uitwendige mannelijk zaadballen of testes. Anatomisch onderzoek in de 16e eeuw deed vermoeden dat deze vrouwelijke testes eigenlijk 'eiernesten' ofwel ovaria waren.

De definitieve ommekeer kwam met het onderzoek van de Engelse arts en anatoom William Harvey (1578-1659) en de Nederlandse onderzoekers Reinier de Graaf (1641-1673) en Jan Swammerdam (1637-1680). In 1651 beschreef

Harvey in zijn *De Generatione Animalium* dat hij met de beste wil van de wereld geen enkel bewijs kon vinden voor de Aristotelische mengsels van bloed en sperma, hetgeen tot het ontstaan van het embryo zou moeten leiden. In dezelfde publicatie sprak hij de hypothese uit dat ook bij zoogdieren de nakomelingen uit een ei kwamen (*omne vivum ex ovo*). Twintig jaar later publiceerde de Delftse medicus Reinier de Graaf een nauwgezet onderzoek van de inwendige en uitwendige geslachtsorganen.

Reinier de Graaf (1641-1673)

Portret van de Delftse medicus en anatoom Reinier de Graaf: "alle mensen en overige dieren hebben hun oorsprong uit een ei".

De Delftse medicus en anatoom Reinier de Graaf deed jarenlang onderzoek naar de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen bij koeien, schapen en konijnen. In 1672 publiceerde hij in Leiden "een nieuw tractaat over de organen van de vrouwen, die de voortplanting dienen". In het boek beschrijft de Graaf nauwkeurig de ontwikkeling van de eierstokken na bevruchting. Het boek oogste al snel nationaal en internationaal veel lof, vooral ook vanwege de heldere illustraties.

R. de Graaf, De mulierum organis generatione inservientibus tractatus novus. Leiden, 1672.



Na onderzoek op konijnen beschreef hij dat na paring in de vrouwelijke testes 'blaaskens vol vocht, Senuen en Saedt bereydende vaten' konden worden gevonden. Volgens De Graaf bevatten deze 'kleine bollekens' de kiem van waaruit zich na de bevruchting een individu kon ontwikkelen. In deze, later naar hem vernoemde Graafse follikels bevindt zich het vrouwelijk ei, dat De Graaf overigens vrijwel zeker niet direct heeft waargenomen. Hij was ervan overtuigd dat 'zowel de mensen als alle overige dieren, die men levend barend noemt, evenzeer hun oorsprong hebben uit een ei als de eierleggende dieren'. De Graaf, nog onbekend met het bestaan van spermatozoën, meende dat de bevruchting van het ei in het ovarium plaatsvond, waarna het bevruchte ei werd uitgestoten en zijn weg zocht naar de baarmoeder.



Eyer-nest van een koe en schaap
 "Eyer-nest" van een koe en schaap, met de veranderingen van de 'ova' (eieren) nadat de dieren gedekt zijn. Met de letters BB (bij de pijl rechtsboven) wordt in de opengesneden eierstok de klierachtige substantie aangewezen, die na het uitwerpen van het bevruchte ei in de eierstok gevonden wordt. Anders dan zijn tijdgenoten kende De Graaf, die het bevruchte ei zelf nooit heeft waargenomen, aan deze blaasjes een beslissende betekenis voor de voortplanting toe. Zij bevatten de kiem waaruit zich na bevruchting een nieuw individu ontwikkelen kan. Zij zijn dus als het ware de 'eieren'. De blaasjes zijn jaren later aangeduid als de Graafse follikels.
 Uit: Reinier de Graaf, *Mulierum organis* (1672),plaat 15

*Spermatozoën kende
 De Graaf nog niet*



Spermatozoën kende De Graaf nog niet. Hij nam aan dat van het zaad in de vagina 'Saadt-lugt' uitging, die doordringt tot in de eierstokken, waar die lucht een soort gisting in het ei op gang brengt. Vervolgens kwam het ei in ontwikkeling en werd het uitgestoten naar de baarmoeder.

In dezelfde jaren dat De Graaf de wetenschappelijke embryologie op een geheel nieuw spoor zette, groeide ook het inzicht in de aard van het mannelijk sperma. In 1677 maakte de Delftse lakenhandelaar en onderzoeker Antonie van Leeuwenhoek (1637-1723)

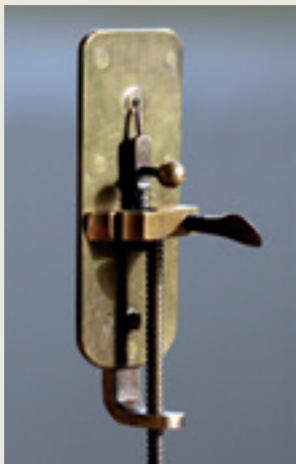


ANTONIUS A LEEUWENHOEK.
Regia Societatis Londinensis
membrum.

bekend dat hij via een door hem zelf vervaardigde microscoop 'levende dierkens' in het sperma had waargenomen. Het bestaan van spermatozoa werd daarna snel door anderen bevestigd, wat natuurlijk tot discussies leidde over de rol van deze spermatozoa bij de bevruchting van het vrouwelijk ei. Van Leeuwenhoek zelf hield het erop dat deze 'animalcula' de wezenlijke kiem van het nieuwe dier of de nieuwe mens was. Ook Nicolaas Hartsoeker (1656-1725) hing deze theorie aan en publiceerde in 1695 zelfs zijn hypothese dat spermacellen reeds een compleet klein mensje (homunculus) zouden bevatten.

Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723)

In de 2e helft van de zeventiende eeuw was sprake van een ongekenke bloei in het microscopisch onderzoek. Naast de Engelsman Robert Hooke, de Italiaan Marcello Malpighi en de Amsterdamse medicus Jan Swammerdam speelde de Delftse lakenhandelaar, wijnroeier, landmeter, glasblazer en autodidact Antoni van Leeuwenhoek een hoofdrol in dit onderzoek.

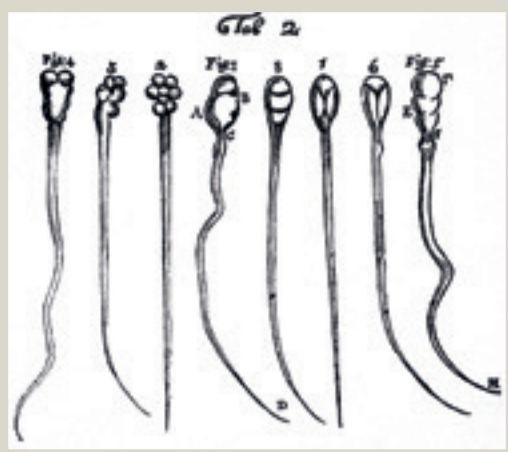


Replica Leeuwenhoek microscoop

Van Leeuwenhoek ontwierp met veel succes een microscoop met één lens, gevat tussen twee platen. Het onderzoeksobject werd bevestigd op een pen die met een aantal schroeven ten opzichte van de lens kon worden ingesteld. Van Leeuwenhoek vervaardigde de lenzen via glasblazen, maar ook via het slijpen van glas. Hij bereikte daarmee een vergroting van 100 tot 250 x. Hij heeft meer dan vijfhonderd van deze microscopen gemaakt. Daarvan zijn er slechts een tiental overgebleven.

Evenals Reinier de Graaf deed Van Leeuwenhoek onderzoek naar mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen bij konijnen en honden. Maar in dit onderzoek nam hij een tegenovergestelde positie in. In 1677 meldde Van Leeuwenhoek bij de Royal Society in Londen, waar De Graaf hem vier jaar eerder had geïntroduceerd, dat hij in het menselijk sperma zaadcellen ("levende dierkens") had ontdekt. Tussen 1678 en 1685 kwam hij met steeds weer nieuwe gegevens, die moesten aantonen dat De Graaf en de andere 'ovisten' ongelijk hadden. Ofwel dat 'het saet vanden man, alleen de vrugt formeert'.

Observationes D. Anthonii Lewenhoeck, de natis e semine genitali animalculis. *Philosophical Transactions Royal Society Vol. 12 (1677-1678)*, p. 1040-1046.

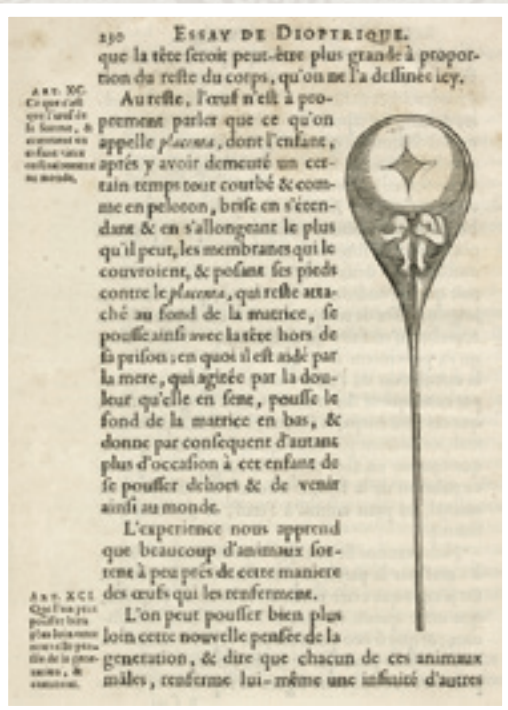


Van Leeuwenhoeks tekeningen van zaadcellen

Tekeningen van zaadcellen door Van Leeuwenhoek zelf gemaakt (1678). Figuren 1-4 tonen menselijke zaadcellen (3 dode en 1 levende), figuren 5-8 die van een hond. Van Leeuwenhoek meende

dat het volwassen dier al volledig in miniatuurformaat in de zaadcel aanwezig was.

Hij was dus niet alleen aanhanger van de preformatietheorie, maar stelde ook dat het embryo voortkomt uit alleen de zaadcel en niet uit het ei. Tot ver in de 18e eeuw bleef de onenigheid tussen ovisten (nieuwe individu komt uit ei) en animalculisten (nieuwe individu komt uit zaadcel) bestaan.



Zaadcel volgens Nicholas Hartsoeker (1656-1725)

Evenals Van Leeuwenhoek ging de Amsterdamse onderzoeker Nicholas Hartsoeker ervan uit dat het volwassen dier al volledig in miniatuurformaat in de zaadcel aanwezig was. In de afbeelding die hij in 1794 publiceerde toonde hij

de kop van een zaadcel waarin al een klein mensje zat (homunculus).

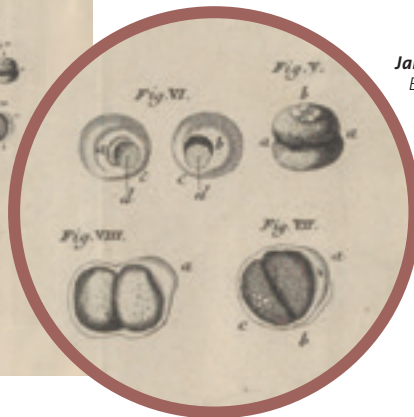
Hij gaf niet aan wat hij heeft gezien, maar hoe de zaadcel eruit zou zien als men met betere microscopen had kunnen kijken! N. Hartsoeker, *Essai de Dioptrique*. Paris, 1694, p. 230.

De preformatietheorie

Het anatomisch onderzoek van de 17e eeuw had de medische en biologische opvattingen uit de Oudheid onomkeerbaar kunnen weerleggen. De stemming was anti-Aristotelisch, wat betekende dat het gehele concept van metamorfose en epigenese overboord werd gezet. Aristoteles ging teveel uit van onbegrepen vitale krachten die de vorming van het embryo moesten verklaren, terwijl men in de 17e en 18e eeuw juist graag naar mechanistische verklaringen zocht, zoals de Engelsman Newton die voor de natuurkunde had geformuleerd. De bevruchting van het ei en vervolgens de ontwikkeling van het embryo verliepen volgens de meeste onderzoekers langs een relatief eenvoudige mechanische weg. Nu men het ei en de spermatozoa

had ontdekt, lag het voor de hand te veronderstellen dat het nieuwe individu met al zijn karakteristieke eigenschappen in miniatuurvorm in deze kiemen lag opgeslagen.

