

DE SAMENHANG TUSSEN MAAND VAN GEBOORTE EN GAMETOPATHIE EEN ONDERZOEK BIJ PATIENTEN MET HET DOWN-, KLINEFELTER- EN TURNERSYNDROOM

door P. H. JONGBLOET * en G. M. PACILLY **

INLEIDING

In vele landen, zowel op het noordelijk als op het zuidelijk halfrond werd onderzoek verricht naar de geboortefrequentie per maand van kinderen met aangeboren afwijkingen. Uit al deze, soms moeilijk vergelijkbare, resultaten die elkaar weleens schijnen tegen te spreken, en niet-tegenstaande de vele geografische en klimatologische verschillen, komt een opvallend fenomeen naar voren: kinderen met aangeboren afwijkingen van het centrale zenuwstelsel, aangezichtsspleten, stenosen en atresieën van de tractus digestivus, heupdysplasieën en vele andere anomalieën, worden frekwenter in de wintermaanden en — hoewel dikwijls minder opvallend — in de late zomermaanden geboren. Dat aan de betekenis van een 'seizoensinvloed' reeds ernstig aandacht werd besteed, blijkt uit het feit dat de *British Medical Journal* tot tweemaal toe hier een redactioneel artikel (1958 en 1962) aan wijdde, waarin uitdrukkelijk geadviseerd werd dat echtparen die reeds een kind met anencefalie of meningomyelocèle ter wereld hadden gebracht, bij wijze van profylaxe daaropvolgende concepties zouden beperken tot de wintermaanden. Eenzelfde seizoenschommeling werd ook teruggevonden voor tweelinggeboorten en vele andere zwangerschapscomplicaties, voor obstetrische complicaties en doodgeboorten en verder voor partiële defekten zoals dyslexieën en andere opvoedingsmoeilijkheden, voor zwakzinnigheid en vele vormen van psychopathologie. Boeiend is ook het verband, dat door verschillende auteurs werd onderkend, tussen geboortemaand en intelligentie.

Deze merkwaardige samenhang tussen maand van geboorte en het ontstaan van congenitale afwijkingen naast velerlei vormen van psychopathologie vraagt een verklaring. Meestal zoekt men deze in factoren die hun invloed zouden kunnen uitoefenen *tijdens de embryonale periode* zoals ultra-violet licht, kosmische stralen, atmosferische drukverschillen, virus-epidemieën, hypoproteïnemieën, hypovitaminosen enz.

Daarentegen zoeken PETERSEN (1934), FITT (1941) en MILLS (1941)

* Kinderarts, Medisch-Direkteur van Huize 'Maria Roepaan', Observatie en Behandelingscentrum voor Zwakzinnigen te Ottersum (L).

** Medisch kandidaat, Universiteit Nijmegen.

de verklaring niet in invloeden tijdens de zwangerschap maar leggen de nadruk op atmosferische omstandigheden *rond het tijdstip der bevruchting*. HUNTINGTON (1938) en GOODENOUGH (1941) geloven dat *genetische factoren* verantwoordelijk zijn voor de toeneming per seizoen van deze pathologische geboorten daar 'unfit and impulsive people' door de klimatologische omstandigheden sterker zouden worden gedreven tot procreatie tijdens de lente. Vrijwel al deze hypothesen proberen alleen een toeneming van de pathologische wintergeboorten te verklaren, terwijl de toeneming in de zomermaanden verwaarloosd wordt, mede door het feit dat die onvoldoende onderkend werd. Geen van deze hypothesen heeft bovendien ooit een grote weerklank gevonden.

Een merkwaardig feit werd ons inziens ook onvoldoende onderstreept. Immers, de maximale en minimale frequentie van het aantal geboorten per maand van kinderen met velerlei vormen van psychopathologie en congenitale misvormingen vallen samen met de maxima en minima van de 'normale' geboortecurve. Bovendien intrigeert de overeenkomst van de geciteerde congenitale afwijkingen met die welke ontstaan uit andere 'high risk' conceptiegroepen, waar overrijpingsovopathie wordt vermoed. Reeds eerder (JONGBLOET 1968, 1969 en 1970) werd de verhoogde kans op overrijping van de eicel onderstreept bij de zogenaamde 'high risk' groepen, zoals die der primigravidae, premenopauzale vrouwen, echtparen die periodieke onthouding toepassen, enz.

In deze optiek hebben de chromosomale afwijkingen een zeer bijzondere betekenis omdat nondisjunctie slechts vóór, tijdens of kort na de bevruchting plaats kan hebben, maar niet op een later tijdstip. Indien dezelfde periodieke fluctuaties in de geboortecurve zich ook voordoen bij chromosomale afwijkingen, dan moeten de hiervoor verantwoordelijke factoren nauw gelieerd zijn aan factoren rond het tijdstip der bevruchting. Als dit zo zou blijken te zijn, kan vervolgens gesteld worden dat dezelfde factoren, die verantwoordelijk zijn voor chromosomale afwijkingen, mogelijk ook verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van velerlei vormen van psychopathologie en congenitale afwijkingen zonder chromosomale afwijkingen. Als belangrijke factor zou hier de overrijping van het ovum verondersteld kunnen worden, zoals we vroeger reeds herhaaldelijk hebben gesignaleerd. Door een dergelijke uitkomst zouden bovendien die hypothesen, die de oorzaak uitsluitend zoeken in gebeurtenissen tijdens of zelfs na de zwangerschap, min of meer op losse schroeven komen te staan.

Daarom zal in dit artikel de invloed worden onderzocht van de maand van geboorte bij drie chromosomale afwijkingen: 441 patiënten met het syndroom van Down, verzameld uit eigen materiaal, 317 gevallen van het syndroom van Klinefelter en 126 gevallen van het syndroom van Turner, verzameld uit de Noordwest-Europese literatuur. Om een vergelijkingsbasis te hebben zullen wij vooraf de geboortecurve per maand in de gehele Nederlandse bevolking onderzoeken.