Nadat sperma en ei waren samengekomen, behoefde dit kant en klare organisme nog slechts in 9 maanden uit te groeien tot een levensvatbare zuigeling. Dit moderne alternatief voor de doctrine van Aristoteles is als de preformatietheorie de geschiedenis in gegaan. De onderzoekers verschilden nog wel van mening over één belangrijke vraag. Volgens Van Leeuwenhoek en bijvoorbeeld ook Hartsoeker en Leibniz kwam elk individu voort uit spermatozoa. Anderen zagen juist het vrouwelijk ei als de plaats waar het miniatuurindividu zich bevond. Juist deze laatste groep van onderzoekers, waaronder Jan Swammerdam, heeft de preformatietheorie met veel passie uitgewerkt en verdedigd. Swammerdam deed uitvoerig onderzoek naar de voortplanting van insecten. Bij vlinders ontdekte hij dat delen van het volwassen dier al in de rups aanwezig waren. Dit was volgens Swammerdam een belangrijk bewijs voor het bestaan van de preformatie in het vrouwelijk ei.



Jan Swammerdam (1637-1680): Tweecellig stadium eicel (Fig. VII en VIII)
Een van de eerste afbeeldingen van de deling en het tweecellig stadium van een eicel van de kikker, opgetekend door de Amsterdamse medicus Jan Swammerdam ergens tussen 1665 en 1675. Swammerdam ontwikkelde zich tot een vooraanstaand microscopist en onderzoeker van insecten en vlinders. Hij wordt beschouwd als één van de grondleggers van de zeer succesvolle preformatietheorie: elk volwassen dier is al in de eicel volledig terug te vinden. Swammerdam was een studievriend van De Graaf, maar in 1672 kwamen de mannen met elkaar in conflict over de vraag wie het ei in de eierstokken als eerste had beschreven. De ruzie werd tot in de Londense Royal Society uitgevochten. Die besliste dat geen van beiden als eerste het ei bij zoogdieren had beschreven, maar de Deen Niels Stensen (1638-1686).

Kiembladen en celdeling

Mede door Swammerdam en bijvoorbeeld ook de Italiaanse onderzoeker Marcello Malpighi (1628-1694) beheerste de preformatietheorie het biologisch denken in de 18e eeuw, ook al hadden sommigen wel hun bedenkingen. Een nieuwe fase in het wetenschappelijk denken over vruchtbaarheid en de ontwikkeling van het embryo brak aan in het midden van de 19e eeuw. Toen kwam namelijk nauwkeurig onderzoek op gang naar de precieze ontwikkeling van het embryo en werd vervolgens de cel ontdekt als de basale fysiologische eenheid van alle levende natuur.

In 1827 publiceerde Karl Ernst von Baer (1792-1876) een studie waarin hij - 155 jaar na De Graaf - als eerste via de microscoop het bestaan van het zoogdierei kon aantonen. Daarmee bewees hij definitief dat de embryonale ontwikkeling van alle gewervelde dieren met het ei begint. Een jaar later beschreef Von Baer op indrukwekkende wijze gedetailleerd dat het bevruchte ei in het begin uit een homogene substantie bestaat, van waaruit zich langzaam complexe structuren ontwikkelen. Het mannelijk zaad was volgens Von Baer alleen maar nodig om dit proces in gang te zetten. De ontwikkeling van de bevruchte eicel begint altijd met de vorming van twee duidelijke weefsellagen of kiembladen.

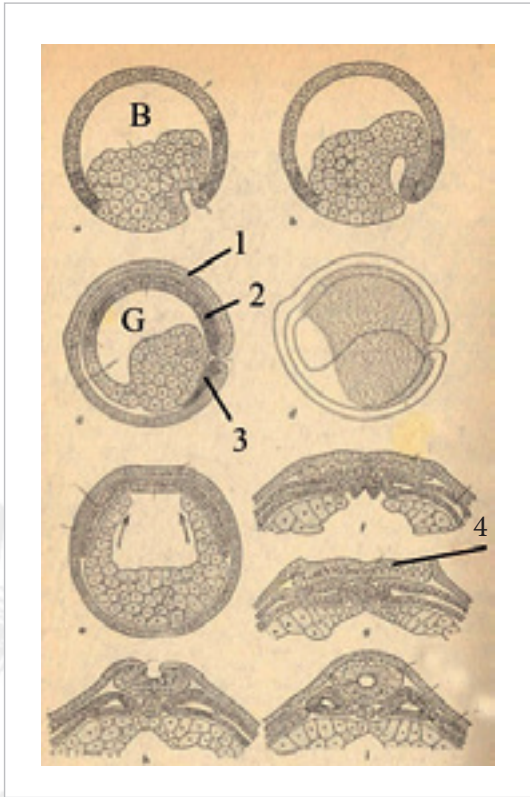
Deze kiembladen splitsten vervolgens waarna elk kiemblad als startpunt diende voor de vorming van een specifieke groep organen (bijvoorbeeld het maag-darm stelsel of het zenuwstelsel).



Karl Ernst von Baer (1792-1876)

De uit Estland afkomstige medicus en grondlegger van de moderne embryologie Karl Ernst von Baer toonde in 1827 als eerste na de publicatie van De Graaf via de microscoop het bestaan van het zoogdierei aan. K.E. von Baer, Über die Bildung des Eies der Säugethiere und des Menschen. Leipzig, 1827.

Bovenstaand een brief van von Baer uit 1828 aan de Academie van Wetenschappen in Sint Petersburg, waarin hij zijn ontdekking van het zoogdierei beschrijft.

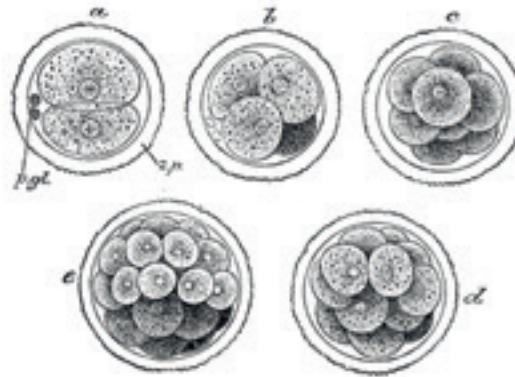


Een tweede belangrijke vernieuwing was het gevolg van de ontdekking van de cel. De Engelsman Robert Hooke (1635-1703) en ook Van Leeuwenhoek hadden al in de 17e eeuw cellen (cellulae) waargenomen, maar zij wisten niet goed wat deze cellen waren. Vanaf 1820, toen er verbeterde microscopen beschikbaar kwamen, gingen de Duitse onderzoekers Theodor Schwann (1810-1882) en Matthias Schleiden (1804-1881), respectievelijk een bioloog en een botanicus, meer in detail naar de inhoud van de cel kijken. Zij beschreven de celvloei-stof (protoplasma) en de celkern en formuleerden een celtheorie, met als belangrijkste stelling dat alle planten en dieren zijn opgebouwd uit dezelfde elementaire eenheden, namelijk cellen. Het normale vermenigvuldigingsmechanisme was volgens hen celdeling.

Van tweecellig naar blastomeren en kiembladen

In 1828 beschreef Von Baer op overtuigende wijze dat het bevruchte ei bij zoogdieren in het begin uit een homogene substantie bestaat, en zich van daaruit via de vorming van zogenaamde kiembladen in de richting van complexe structuren ontwikkelt. De publicatie betekende het definitieve einde van de preformatietheorie.

K.E. von Baer, *Über die Entwicklungsgeschichte der Thiere*. Königsberg, 1828



Tekening van de eerste stadia van de ontwikkeling van de bevruchte eicel door Allen Thomson (1809-1884), Schots arts en bekend anatoom en embryoloog.

Na de bevruchting begint de eicel zich te delen. Na drie dagen bestaat de celklomp uit acht niet-gedifferentieerde cellen, de morula. Deze cellen delen daarna verder. Wanneer ze het 32-cellig stadium hebben bereikt, wijken de cellen uiteen waardoor een holte ontstaat: de blastula (zoals hiernaast afgebeeld). De buitenste cellaag rondom de blastulaholte noemt men de trofoblast. Het geheel noemen we de blastocyst. De trofoblast ontwikkelt zich later tot onder meer de placenta. In een later – hier niet afgebeeld – stadium kunnen we in die celmassa de kiembladen onderscheiden. Hierna begint de orgaanvorming.

Twintig jaar later zou de Duitse onderzoeker Robert Remak (1815-1865) aan deze kiembladen de namen ectoderm, entoderm en mesoderm meegeven – een onderverdeling die wetenschappers in onze tijd nog altijd hanteren.



De "ovologie" volgens Auzoux (1797-1880)

In 19e eeuw werd de embryologie een belangrijk vakgebied. Daarbij aansluitend vervaardigde omstreeks 1860 de Franse arts en anatoom Louis Auzoux uit papier-maché onderwijsmodellen van het vrouwelijk geslachtsorgaan en embryonale stadia. De door hem weergegeven ontwikkeling van menselijke embryo's was in werkelijkheid gebaseerd op de ontwikkeling van kikkervisjes en kippen. De ontwikkeling van het menselijk embryo was nog maar ten dele bekend.

De Duitse medicus Rudolf Virchow (1821-1902) vatte de nieuwe celtheorie in 1855 samen met de beroemd geworden uitspraak 'omnis cellula a cellula'. Kort daarop formuleerde Virchow zijn ideeën over het bestaan van deling van de celkern en zou hij de grondlegger van de cellulaire pathologie worden.



Rudolph Virchow (1821-1902)

Door de invoering van nieuwe typen microscoplen kon men na 1830 steeds beter de inhoud van cellen en de celkernen waarnemen. Onderzoekers concludeerden dat alle planten en dieren uit cellen zijn opgebouwd. De normale vermenigvuldiging vond altijd plaats via celdeling. Dit bracht de Duitse medicus en grondlegger van de celpathologie Rudolf Virchow in 1855 tot de beroemd geworden uitspraak "Omnis cellula a cellula", alle cellen komen uit cellen voort.
Arch. für pathologische anatomie und Physiologie 8 (1855) 23.

"Ich formuliere die Lehre von der pathologischen Generation, von der Neoplasie im Sinne der Cellularpathologie einfach: Omnis cellula a cellula."

Erfelijkheid, genen en genetische aandoeningen



Tegen het eind van de 19e eeuw zorgden uitvoerig microscopisch onderzoek en biologische experimenten voor een reeks ontdekkingen die de moderne embryologie en voortplantingsleer definitief vestigden. Een eerste belangrijke stap was de ontdekking in 1877 door de medicus Hermann Fol (1845-1892) dat spermatozoën de eicel konden binnendringen en dat er vervolgens twee kernen in de bevruchte eicel konden worden waargenomen die op een gegeven moment 'fuseerden'. Het eeuwenoude idee dat de spermacel slechts de prikkel gaf aan de eicel om tot embryo uit te groeien verdween hiermee definitief van tafel.

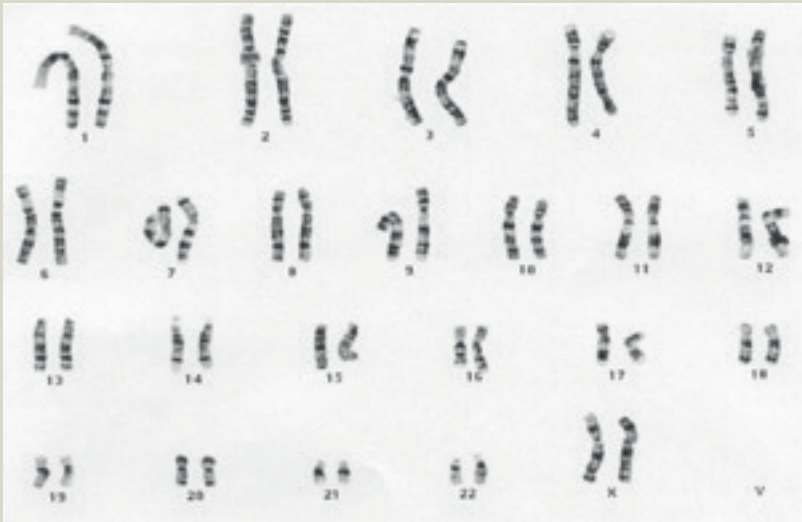
Omstreeks 1880 ontdekten vervolgens de Duitse biologen Eduard Strasburger (1844-1912) en Walther Flemming (1843-1905) dat chromosomen, voortkomend uit een condensatie van kernmateriaal, het erfelijke materiaal van de cel bevatten en dat doorgeven aan de dochtercellen die het resultaat zijn van een celdeling. Flemming ontdekte ook dat, voordat zo'n celdeling plaatsvindt, het aantal chromosomen van een cel verdubbelt.