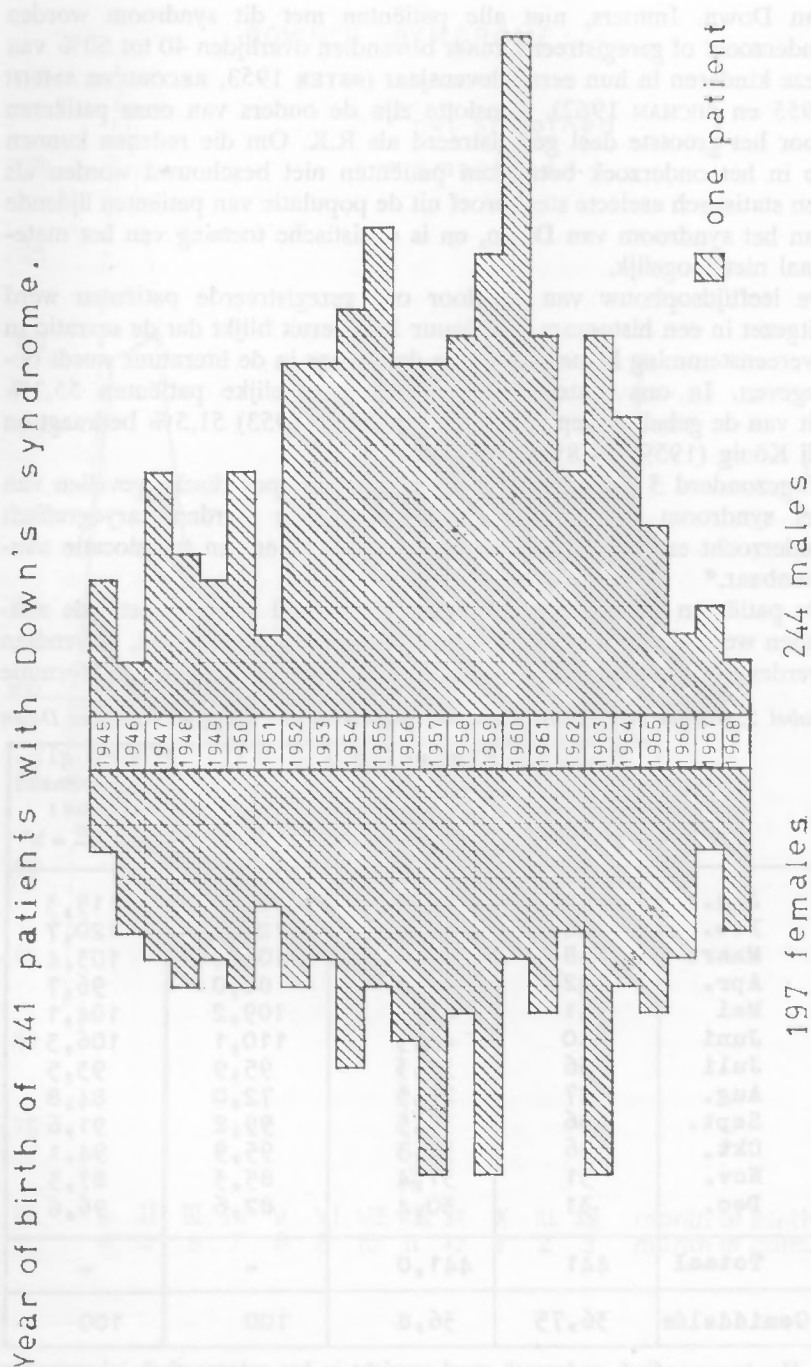
ONDERZOEK

1, *De geboortecurve in Nederland* — Om de fluctuaties in de Nederlandse geboortecurve te onderzoeken werden alle levend- en doodgeboorten volgens de gegevens van het C.B.S. te 's-Gravenhage per maand samengesteld vanaf 1955 tot en met 1959. Deze periode lijkt het meest geschikt om als vergelijkingsbasis te dienen, daar ze valt na de na-oorlogse geboortegolf en vóórdat contraceptie meer ingang had gevonden. Om de wisselende lengte der maanden te elimineren werden deze aantallen gecorrigeerd volgens de formule $\frac{30,433}{x}$ (x zijnde het aantal dagen van de betreffende maand; voor februari is $x = 28,2$). Hierna werden deze getallen van een index voorzien waarbij voor de standaardindex (= 100) het gemiddelde werd genomen (zie tabel 1). In de verschillende figuren die zullen worden gebruikt zijn deze indices uitgezet om vergelijkingen mogelijk te maken.

Tabel 1, Levend- en doodgeboorten in Nederland vanaf 1 januari 1955 tot en met 31 december 1959

	Levend geborenen	Doodge- borenen	Totaal der geboorten	Correctie voor de lengte van de maand	Index
Jan.	97465	1850	99315	97488,9	98,0
Feb.	93316	1653	94969	102479,0	103,0
Maart	103906	1777	105683	103739,8	104,3
Apr.	99613	1717	101330	102786,4	103,3
Mei	103532	1734	105266	103330,5	103,9
Juni	96693	1586	98279	99687,7	100,2
Juli	98968	1602	100570	98720,8	99,3
Aug.	98884	1569	100453	98606,0	99,1
Sept.	98927	1560	100487	101927,3	102,5
Okt.	96324	1639	97963	96161,8	96,7
Nov.	91445	1572	93017	94350,2	94,9
Dec.	94391	1610	96001	94235,8	94,8
Totaal	1173464	19869	1193333	1193510,2	-
Gemiddelde	97789	1656	99444	99452,2	100

2, *De geboortecurve van patiënten met het syndroom van Down* — In ons instituut werden 441 patiënten lijdende aan het syndroom van Down, geboren tussen 1 januari 1945 en 31 december 1968, geregistreerd. Vrijwel al deze patiënten waren ouder dan één jaar toen zij werden opgenomen en/of onderzocht. We zien geen reden om een verband te veronderstellen tussen de maand van geboorte en een poliklinisch bezoek of opname in het instituut. Wij hebben hier dus te maken met een deel van de populatie van patiënten met het syndroom



Figuur 1, Het geboortjaar van 441 patiënten met het syndroom van Down

van Down. Immers, niet alle patiënten met dit syndroom worden onderzocht of geregistreerd, maar bovendien overlijden 40 tot 60% van deze kinderen in hun eerste levensjaar (ØSTER 1953, RECORD en SMITH 1955 en BUCHAN 1962). Tenslotte zijn de ouders van onze patiënten voor het grootste deel geregistreerd als R.K. Om die redenen kunnen de in het onderzoek betrokken patiënten niet beschouwd worden als een statistisch aselechte steekproef uit de populatie van patiënten lijdende aan het syndroom van Down, en is statistische toetsing van het materiaal niet mogelijk.

De leeftijdsopbouw van de door ons geregistreeerde patiënten werd uitgezet in een histogram (zie figuur 1). Hieruit blijkt dat de sexratio in overeenstemming is met die welke doorgaans in de literatuur wordt opgegeven. In ons materiaal maken de mannelijke patiënten 55,3% uit van de gehele groep terwijl dit bij Øster (1953) 51,5% bedraagt en bij König (1959) 51,8% en 57,0%.

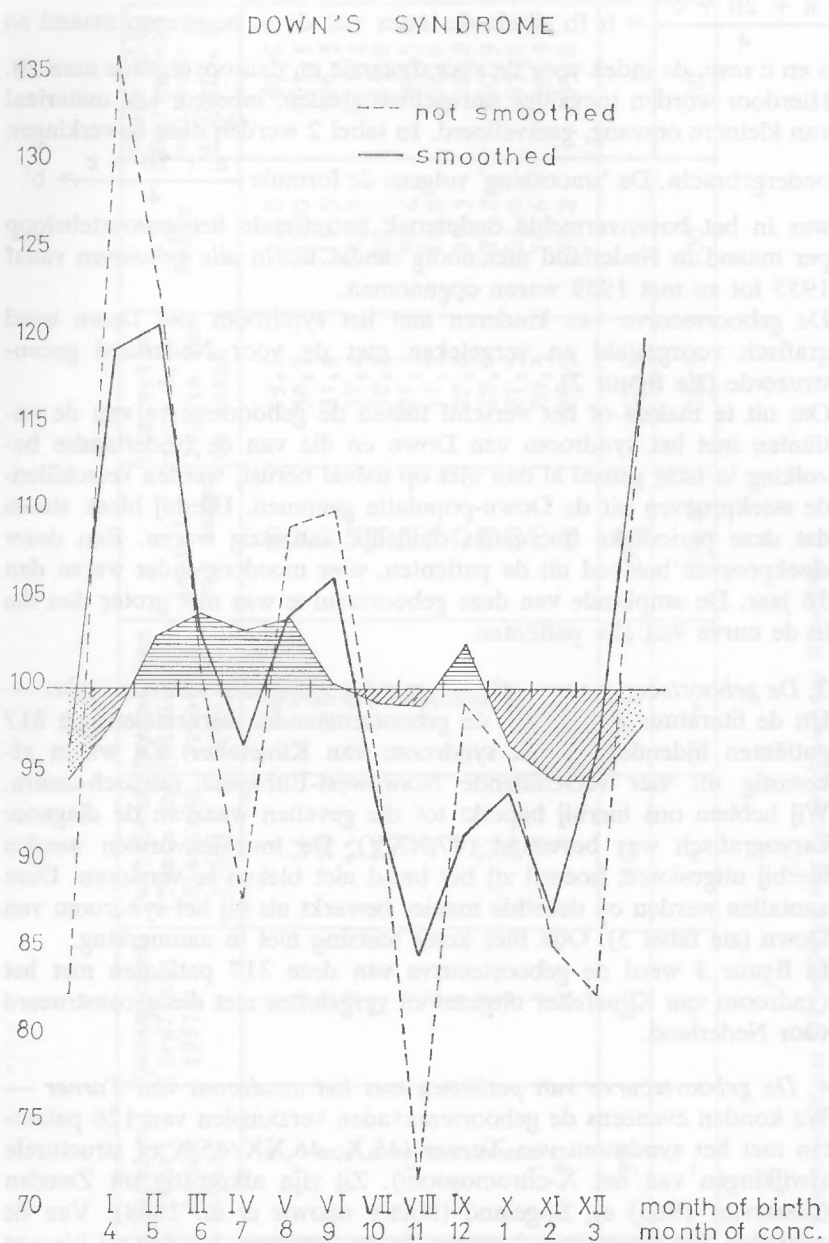
Uitgezonderd 5 gezinnen ging het steeds om sporadische gevallen van het syndroom van Down. Deze 5 gezinnen werden karyografisch onderzocht en in geen van deze gevallen was er een translocatie aantoonbaar.*

De patiënten werden ingedeeld naar de maand van geboorte; de aantallen werden met dezelfde formules als hierboven verwerkt. Bovendien werden de verkregen indices 'glijdend gemaakt' volgens de formule