Walther Flemming (1843-18905): Celdeling en kerndeling

Illustraties van cellen met chromosomen. Bij kerndeling gaan de chromosomen in een aantal stappen paarsgewijs uit elkaar (mitose) nadat eerst alle chromosomen zijn verdubbeld. In 1882 publiceerde de bioloog Walther Flemming deze illustraties in de klassiek geworden beschrijving van de celdeling en kerndeling.

Door een reeks scherpzinnige onderzoeken van een aantal Duitse biologen ontstond rond 1885 de overtuiging dat alle erfelijkheidssubstantie zich in de celkern bevond. Als belangrijkste onderdelen van de celkern beschouwde men de elementen die in 1888 de naam chromosomen kregen. W. Flemming, Zellsubstanz, Kern- und Zelltheilung. Leipzig, 1882.



De mens heeft 46 chromosomen

Rond 1900 kwamen wetenschappers definitief tot de conclusie dat zich in de celkern van menselijke lichaamscellen chromosomen bevinden, die dienst doen als de drager van erfelijke eigenschappen. Maar pas in 1956 ontdekten Joe-Hin Tjio (1919-2001) en Albert Levan (1905-1998) dat de mens in de regel over 46 chromosomen beschikt: 23 paren, waarbij van elk paar één chromosoom van de moeder en één chromosoom van de vader afkomstig is. Eén paar chromosomen bestaat uit twee x-chromosomen (bij de vrouw; zoals hierboven getoond) of uit een x- en een y-chromosoom (bij de man).

Enkele jaren voordat deze inzichten verkregen werden, had de Oostenrijkse monnik Gregor Mendel (1822-1884) zijn overervingsstudies aan de erwt afgerond, maar behalve zichzelf scheen niemand de waarde van deze gegevens te kunnen inschatten toen hij ze in 1865 publiceerde. Mendel ontdekte echter als eerste de genen en hun overervingspatronen. Toen echter in het begin van de twintigste eeuw de plantenfysioloog Hugo de Vries (1848-1935) en de beide botanici Carl Correns (1864-1933) en Erich von Tschermak (1871-1962) zijn resultaten reproduceerden, was de tijd rijp om inzichten uit de celtheorie te combineren met deze erfelijkheidsstudies en werd het verband tussen genen en chromosomen gelegd.

Van celkern naar DNA



Tot aan het einde van de 19e eeuw hadden dus voornamelijk botanici en plantenfysiologen het celbeeld bepaald. Maar in de twintigste eeuw nam de biochemicus het roer van hen over door dieper in de moleculaire samenstelling van de cel en celkern te duiken.

De eerste chemische analyses van de celkern werden echter al in de zestiger en zeventiger jaren van de 19e eeuw uitgevoerd door de Zwitserse arts en chemicus Johan Friedrich Miescher (1844-1895). Hij wist celkernen te isoleren en identificeerde daarin een stof die hij nucleïne noemde, het latere DNA.

Verdere chemische karakterisering leidde tot opheldering van de samenstelling van deze stof en tot het inzicht dat deze de bouwsteen van de chromosomen vormde en dus het erfelijkheidsmolecuul was. Maar het duurde tot 1953 alvorens deze kennis leidde tot de opheldering van de structuur van het DNA-molecuul en daarmee tot de herkenning van de moleculaire mechanismen die onze erfelijkheid reguleren. De studies van velen, waaronder die van Rosalind Franklin (1920-1958), werden door James Watson (geb. 1928) en Francis Crick (1916-2004) in het dubbele helix-model voor het DNA-molecuul samengebracht, een doorbraak die waarschijnlijk de grootste vooruitgang van de laatste eeuwen is voor wat ons begrip van het leven betreft.





De ontdekking van de structuur van het DNA

De Britse fysicus Francis Crick (1916-2004) en de Amerikaanse geneticus James Watson (geb. 1928) demonstreerden in Cambridge in 1953 het door hen uitgedachte dubbelhelix model van het DNA. Het dubbelhelix model loste twee problemen op:

1. Het bood een duidelijke moleculaire structuur voor DNA, waarvan nog maar twee jaar eerder was ontdekt dat het de belangrijkste grondstof van de genen op het chromosoom was.
2. Het gaf een antwoord op een vraag die de genetica sinds 1900 beheerste: hoe kan erfelijke informatie worden gecodeerd en hoe kan de code worden overgedragen van cel op cel, ofwel van generatie op generatie?

De sleutel voor de opheldering van de DNA-structuur kwam overigens van de in Londen en Parijs werkende Rosalind Franklin (1920-1958) die de bouw van moleculen met behulp van röntgenstralen bestudeerde (kristallografie).



Model van de dubbelhelix structuur van het DNA-molecuul.

Deoxyribonucleïnezuur, afgekort als DNA, fungeert als belangrijkste drager van erfelijke informatie in alle bekende organismen.

DNA bestaat uit twee lange strengen van zogenaamde nucleotiden, die elk één zogenaamde (nucleo)base bevat. Het gehele DNA kent vier verschillende (nucleo)bassen die altijd in paren voorkomen: het paar Guanine en Cytosine (G-C) en het paar Adenine en Thymine (A-T). De volgorde van deze paren in het DNA (bijvoorbeeld GCTACCT) verschaft de unieke erfelijke informatie. Zoals met letters woorden, zinnen en boeken gemaakt kunnen worden, zo worden de letters van het DNA gebruikt om erfelijke informatie te coderen. Chromosomen kunnen vele tientallen tot honderden miljoenen van deze paren (letters) bevatten. Het menselijk chromosoom 1, bijvoorbeeld, bevat bijna 250 miljoen baseparen.

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey.¹ They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of two intertwined chains, with the phosphates near the five axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons:

(1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is not salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Pauling in the press. In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is either ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain is a continuous molecule with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the five axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the stems in the two chains are in opposite directions.



Each chain loosely resembles Pauling's model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the major and the minor axis is close to Pauling's standard configuration, the major being roughly perpendicular to the attached base. There is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent chains in the same chain, so that the structure repeats after 12 residues on each chain, that is, after 41 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water content we would expect the bases to lie so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so

that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configuration) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on those assumptions the other member must be thymine: similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain, does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{2,3} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribonucleic acids.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the ester groups seem would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{4,5} on the xiphose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we are concerned, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented, since when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereo-chemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donahue for constant advice and criticism, especially on isotomeric differences. We have unpublished experimental results and ideas of Dr. J. D. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at King's College, London. One of us (J.D.W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. WATSON
F. R. C. CRICK

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, Cambridge, April 2.

¹ Pauling, L., and Corey, L. B. *Nature*, 71, 403 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, 39, 44 (1953).

² Pauling, L., *Acta Chem. Scand.*, 6, 614 (1952).

³ Crick, F. H. C., *The Structure and Function of Nucleic Acids*, Butterworths, London, 1954, p. 107.

⁴ West, G. B., *J. Gen. Physiol.*, 26, 201 (1952).

⁵ Astbury, W. T., *Proc. Roy. Soc. (London)*, 42, 68 (1947).

⁶ Wilkins, M. H. F., and Franklin, R. E., *Nature*, 163, 67 (1949).

De beroemde publicatie van Watson en Crick uit 1953 over de structuur van DNA

J.D.Watson and F.H.C.Crick, *Molecular structure of nucleic acids*. Nature 171 (1953) 737-738.

Gencodes en erfelijke ziekten

Watson en Crick hebben ontdekt dat de blauwdruk van onze erfelijkheid besloten ligt in de opbouw van het DNA-molecuul, aanwezig in de kern van de cel. Deze zeer lange, draadvormige moleculen zou men kunnen vergelijken met een bijna eindeloos lange code bestaande uit vier letters, die in een schier oneindig aantal combinaties achter elkaar geplaatst worden. Een soort gigantische streepjes code, die thans door de geneticus gemakkelijk gelezen kan worden. We weten nu dat onze erfelijkheid zit vevat in de 46 chromosomen van elke celkern, waarvan we er 23 van ma en 23 van pa krijgen. De aparte erfelijke eigenschappen worden ieder bepaald door afzonderlijke genen, gelegen in die lange strengen DNA. Eén zo'n gen beslaat gemiddeld zo'n 300.000 code-streepjes, terwijl de totale DNA streng van de mens enkele tienduizenden genen bevat, die dan ook nog minder dan 10% van het totale DNA beslaan. De resterende, overmaat aan DNA reguleert o.a. het foutloze aflezen van de gencodes. Want de informatie die is neergelegd in het DNA van de kern moet, alvorens zijn gezag in de cel te kunnen laten gelden, worden omgezet in uiteindelijk werkzame stoffen, de eiwitten.

Het zal duidelijk zijn dat in het enorme aantal genen dat bij deze processen betrokken is wel eens fouten kunnen sluipen. Die fouten in het DNA worden over het algemeen efficiënt door de cel hersteld, maar dat is zeker niet altijd het geval. Zo zijn er thans bij de mens vele

duizenden erfelijke ziekten bekend die het gevolg zijn van een blijvende verandering in een gen, een zogenaamde genmutatie. Deze erfelijke afwijkingen, waarvan sikkelcelanemie, spierdystrofie, hypercholesterolemie en de taaislijmziekte slechts enkele voorbeelden zijn, komen in totaal bij ongeveer 1% van de pasgeborenen voor. Alles wat genen beschadigt kan ook kanker veroorzaken. Over de hele wereld verspreid zijn duizenden onderzoekers doende om het menselijke DNA in kaart te brengen, zodat de duizenden erfelijke en spontane afwijkingen in het DNA niet alleen bepaald kunnen worden, maar ook gekoppeld kunnen worden aan bepaalde eigenschappen van onze (zieke) cellen. Wanneer men dan weet hoe een foute DNA-code tot ziekte leidt, zou men tevens gemakkelijker een therapie kunnen ontwikkelen, hetzij via dieet of medicijnen, ofwel via genterapie.

Genetisch bepaalde aandoeningen

Belangrijke genetisch bepaalde aandoeningen, waarvoor reeds langere tijd diagnostische methoden bestaan, zijn bijvoorbeeld Down syndroom en de ziekte van Huntington.

Down syndroom is wel de bekendste chromosomale aandoening. Van deze aandoening werd in 1866 door John Langdon Haydon Down een uitgebreid klinisch beeld gepubliceerd en de afwijking werd daarna naar hem vernoemd.

Kenmerken van een kind met Down syndroom zijn vaak al direct na de geboorte te zien.

Soms bestaat er twijfel, maar ook wanneer er geen twijfel bestaat werd er altijd toch chromosomen-onderzoek gedaan.

Down Syndroom ontstaat doordat bij de deling per cel drie chromosomen nummer 21 in een cel terecht komen. Down syndroom heet daarom ook wel trisomie 21. Ongeveer 95% van de kinderen met Down syndroom heeft deze situatie. Een andere mogelijkheid is die waarbij er een deel van een ander chromosoom op het chromosoom 21 is gaan zitten. Dit heet een translocatie. De kinderen die dit hebben zijn van buitenaf niet van degene met een trisomie te onderscheiden. Het betreft ongeveer 4% van de kinderen met Down syndroom. Deze vorm is erfelijk in tegenstelling tot trisomie, de niet erfelijke vorm. Tenslotte zijn er nog kinderen met Down syndroom die een mozaïek hebben. Dat wil zeggen dat bijvoorbeeld 90% van hun

cellen normaal is maar dat 10% een drietal chromosomen nummer 21 in de celkern heeft. Het prenatale onderzoek naar het syndroom van Down wordt aan zwangeren aangeboden die 36 jaar of ouder zijn. Het bestaat, naast een nekplooiemeting, uit een vlokentest of een vruchtwaterpunctie. Van de foetale cellen die op die manier verkregen zijn wordt dan een chromosomenonderzoek gedaan. Momenteel bestaat er ook de mogelijkheid om in het bloed van de moeder DNA onderzoek te doen op foetale bloedcellen of foetaal DNA. De betrouwbaarheid die hierbij wordt gevonden is dermate hoog dat waarschijnlijk in de toekomst dit onderzoek standaard gedaan gaat worden. Het Down syndroom is niet te behandelen. Mits tijdig ontdekt, kan behandeling van de bijkomende aandoeningen een gunstige invloed hebben op de lichamelijke en verstandelijke ontwikkeling van kinderen met het syndroom en hun sociale functioneren positief beïnvloeden.

Down Syndroom: een afwijking in het aantal chromosomen

In 1956 was duidelijk geworden dat in de menselijke cel in totaal 46 chromosomen (23 paren) voorkomen. In 1958 ontdekten de Parijse onderzoekers Marthe Gautier (geb. 1925), Jérôme Lejeune (1895-1998) en Raymond Turpin (1926-1994) dat bij patiënten met het Down syndroom het kleinste chromosoom driemaal en niet, zoals normaal, tweemaal voorkwam. Nadat de wetenschappelijke wereld in 1960 de indeling van alle 23 chromosoomparen had gestandaardiseerd, kreeg dit kleinste chromosoom het nummer 21 en werd de chromosomale afwijking aangeduid met 'trisomie 21'. Door de ontdekking raakten artsen, met name kinderartsen zich ervan bewust dat onderzoek van de chromosomen (karyotypering) belangrijk kon zijn bij kinderen met ontwikkelingsstoornissen.

J. Lejeune, M. Gautier, R. Turpin, *Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens*, *Comptes Rendus Academie des Sciences* 248 (1959) 1721-1722.



THE
MEDICAL AND SURGICAL REPORTER.

No. 789.] PHILADELPHIA, APRIL 13, 1872. [Vol. XXVI.—No. 15.

ORIGINAL DEPARTMENT.

Communications.

ON CHOREA.

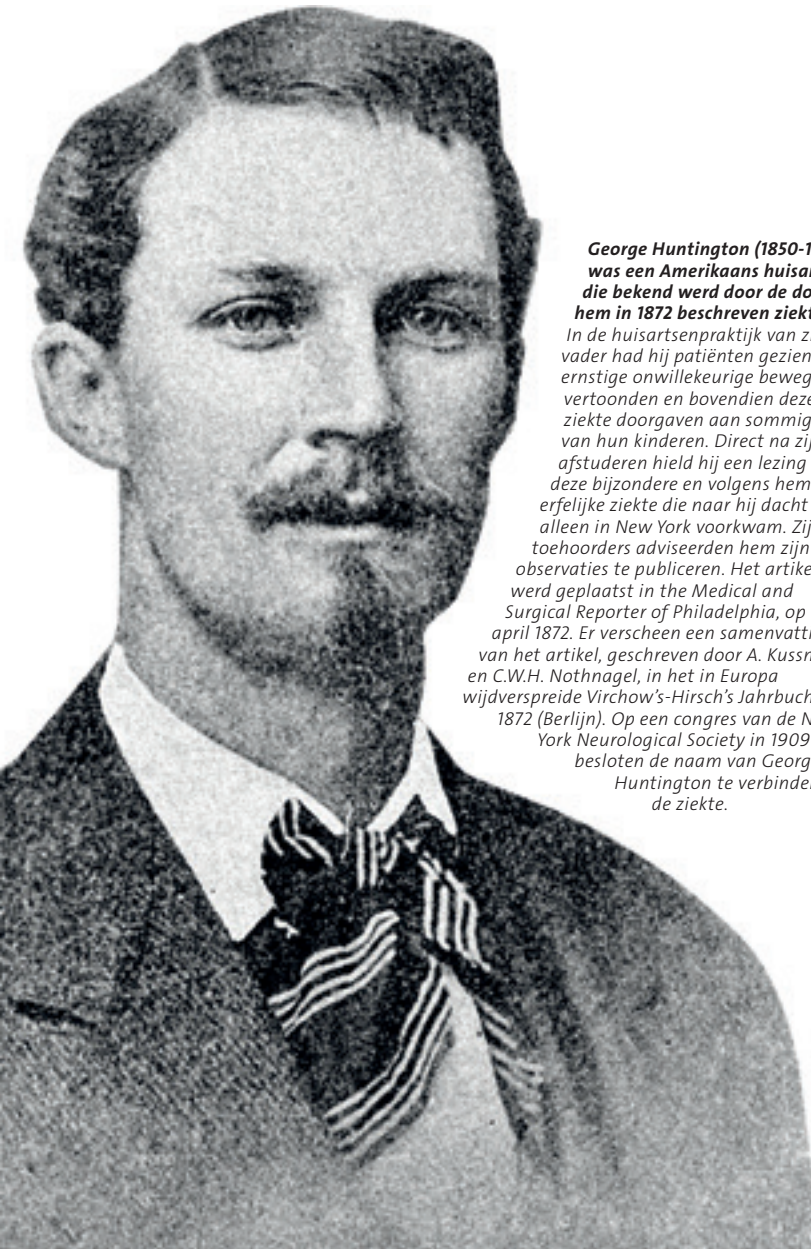
By GEORGE HUNTINGTON, M. D.,
Of Pomeroy, Ohio.

Read before the Med. and Surg. Academy of Medicine at Middleport, Ohio, February 23, 1872.

Chorea is essentially a disease of the nervous system. The name "chorea" is given to the disease on account of the dancing propensities of those who are affected by it, and it is a very appropriate designation. The disease, as it is commonly seen, is by no means a dangerous or serious affection, however distressing it may be to the one suffering from it, or to his friends. Its most marked and char-

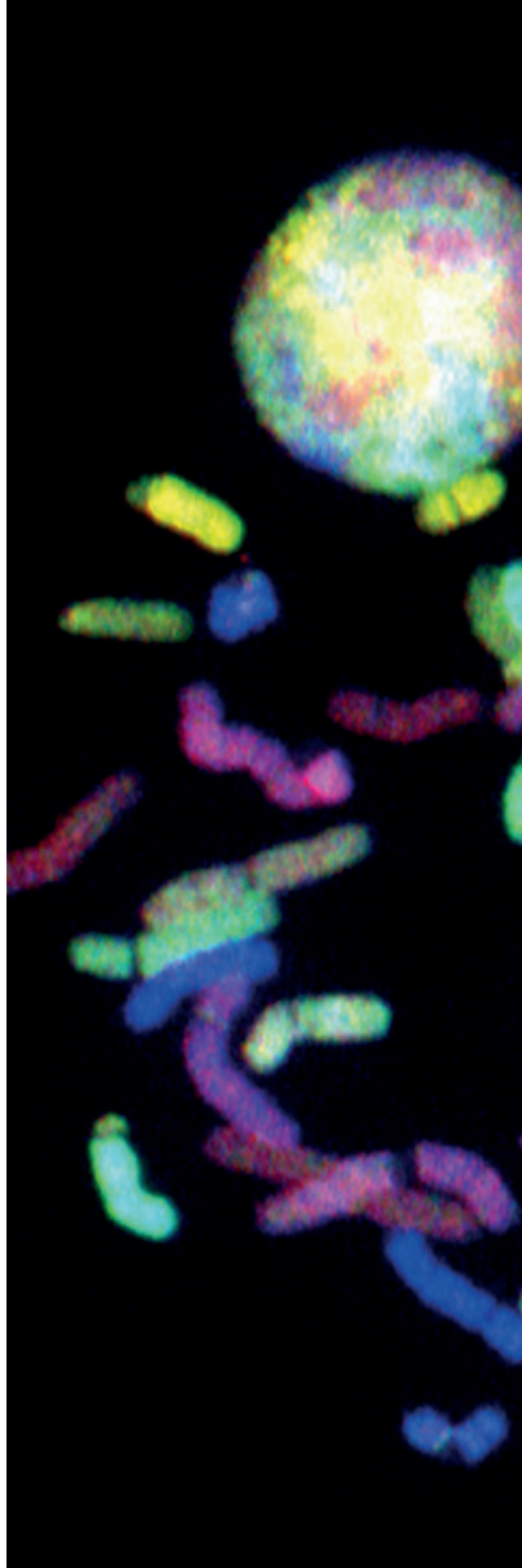
The upper extremities may be the first affected, or both simultaneously. All the voluntary muscles are liable to be affected, those of the face rarely being exempted.

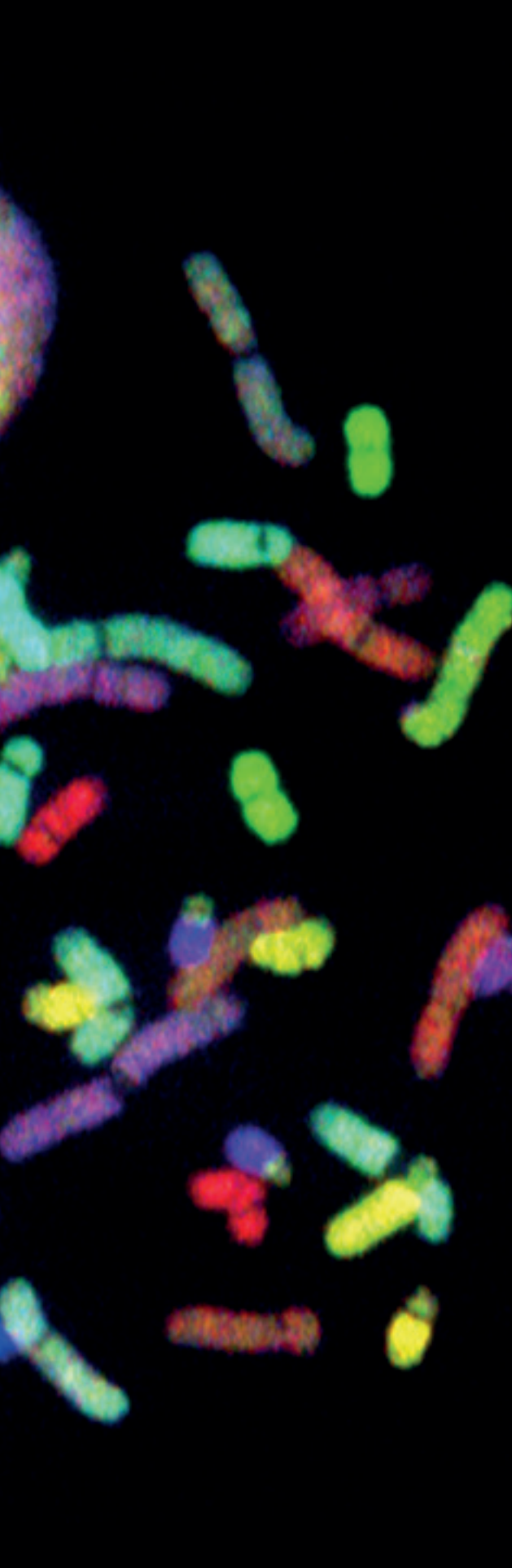
If the patient attempt to protrude the tongue it is accomplished with a great deal of difficulty and uncertainty. The hands are kept rolling—first the palms upward, and then the backs. The shoulders are shrugged, and the feet and legs kept in perpetual motion; the toes are turned in, and then everted; one foot is thrown across the other, and then suddenly withdrawn, and, in short, every conceivable attitude and expression is assumed, and so varied and irregular are the motions gone through with, that a complete description of



**George Huntington (1850-1916)
was een Amerikaans huisarts
die bekend werd door de door
hem in 1872 beschreven ziekte.**

In de huisartsenpraktijk van zijn vader had hij patiënten gezien die ernstige onwillekeurige bewegingen vertoonden en bovendien deze ziekte doorgaven aan sommigen van hun kinderen. Direct na zijn afstuderen hield hij een lezing over deze bijzondere en volgens hem erfelijke ziekte die naar hij dacht alleen in New York voorkwam. Zijn toehoorders adviseerden hem zijn observaties te publiceren. Het artikel werd geplaatst in the Medical and Surgical Reporter of Philadelphia, op 13 april 1872. Er verscheen een samenvatting van het artikel, geschreven door A. Kussmaul en C.W.H. Nothnagel, in het in Europa wijdverspreide Virchow's-Jahrbuch für 1872 (Berlijn). Op een congres van de New York Neurological Society in 1909 werd besloten de naam van George Huntington te verbinden aan de ziekte.