Tabel 2, Maand van geboorte van 441 patiënten met het syndroom van Down

	Aantal per maand	Correctie voor de lengte van de maand	Index	Index glij- dend gemaakt volgens: $\frac{a+2b+c}{4} = b'$
Jan.	51	50,0	135,9	119,3
Feb.	42	45,2	122,8	120,7
Maart	38	37,3	101,4	103,4
Apr.	32	32,4	88,0	96,7
Mei	41	40,2	109,2	104,1
Juni	40	40,5	110,1	106,3
Juli	36	35,3	95,9	93,5
Aug.	27	26,5	72,0	84,8
Sept.	36	36,5	99,2	91,6
Okt.	36	35,3	95,9	94,1
Nov.	31	31,4	85,3	87,3
Dec.	31	30,4	82,6	96,6
Totaal	441	441,0	-	-
Gemiddelde	36,75	36,8	100	100

* Het karyografisch onderzoek werd verricht in het cytogenetisch laboratorium o.l.v. Dr. C. van Kempen; Huize 'Maria Roepaen'.



Figuur 2, De geboortecurve van 441 patiënten met het syndroom van Down

$$\frac{a + 2b + c}{4} = b' \text{ (b zijnde de index van de te berekenen maand en}$$

a en c resp. de index voor de voorafgaande en daaropvolgende maand). Hierdoor worden toevallige onregelmatigheden, inherent aan materiaal van kleinere omvang, genivelleerd. In tabel 2 werden deze bewerkingen ondergebracht. De 'smoothing' volgens de formule $\frac{a + 2b + c}{4} = b'$ was in het bovenvermelde onderzoek betreffende het geboortebeloop per maand in Nederland niet nodig omdat hierin *alle* geboorten vanaf 1955 tot en met 1959 waren opgenomen.

De geboortecurve van kinderen met het syndroom van Down werd grafisch voorgesteld en vergeleken met de voor Nederland geconstrueerde (zie figuur 2).

Om uit te maken of het verschil tussen de geboortecurve van de patiënten met het syndroom van Down en die van de Nederlandse bevolking in haar geheel al dan niet op toeval berust, werden verschillende steekproeven uit de Down-populatie genomen. Hierbij bleek steeds dat deze periodieke fluctuaties duidelijk aanwezig waren. Eén dezer steekproeven bestond uit de patiënten, wier moeders ouder waren dan 36 jaar. De amplitude van deze geboortecurve was niet groter dan die in de curve van alle patiënten.

3, De geboortecurve van patiënten met het syndroom van Klinefelter —

Uit de literatuur konden wij de geboortemaanden verzamelen van 317 patiënten lijdende aan het syndroom van Klinefelter. Zij waren afkomstig uit vier verschillende Noordwest-Europese research-centra. Wij hebben ons hierbij beperkt tot die gevallen waarvan de diagnose karyografisch was bevestigd (47,XXY). De mozaïekvormen werden hierbij uitgesloten, hoewel zij het beeld niet bleken te verstoren. Deze aantallen werden op dezelfde manier bewerkt als bij het syndroom van Down (zie tabel 3). Ook hier komt toetsing niet in aanmerking.

In figuur 3 werd de geboortecurve van deze 317 patiënten met het syndroom van Klinefelter uitgezet en vergeleken met die geconstrueerd voor Nederland.