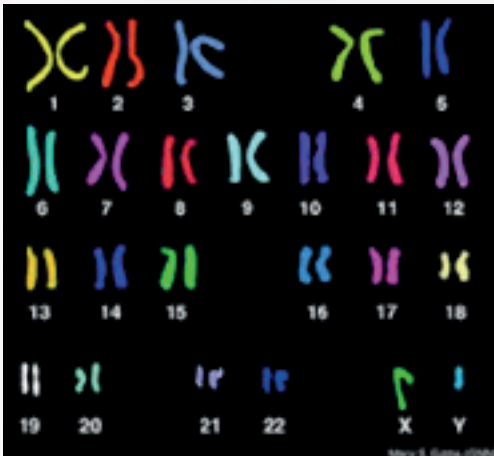


De **ziekte van Huntington** is een erfelijke ziekte die bepaalde delen van de hersenen aantast. Zij uit zich o.a. in onwillekeurige krampachtige (choreatische) bewegingen die langzaam verergeren en een verscheidenheid van psychiatrische symptomen, waaronder persoonlijkheidsveranderingen en verstandelijke achteruitgang. Het is op dit moment niet mogelijk om de ziekte te genezen of zelfs het verloop af te remmen. Hoewel niet alle leden van een familie of gezin de ziekte van Huntington hoeven te krijgen, worden ze er allen emotioneel en sociaal door getroffen. In Nederland leven ongeveer 1700 mensen met de ziekte van Huntington. De ziekte komt even vaak bij mannen als bij vrouwen voor. Elk kind van een zieke ouder heeft een kans van 50 procent de erfelijke afwijking te hebben meegekregen en kan dus gendrager zijn. De verschijnselen van de ziekte van Huntington ontstaan gemiddeld ergens tussen het dertigste en vijftigste levensjaar. Zeldzamer is de juveniele/Westphal vorm of jeugdvorm die in de tienerjaren begint (ongeveer 6% van de patiënten). Bij de jeugdvorm is spierstijfheid het meest kenmerkende ziekteverschijnsel. De ziekte van Huntington wordt veroorzaakt door een afwijkend gen op chromosoom 4. In maart 1993 werd melding gemaakt van de vondst van het Huntington-gen. Hierdoor is het nu mogelijk om met behulp van DNA-onderzoek de diagnose met zekerheid te stellen door de abnormaal lange trinucleotide herhaling (CAG) op chromosoom 4 (4p16.3) exact te bepalen. Deze test kan ook voorspellend gebruikt worden. Aangezien niet bij iedereen die CAG-herhaling even lang is, bestaan er verschillende gradaties in de symptomen van de ziekte.

Moderne DNA diagnostiek

De lichtmicroscop heeft een grote rol gespeeld in het biologisch onderzoek sinds de 17e eeuw en is in de genetische diagnostiek in het bijzonder gebruikt voor onderzoek naar de aantallen chromosomen bij bepaalde aandoeningen. Zoals hiervoor beschreven leidde dit in 1958 bijvoorbeeld tot de ontdekking van de trisomie van chromosoom 21 bij patiënten met het Down syndroom. De toepassing van het microscoop voor de genetische diagnostiek is echter ook in deze tijd van geavanceerde genanalyses nog steeds belangrijk.

Zo worden afwijkingen in aantallen chromosomen of uitwisseling van stukken DNA (translocaties) tegenwoordig gedetecteerd m.b.v. de Fluorescente In Situ Hybridisatie (FISH) techniek. Hierbij worden specifieke stukken DNA voorzien van een bepaalde fluorescerende kleur en daarna in een speciale microsopische opstelling geanalyseerd.



FISH chromosomen

Met een fluorescentie techniek (FISH) kunnen (gedeeltes van) chromosomen zichtbaar worden gemaakt. Deze techniek is in het verleden voornamelijk gebruikt bij (recessieve) afwijkingen van het X-chromosoom. Tegenwoordig wordt FISH vooral gebruikt voor het opsporen van afwijkingen in de aantallen chromosomen en afwijkingen waarbij delen van chromosomen verwisseld zijn (translocaties).

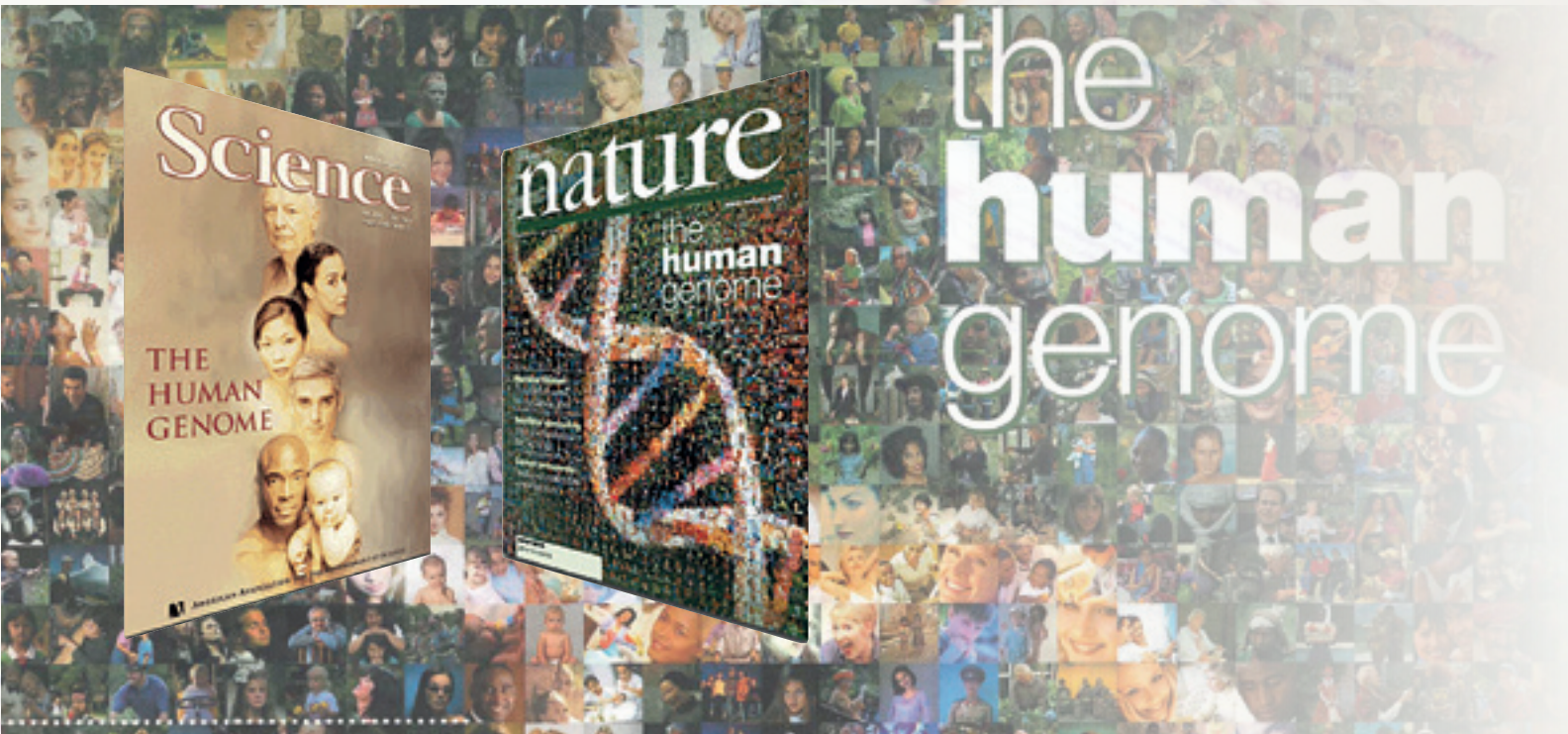
Het **menselijk genoomproject** (afgekort HGP van human genome project) is een programma om de structuur van het menselijke DNA volledig op te helderen, tot op het niveau van de individuele basenparen, en alle menselijke genen te identificeren en te lokaliseren. Bij de aanvang ervan in 1988 leek dit nog haast een utopie; de gebruikte technieken schreden echter zo snel voort dat het nog ruim voor het geplande eindpunt grotendeels af was.

In 1990 stelde de regering van de VS een subsidie in om dit project te financieren, waarvan werd geschat dat het 15 jaar zou gaan duren. Door uitgebreide internationale samenwerking en vooruitgang van de gebruikte technieken (vooral de sequentieanalyse), naast enorme vorderingen in de computertechnologie was er een ruwe kaart van het menselijk genoom beschikbaar in het jaar 2000, zoals gezamenlijk werd aangekondigd door de Amerikaanse president Bill Clinton en de Engelse premier Tony Blair. De eerste grote publicaties van de twee consortia die dit project uitvoerden, verschenen direct na elkaar in februari 2001.

Op 14 april 2003 werd er aangekondigd dat het project met succes was afgerond en dat nu 99% van het genoom met een nauwkeurigheid van 99,99% bekend was.

Een belangrijke drijfveer om het project te versnellen was de aankondiging van de commercieel werkende Craig Venter van de firma Celera Genomics, die volgens de methode “shotgun sequencing” werkte. Deze firma zei nieuw ontdekte genen te willen patenteren, terwijl de door het menselijkgenoomproject ontdekte sequenties algemeen bruikbaar zijn en daarna niet meer te patenteren zijn. Ook het genoom van planten en dieren wordt thans ontrafeld in andere genoomprojecten.

Het menselijkgenoomproject is inmiddels slechts een van een aantal soortgelijke projecten, die ieder als doel het volledig ontrafelen van het volledige genoom van een bepaald organisme hebben. Hoewel het nut van een dergelijk programma voor de mens het meest voor de hand lijkt te liggen



Science, Vol. 291, nr. 5507, 16 februari 2001 *Nature, Vol. 409, nr. 6822, p.745-964, 15 februari 2001*

Exoom Sequencing

Tot op heden moesten voor het vinden van zulke fouten in de genen, elk gen stuk voor stuk onderzocht worden. Het kon jaren duren of het lukte zelfs helemaal niet om de fout te vinden. Met de nieuwe techniek Exoom Sequencing is het nu mogelijk geworden om alle 20.000 genen van een persoon tegelijkertijd te onderzoeken. Op deze manier is er een grotere kans dat we de oorzaak van de erfelijke aandoening kunnen vinden.

In eerste instantie wordt gekeken naar fouten in de genen, waarvan we vermoeden dat ze de aandoening kunnen veroorzaken. Wanneer in die genen toch geen fout wordt gevonden, vindt verder onderzoek plaats in de overige genen.

Omdat we dan niet precies weten waar we naar op zoek zijn, kunnen we van tevoren niet voorspellen of (en wanneer) we de oorzaak van uw ziekte zullen vinden. Daarnaast is het ook nog mogelijk dat we fouten vinden die niets met uw ziekte te maken hebben.

Intermezzo: De zwangerschapstest door de eeuwen heen



Piskijken en uroscopie in de Middeleeuwen

Al sinds de Oudheid is gezocht naar methoden om een zwangerschap vast te stellen, nu eens om te bevestigen wat de zwangere vrouw in kwestie al vermoedde (uitblijven menstruatie; misselijkheid; grotere borsten), dan weer om angstige onzekerheid weg te kunnen nemen. In de Middeleeuwen werd wel de methode van het piskijken of uroscopie toegepast, een techniek die al bij de oude Egyptenaren, de Grieken en de Romeinen bekend was en die in de 11e eeuw via Byzantium naar Westelijk Europa was gekomen. Uroscopie werd het diagnosemiddel bij uitstek van de dokter in de Middeleeuwen. Eeuwenlang werd de arts voorgesteld terwijl hij de pisbokaal omhoog houdt en aandachtig bekijkt.



Zwangerschapstest in de 16e eeuw

Samuel van Hoogstraeten: dokter legt visite af bij jonge vrouw. Hij voert een urineonderzoek uit, waaruit de betrokkenen soms concludeerden dat de vrouw (ongewenst) zwanger was. Uroscopie onder meer ter bepaling van zwangerschap had tegen het eind van de 16e eeuw al lang niet meer het aanzien als voorheen. De Delftse arts Pieter van Foreest schreef in 1626 een scherpe kritiek die in een Nederlandse vertaling verscheen onder de veelzeggende titel "Het onzeker ende bedrieghlick oordeel der wateren: het welcke de pis-besienders tot verderf van veel siecken ghebruycken". De bewering van "quacksalversche Pis-besienders" dat zij uit urine konden aflezen of een vrouw bevrucht was, noemde Van Foreest leugenachtig.



Het urinewiel

Voor uroscopie had de dokter een bolvormige glazen bokaal met dunne hals nodig, een zogenaamde matula. De dokter inspecteerde in deze matula de urine van de patiënt nauwkeurig op helderheid, troebelheid, geur, smaak, bezinsel, etter, bloed en vooral de kleur. Op een zogeheten urinewiel werden twintig kleurschakeringen onderscheiden. Elke kleurnuance verwees naar een bepaalde aandoening. Volgens sommigen ook naar zwangerschap.



De eerste laboratoriumtesten op zwangerschap

Tussen 1928 en 1950 kwamen wel 200 verschillende laboratoriumtesten op muizen, konijnen en kikkers voor het bepalen van de zwangerschap beschikbaar, alle gebaseerd op de ontdekking in 1927 dat aanwezigheid van het hormoon humaan Choriongonadotrofine (hCG) in het bloed of urine van de vrouw een teken van zwangerschap is.

De test die na 1940 de meeste bekendheid heeft gekregen was de kikkerproef. Daarvan bestonden verschillende varianten:

1. Door het inspuiten van een extract van de urine van een zwangere neemt bij mannelijke kikkers spermaproductie toe (Spermatiereactie van Galli-Mainini).
2. Bij een gewone groene kikker werd de hypofyse verwijderd, waardoor het beest een geelwitte kleur kreeg. Een inspuiting met urine van een zwangere vrouw bracht de groene kleur terug (Melanophorenreactie van Konsuloff).
3. In de rug van een vrouwtjeskikker werd urine van een vrouw ingespoten. Legde het dier daarna binnen 24 uur eitjes, dan was de kans groot dat de vrouw zwanger was (L.Hogben). De betrouwbaarheid van de testen varieerde van 89% tot 96%. In Nederland ging men er na 1950 van uit dat de combinatie van de eerste twee testen een betrouwbaarheid van 99% had.



Een laborante injecteert een kikker.

Een laboratorium had vaak in een waterbassin vele kikkers voorradig. De kikkerproef werd tussen 1950 en 1970 in de regel alleen voor bijzondere diagnostiek toegepast.

Kikkerproef in de huisartsen praktijk

In de jaren vijftig en zestig van de twintigste eeuw stuurden huisartsen 's ochtends een flesje urine in naar een speciaal opgericht particulier kikkerlaboratorium, waarop zij dezelfde middag telefonisch de uitslag kregen. Het kon vanaf zes weken na de conceptie en de test kostte tien gulden.

Prognosticon: een nieuwe zwangerschapstest in 1960

In 1960 ontdekten de Zweedse medici Carl Axel Gemzell (1910-2007) en Leif Edvin Wide (geb. 1934) dat het in de kikkerproef gebruikte hormoon humaan Choriongonadotrofine (hCG) in de urine kan worden aangetoond door middel van immunologische technieken. Op basis van deze vondst ontwikkelden zij met de Nederlandse firma Organon de eerste test ter wereld voor gebruik in de artspraktijk. Een vereiste was dat de arts zorgvuldig met pipet, objectglaasjes en spatel werkte. Na twee uur kon de testuitslag worden gecontroleerd. De medische wereld was aanvankelijk niet overtuigd. De test zou nog te vaak ten onrechte een positieve uitslag geven, iets wat bij een goed uitgevoerde kikkerproef niet zou voorkomen. Overigens had Gemzell in 1958 aangetoond dat een ander hormoon van de hypofyse (FSH) kon worden gebruikt ter stimulering van de eisprong en dus voor de behandeling van onvruchtbaarheid – een vondst die later cruciaal bleek voor de behandeling van eisprongstoornissen en voor de ontwikkeling van de in vitro fertilisatie ('reageerbuisbevruchting').

L. Wide en C.A. Gemzell, An Immunological pregnancy test. Acta Endocrinologica 35 (1960) 261-267.
G.J.P.C.M. Kok en H. Beeuwkes, Een nieuwe serologische zwangerschapsreactie Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 106 (1962) 1620.

De moderne predictortest

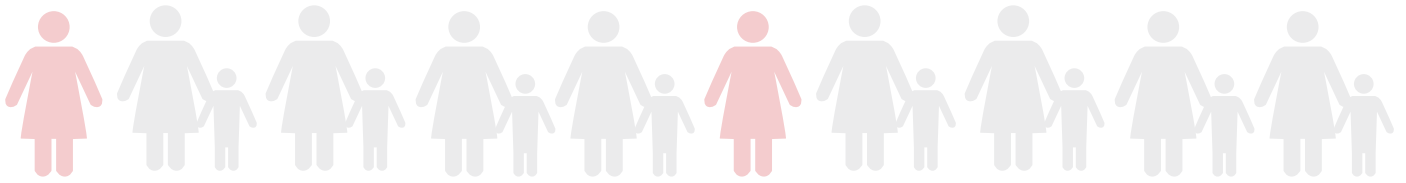
Predictor werd in 1971 geïntroduceerd als de allereerste zwangerschapstest voor thuisgebruik. Het had iets magisch en voor die tijd was het een klein technisch wonder. Al bij negen dagen over tijd kon je binnen twee uur weten of je zwanger was of niet. Volgens de firma Predictor zelf was openlijk vragen naar Predictor in de winkel vaak nog een taboe. In de reclamefolders van de firma zat zelfs een bonnetje met daarop 'Mag ik een Predictor?'. Dat kon bij de drogist discreet aan een van de medewerkers gegeven worden. Die pakte de Predictor onder de toonbank in en overhandigde de test onherkenbaar aan de klant. De allereerste Predictor had nog veel weg van een klein laboratorium, vergelijkbaar met de prognosticontest van Organon. Vanaf 1988 is het voldoende om een teststripje in een bakje met ochtendurine te steken. Als het hormoon aanwezig is, verandert het venstertje van de hCG indicator binnen enkele minuten van kleur. Als er na een kwartier nog geen verkleuring is opgetreden, is de vrouw waarschijnlijk niet zwanger.

Ongewenste kinderloosheid



Hoeveel kinderloze paren kent U? Willen zij geen kinderen? Of kunnen ze deze niet krijgen? Moeilijk te beantwoorden vragen, ook in 2016. Op kinderloosheid rust een soort taboe. Men spreekt er niet gemakkelijk over met anderen. Tot recent is er maar weinig onderzoek naar gedaan. Uit Maastrichts onderzoek bleek dat van alle paren die proberen zwanger te worden, het één op de zes niet lukt om kinderen te krijgen, of althans het aantal kinderen dat zij graag gehad zouden willen hebben. En dit zijn dan nog de mensen die deze klacht zo ernstig vinden dat zij er een huisarts of specialist voor bezoeken. Waarschijnlijk ligt het werkelijke aantal hoger. Daarnaast zijn er paren die bewust afzien van het krijgen van kinderen. Zij laten werk en carrière bewust voorgaan of beginnen pas aan kinderen te denken als hun leeftijd boven de 35 is en dan gaat vooral de vrouwelijke vruchtbaarheid snel achteruit. Het aantal 'bewust' kinderloze paren was ongeveer 5% in de jaren zeventig van de vorige eeuw maar wordt de laatste jaren groter. Naar schatting blijft van de huidige generatie meisjes 15-25% vrijwillig kinderloos. De exacte omvang van het probleem van ongewenste kinderloosheid is moeilijk te bestuderen, niet alleen omdat er een taboe op rust maar ook doordat er een grijs gebied bestaat tussen vrijwillig en onvrijwillig kinderloos zijn. Paren die niet zwanger raken presenteren dit vaak naar de familie als een bewuste keuze. Een ander beletsel om inzicht te krijgen in de omvang van het probleem is de presentatie van de 'klacht'. Wanneer iemand met een gebroken

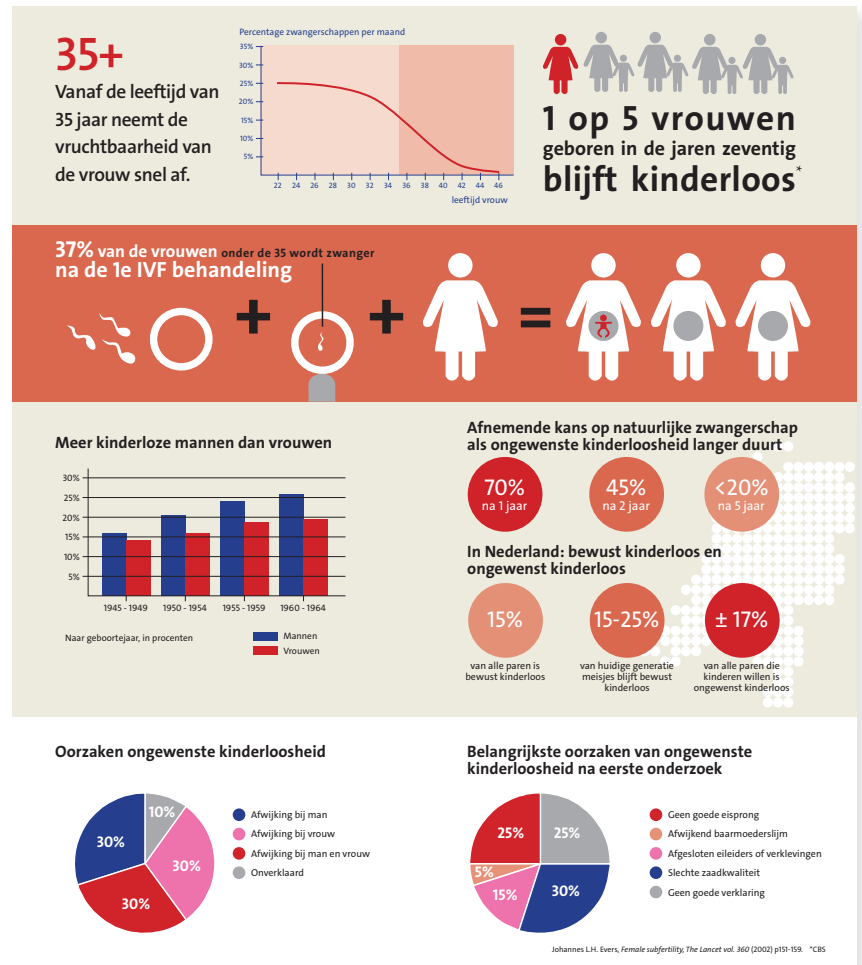
been of migraine de huisarts bezoekt is er duidelijk een symptoom dat naar de diagnose wijst. Bij onvervulde kinderwens is er meestal geen symptoom; het is eerder het ontbreken van iets, namelijk een kind, dat een paar naar de dokter voert en die heeft dus niet meteen een idee in welke richting hij moet zoeken. Algemeen gesteld is de mens eigenlijk geen vruchtbaar zoogdier. Waar 75% van de apen binnen één maand zwanger is, en konijnen zelfs na meer dan 95% van de paringen, haalt de mens met moeite 20% per maand. Ook bij normaal gezonde paren kan het dus best een tijd duren voordat een zwangerschap tot stand komt. Eén kans van 20% per maand leidt tot ongeveer 74% zwangerschappen na een half jaar proberen, 92% na één jaar, terwijl na 2 jaar proberen bijna alle gezonde paren zwanger zijn. Omgekeerd betekent het dat ongeveer 25% van de vruchtbare paren na een half jaar, en 10% na één jaar – door louter toeval – nog niet zwanger is. Wanneer is het dus tijd om naar de dokter te gaan? Het is bekend dat hoe langer de kinderloosheid duurt hoe geringer de kans is om nog spontaan zwanger te worden. Na één jaar proberen is de kans om daarna ooit toch nog zonder medische hulp zwanger te worden ongeveer 70%. Niet gering dus, maar na twee jaar proberen is dat nog maar 45%, en na vijf jaar wordt minder dan 20% van de paren alsnog spontaan zwanger. In Nederland hebben we afgesproken dat het na één jaar tijd wordt om nader onderzoek te verrichten. Veel van dit onderzoek is eenvoudig en kan bij de huisarts plaatsvinden.

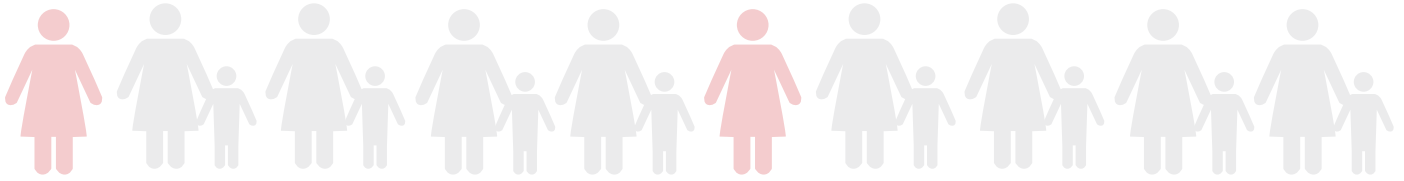


Grofweg wordt bij 30% van de paren een afwijking bij de man gevonden (bijvoorbeeld te weinig zaadcellen), bij nog eens 30% bij de vrouw (bijvoorbeeld afgesloten eileiders), en bij nog eens 30% is het de combinatie van deze man met deze vrouw (de man heeft bijvoorbeeld traag zwemmend zaad terwijl zijn partner niet elke maand een goede eisprong heeft). Ten slotte wordt bij 10% van de paren géén afwijking gevonden, alle testen zijn normaal, terwijl het hen toch maar niet lukt om zwanger te worden. Het zaad is goed, het bereikt de baarmoeder, de eileiders zijn open, er treedt iedere maand een goede eisprong op. Het zal duidelijk zijn dat het uitblijven van een zwangerschap tot steeds meer frustratie en stress kan leiden en daardoor tot een nóg verdere vermindering van de kansen.

De belangrijkste oorzaken na een eerste onderzoek van ongewenste kinderloosheid (subfertiliteit) zijn:

- 25 % Geen goede eisprong*
- 5 % Afwijkend baarmoederslijm*
- 15 % Afgesloten eileiders of verklevingen*
- 30 % Slechte zaadkwaliteit*
- 25 % Geen of geen goede verklaring*



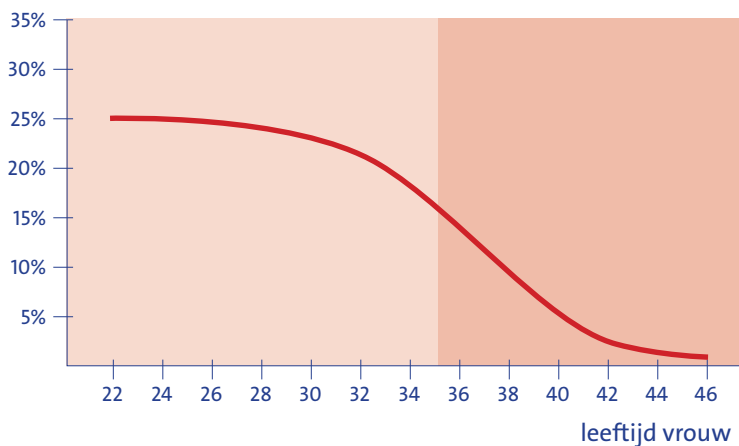


Vaak is er sprake van een combinatie van zwakke punten. Ieder voor zich vormen die geen oorzaak voor de kinderloosheid maar samen kunnen zij er wel voor zorgen dat het (veel) langer duurt om zonder hulp zwanger te worden. Vooral de groep waar geen verklaring gevonden kan worden, wordt kleiner naarmate men langer wacht. Veel mensen worden uiteindelijk toch nog wel spontaan zwanger. Te snel ingrijpen met te zwaar geschut (bijvoorbeeld In Vitro Fertilisatie; IVF) kan dan contraproductief zijn. In de moderne gezondheidszorg komt de vraag steeds meer centraal te staan wanneer er géén reden tot medisch ingrijpen is. Het moderne vruchtbaarheidsonderzoek richt zich dan ook op het uitsluiten van ernstige afwijkingen om, als die niet aangetroffen worden, het paar nog wat tijd te gunnen de zwangerschap thuis 'in eigen regie' tot stand te brengen. Waar de dokter vroeger snel een diagnose wilde stellen om spoedig een behandeling te kunnen starten,

is de nadruk nu veel meer komen te liggen op het schatten van de kans op zwangerschap. Afhankelijk van deze prognose zal in overleg met het paar gekozen worden voor de meest aangewezen therapie, óf voor het nog enige tijd uitstellen van therapie (namelijk als de kansen zonder therapie nog goed zijn), óf voor het niet toepassen van therapie (namelijk als de kansen ook mét therapie erg slecht zijn). Bij deze afwegingen wordt nadrukkelijk de urgentie van de kindrewens betrokken, de wens van het paar er iets aan te doen en de leeftijd van de vrouw, die een van de zwaarst wegende prognostische factoren is. Ook is het belangrijk voor een arts te peilen hoever een paar wil gaan. Voor sommigen kan het hele traject, tot en met IVF niet snel genoeg gaan, voor anderen is bijvoorbeeld IVF een brug te ver.

Er zijn nog veel meer, maar veel zeldzamere, oorzaken van ongewilde kinderloosheid. Het gaat te ver om deze in dit kader allemaal te bespreken. Vaak kan IVF of een van zijn varianten een oplossing brengen. Vandaar dat wij hier wat extra aandacht aan IVF en ICSI zullen besteden, alsmede aan de van IVF afgeleide techniek van Pre-implantatie Genetische Diagnostiek (PGD), omdat deze laatste (ook wel embryoselectie genoemd) in ons land alleen in het Maastrichts Universitair Medisch Centrum (MUMC+) uitgevoerd mag worden.

Afnemende vruchtbaarheid bij de vrouw gerelateerd aan de leeftijd



Geneeskundige behandeling van kinderloosheid en erfelijke ziekten

In Vitro Fertilisatie (IVF)

In vitro fertilisatie is een methode om natuurlijke bevruchting te bewerkstelligen in een kunstmatige omgeving. De eerste zwangerschap na IVF leidde in 1978, in Engeland, tot de geboorte van Louise Brown. Er was twintig jaar onderzoek aan voorafgegaan door de embryoloog Robert Edwards (1925-2013) en de gynaecoloog Patrick Steptoe (1913-1988). Edwards ontving voor zijn werk in 2010 de Nobelprijs, Steptoe was toen helaas al overleden.



Robert Edwards (1925-2013) en Patrick Steptoe (1913-1988): In Vitro Fertilisatie

De Britse fysioloog Robert Edwards (rechts) en de gynaecoloog Patrick Steptoe voerden in 1977 als eersten succesvol een in vitro fertilisatie (IVF) uit met als resultaat de geboorte van Louise Brown. Edwards deed sinds de jaren zestig in Cambridge onderzoek naar de rijping en de bevruchting van de eicel buiten het lichaam en had in 1965 ontdekt dat de eicel 37 uur moest rijpen alvorens deze met succes bevrucht kon worden. 'In vitro' is Latijn voor 'in glas' en is een term die wordt gebruikt voor biologische technieken die buiten het lichaam van het organisme worden toegepast.

R.G. Edwards, Bavister B.D, Steptoe P.C., Early stages of fertilisation in vitro of human oocytes matured in vitro, *Nature* (London) 1969, 221, 632.

P.C. Steptoe and R.G. Edwards, Birth after reimplantation of a human embryo, *Lancet* (1978) 2, 366.

De eerste reageerbuisbaby: The lovely Louise

Louise Brown: De eerste 'reageerbuisbaby' die in een ziekenhuis nabij Manchester op 25 juli 1978 gezond ter wereld kwam. De geboorte van Louise Brown was groot nieuws in de hele wereld. Er ontstond in de jaren tachtig een heftige discussie tussen voor- en tegenstanders van de nieuwe techniek van de zogenaamde in vitro fertilisatie. De discussie heeft in veel landen geleid tot de invoering van speciale wetgeving.



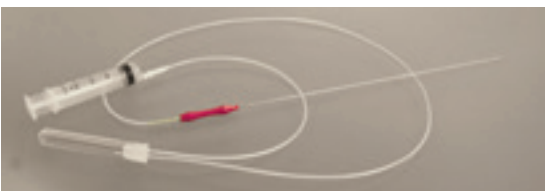
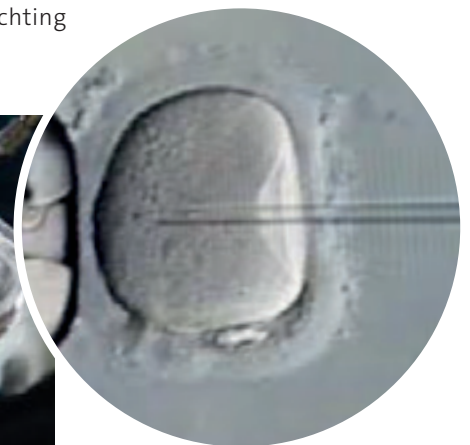
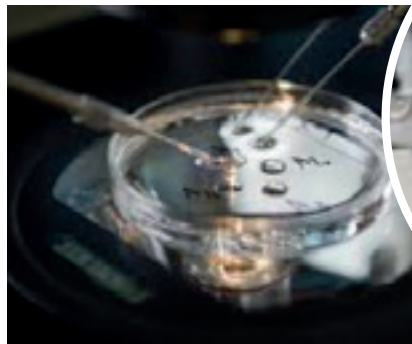


De eerste succesvolle IVF in Nederland. Gerard Zeilmaker (1936-2002) en Bert Alberda (geb. 1950), Dijkzigtziekenhuis, Rotterdam.

In Nederland werd de eerste reageerbuisbaby op 15 mei 1983 geboren in het Dijkzigtziekenhuis in Rotterdam. De baby was het resultaat van een jarenlange voorbereiding door de fysioloog Gerard Zeilmaker en de gynaecoloog Bert Alberda die zelf een IVF-methode moesten ontwikkelen, omdat hun Britse collega's Edwards en Steptoe hun werkwijze niet wilden prijsgeven.

Bij IVF wordt de eigen menstruatiecyclus van de vrouw stilgelegd terwijl tegelijkertijd hormonen worden toegediend die ervoor zorgen dat er niet één maar meerdere eitjes tegelijk gaan rijpen. Zodra die eitjes rijp zijn worden ze, via de vagina, met een lange dunne naald uit de eierstokken weggezogen en in het laboratorium bevrucht met het zaad van de man. Bij IVF verloopt de bevruchting dus "spontaan" in een plastic schaalje nadat 50.000 of meer zaadcellen bij iedere eicel gedaan zijn. Na 24 tot 48 uur zijn er één of meerdere embryo's ontstaan. Het beste embryo wordt in de baarmoeder van de vrouw geplaatst. Als er meerdere goede embryo's ontstaan zijn worden de overigen ingevroren om later, in een volgende maand (of veel later, bijvoorbeeld na een succesvolle zwangerschap) te worden ontdooid en op hun beurt in de baarmoeder geplaatst. De kans op een goede zwangerschap na IVF is ongeveer 30% per keer, ook indien bevroren en ontdooid embryo's worden gebruikt.

Voor mannelijke infertiliteit bestond tot aan de ontwikkeling van de Intracytoplasmatische Sperma Injectie (ICSI) methode door de groep van André van Steirteghem aan de Vrije Universiteit te Brussel, geen oplossing, behalve kunstmatige donor inseminatie (KID) of bevruchting met een combinatie van ejaculaten. Bij ICSI wacht men niet af of een zaadcel de eicel bevrucht, maar voert de klinisch embryoloog de bevruchting kunstmatig uit. Er wordt één zaadcel opgezogen in een dun glazen naaldje en rechtstreeks in de eicel ingespoten. Dit geschiedt als de man te weinig gezonde zaadcellen produceert om met een goede kans van slagen een bevruchting met 'gewone' IVF te proberen.



Instrumentarium voor medisch geassisteerde bevruchting (IVF, ICSI)

Nadat de vrouw een hormoonkuur heeft ondergaan om een aantal eicellen zich tegelijk te laten ontwikkelen worden deze met een lange, dunne naald via de vagina uit de eierstok gezogen. Daarna worden bij IVF zaadcellen aan de eicellen toegevoegd in een kweekvloeistof en wordt de bevruchting afgewacht. Bij ICSI wordt een vaak niet bewegelijke spermacel direct ingespoten in de eicel. Na 2 tot 5 dagen worden één of twee bevruchte eicellen (dan embryo's genoemd) geplaatst in de baarmoeder van de vrouw.

In het Maastrichtse UMC werd in 2002 al de duizendste IVF baby geboren en dat zijn er tot en met 2015 al meer dan drieduizend.

2002: Viering van de geboorte van de 1000ste IVF baby in het academisch ziekenhuis Maastricht

Diepgevroren embryo's en 's werelds eerste diepvriesbaby

Het Rotterdamse team van fysioloog Gerard Zeilmaker (1936-2002) en gynaecoloog Bert Alberda (geb. 1950) was de eerste ter wereld die met succes een embryo invroor en weer ontdooide: op 3 juli 1984 werd in het Dijkzigtziekenhuis in Rotterdam de eerste 'diepvriesbaby' geboren. In Nederland worden sinds de jaren negentig ook eicellen van kankerpatiëntes ingevroren. Minister Schippers stond in 2011 toe dat alle vrouwen die hun kindervens willen uitstellen, eicellen kunnen laten invriezen. In Utrecht opende in 2012 de eerste eicelbank van Nederland. De eicelbank is de vrouwelijke variant van de spermabank, waar je met een kindervens terecht kunt voor een eicel.



De eerste "diepvriesbaby" in 1984

G.H. Zeilmaker, A.T. Alberda, I. van Gent, C.M. Rijkmans, A.C. Drogendijk, Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertility and Sterility* vol. 42 (1984) 293-296.

1000^{ste} IVF

Embryoselectie (pre-implantatie genetische diagnostiek; PGD)

Al snel na de geboorte van de eerste IVF-baby werd duidelijk dat in het kader van IVF ook pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD, ook wel embryoselectie genoemd) kan worden toegepast. Het betreft hier onderzoek bij IVF-embryo's gericht op het ('selectief') in de baarmoeder plaatsen van een embryo zonder een bepaalde, in de betreffende families voorkomende erfelijke afwijking. Vooral ook ouders van kinderen met ernstige erfelijke ziektes, die bezwaren hadden tegen de eventueel aan prenatale diagnostiek verbonden abortus provocatus, hebben op die ontwikkeling aangedrongen.

De eerste toepassing dateert van 1990, toen geslachtsbepaling en selectie van embryo's in vitro werd gedaan om ernstige aandoeningen gelinkt aan het X-chromosoom uit te sluiten. Sindsdien zijn wereldwijd vele duizenden diagnoses van erfelijke ziektes en chromosomale afwijkingen verricht bij pre-implantatie-embryo's. Het voordeel hiervan is niet alleen dat het kind de gevreesde afwijking niet zal erven, maar dat hierdoor ook de afwijking helemaal uit de familie kan verdwijnen.



Diepgevroren embryo's

Een cryovat met vloeibare stikstof, waarin gedurende vele jaren niet alleen spermacellen en eicellen, maar ook bevruchte eicellen (embryo's) bij een temperatuur van -196°C kunnen worden bewaard. De kans op afwijkingen van het embryo wordt niet groter door invriezen. Zelfs de zwangerschapskans neemt nauwelijks af door het invriezen.

Isolatie van een enkele cel uit een jong embryo ten behoeve van PGD

Een 3-4 dagen oud embryo (midden) wordt vastgezet op een pipet (links), waarna met behulp van een tweede, dunne glazen pipet (rechts) de embryowand plaatselijk wordt geopend en één cel uit het embryo wordt opgezogen. Deze cel wordt daarna voor genetische (DNA) analyse gebruikt.

PGD in Maastricht

Vanaf 1995 beschikt het academisch ziekenhuis Maastricht als enige in Nederland over een vergunning om PGD te mogen uitvoeren, bijvoorbeeld naar taaislijmziekte, de ziekte van Huntington en bepaalde kankersoorten. Bij PGD richt het onderzoek van de embryo's zich alléén op die aandoening waarvan van tevoren bekend was dat er een verhoogd risico op bestaat, niet op andere aandoeningen.

Het Maastricht UMC+ werkt hierin samen met

het UMC Utrecht, het Groningse UMC, en het AMC Amsterdam als 'toeleveranciers'. Om de patiënt veel reizen te besparen kunnen ook in deze ziekenhuizen cellen van de IVF-embryo's worden afgenomen. Het erfelijke materiaal wordt dan naar Maastricht gebracht en hier op fouten in bepaalde genen onderzocht. De uitslag wordt doorgegeven aan de behandelend arts in het betreffende ziekenhuis, zodat daar een gezond embryo geplaatst kan worden.



Vier hoofdpersonen in de het IVF en PGD team van het Maastricht UMC+
Vlnr: Prof. Hans Evers, Prof. Joep Geraedts, Prof. Guido de Wert en Dr. John Dumoulin

Medisch geassisteerde voortplanting en ethiek

De menselijke voortplanting is altijd aanleiding geweest tot verwondering, maar zoals de voorgaande hoofdstukken duidelijk tonen, is vooral de afgelopen decennia een proces in gang gezet van onttovering. De vorming van voortplantingscellen, het proces van bevruchting, de ontwikkeling van het embryo, hoe genetische en omgevingsfactoren op elkaar inwerken, ze lijken steeds minder geheimen voor ons te herbergen. De moderne voortplantingsbiologie- en geneeskunde zijn tegelijk een symptoom en katalysator van die onttovering. En toch blijft de verwondering; inzicht in de complexiteit van de werkelijkheid doet daar niet aan af, maar draagt daar zelfs aan bij.

Voortplantingsgeneeskunde is bijzonder dynamisch en omvat globaal twee, deels met elkaar verweven takken: 1) hulp bij onvruchtbaarheid en 2) selectieve voortplanting, waaronder vooral het voorkomen van de conceptie of geboorte van een kind met een ernstige ziekte of handicap wordt verstaan. Ontwikkelingen op dit gebied zijn aanleiding tot voortdurende ethische en maatschappelijke discussies, zoals blijkt uit de vaak gehoorde verzuchting: 'Mag alles wat kan?'.

Ethisch debat

Zo leidde de introductie van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) in Maastricht in de jaren negentig tot veel maatschappelijke discussie. Tegenstanders vonden PGD onacceptabel, omdat de selectie op gespannen voet staat met de volgens hen onaantastbare status van het pre-implantatie embryo. Anderen wezen op de belasting en risico's van IVF voor de vrouw of op het risico van het 'hellende vlak'; in de toekomst zouden mensen hun 'perfecte kind' als het ware op de tekentafel kunnen gaan ontwerpen, of het nu gaat om intelligentie, heteroseksualiteit of welke door hen gewenste





eigenschap dan ook. Voorstanders wezen op de waarde die PGD voor a.s. ouders kan hebben vergeleken met prenatale diagnostiek en het afbreken van een gewenste zwangerschap vanwege een foetale afwijking.

Op verzoek van de toenmalige staatssecretaris Ross-van Dorp van VWS bracht de Gezondheidsraad in 2006 een advies uit waarin nauwkeurig werd beargumenteerd onder welke voorwaarden PGD in Nederland mogelijk moest zijn. PGD van gedefecten die samenhangen met erfelijke borst- en eierstokkanker achtte de Gezondheidsraad onder voorwaarden toelaatbaar. Tot verrassing van velen dreigde de staatssecretaris in mei 2006 PGD aan banden te leggen en op onderdelen zelfs te verbieden.

Politieke discussie

De (politieke) discussie over dit besluit bereikte in 2007 en 2008 een hoogtepunt door de openlijke kritiek van o.a. de Maastrichtse hoogleraar biomedische ethiek Guido de Wert in dagbladen en op TV. Het besluit was volgens De Wert ethisch slecht onderbouwd, inconsistent en gebaseerd op feitelijke onjuistheden.

Staatssecretaris Bussemaker, die staatssecretaris Ross-van Dorp in februari 2007 in een nieuw kabinet met de PvdA was opgevolgd, besloot in mei 2008 toestemming te verlenen voor PGD ('embryoselectie') van de aanleg voor erfelijke borst- en eierstokkanker, dit overigens zonder overleg met het kabinet. Kabinetsleden van de ChristenUnie hadden grote moeite met dit besluit. Er dreigde zelfs een kabinetscrisis. Na lange onderhandelingen binnen het kabinet bleek in juli 2008 dat kabinet en een meerderheid van de Kamer zich konden vinden in toelating van PGD op basis van

welomschreven criteria. De toelating van PGD op basis van deze 'nieuwe' criteria kwam in feite neer op een bekrachtiging van de werkwijze van het academisch ziekenhuis Maastricht. Sindsdien is het huidige Maastrichtse UMC+ de enige instelling in Nederland waar PGD is toegestaan.

Embryo op afwijkingen onderzocht. Gezonde baby na test in reageerbuis. NRC, 25 april 1997.

G. de Wert. PGD-verbod: moralisme via de achterdeur. Opiniepagina NRC, 21 september 2007.



affettare il punto
comparare alla
e il punto
affettare
bebelcio
istto nasso
le il el nasso
o no il il
yo puch na
re infratto
lesto el mēto
leste efferra
nonsito al tutto
a opina laqua
e efferrato proddo
te furo folla natura
epel fare melanaat nos
o to fella differenzia pi
inginte forinn den fella
affettare la fella
affettare allobilhooy

so gumpate no llomo e magnu
quanta el lomo fella pna ucto
tra do nel nel mo so gumpate

ella fonna el eler
tu nel lomo amay
el suo inteto po
la natura fonna
e no se po biasim
re non si puo po
tu po el nsa pte

antenne
la fonna m
gona esse m
so gumpate
la magna
altro dnm
haunbu et
tra apra
nanti

basso el quo
cummu mēto
la fontanella del

la alla nula pte
e h lunga pte
ella fette homina a me pud
suo basso pu lunghu et
funna et: multi pte can

Leonardo da Vinci: Studie van de foetus, omstreeks 1510-1513