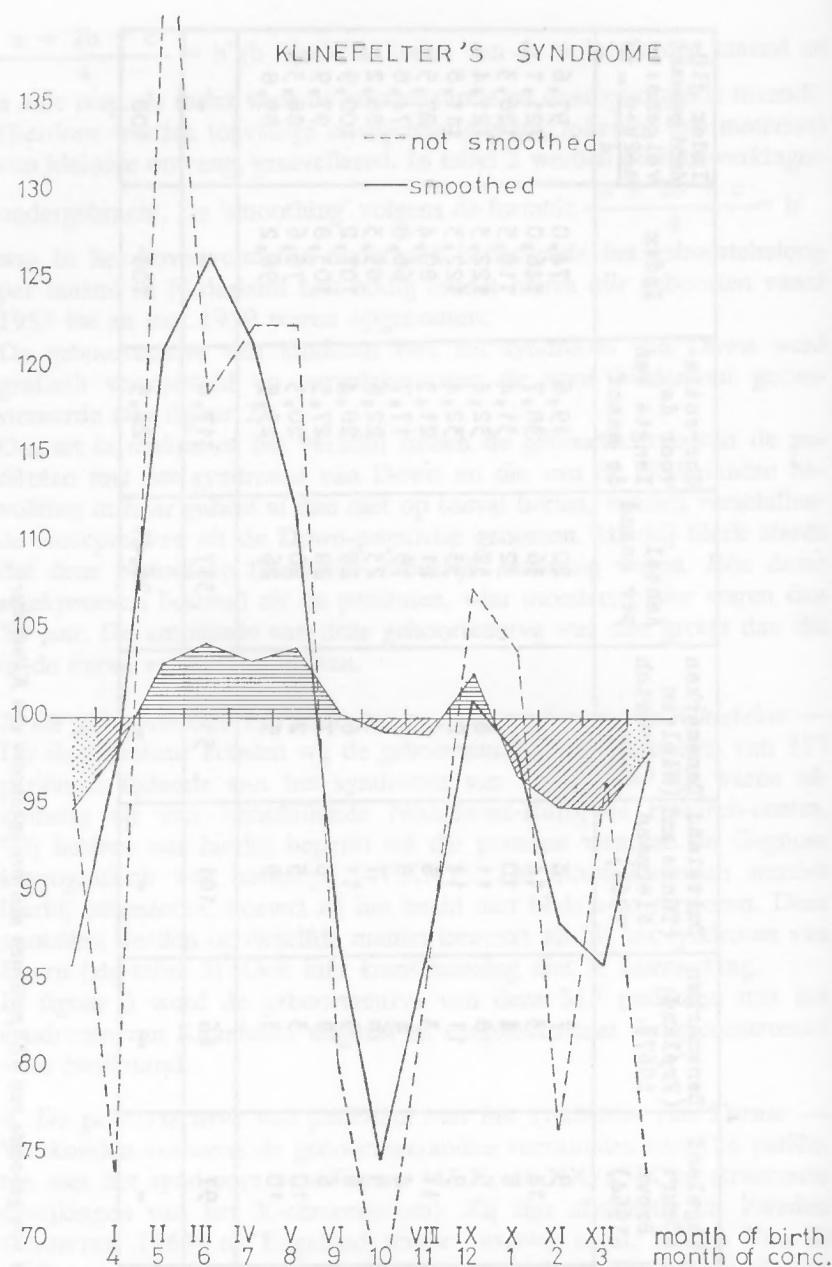
4, De geboortecurve van patiënten met het syndroom van Turner —

We konden eveneens de geboortemaanden verzamelen van 126 patiënten met het syndroom van Turner (45,X; 46,XX/45,X of structurele afwijkingen van het X-chromosoom). Zij zijn afkomstig uit Zweden (LINDSTEN 1963) en Engeland (COURT BROWN et al. 1964). Van de patiënten, die geregistreerd werden in ons instituut, konden we hieraan vier gevallen toevoegen, waaronder twee met 45,X en twee met structurele afwijkingen van het X-chromosoom.* De aantallen per maand

* Het karyografisch onderzoek werd verricht in het cytogenetisch laboratorium o.l.v. Dr. C. van Kempen; Huize 'Maria Roepaen'.

	Engeland (Court Brown 1964)	Denemarken (Frøland 1967)	Duitsland (Tünite and Niermann 1968)	Denemarken (Nielsen Friedrich 1969)	Aantal per maand	Correctie voor de lengte van de maand	Index	Index glij- dend gemaakt volgens: $\frac{a+2b+c}{4} = b$
Jan.	9	7	4	0	20	19,6	74,0	97,6
Feb.	14	3	14	5	36	38,7	146,0	121,1
Maart	8	4	10	10	32	31,4	118,5	126,3
Apr.	5	8	11	8	32	32,4	122,3	121,4
Mei	9	11	11	2	33	32,4	122,3	111,8
Juni	11	3	6	1	21	21,3	80,4	87,5
Juli	4	4	8	2	18	17,7	66,8	74,8
Aug.	5	6	7	5	23	22,6	85,3	86,2
Sept.	6	5	11	6	28	28,4	107,2	100,9
Okt.	6	9	6	7	28	27,5	103,8	97,9
Nov.	10	3	5	2	20	20,3	76,6	88,3
Dec.	10	3	8	5	26	25,5	96,2	85,8
Totaal	97	66	101	53	317	317,8	-	-
Gemiddelde	-	-	-	-	26,41	26,5	100	100

Tabel 3. Maand van geboorte van 317 patiënten met het syndroom van Klinefelter

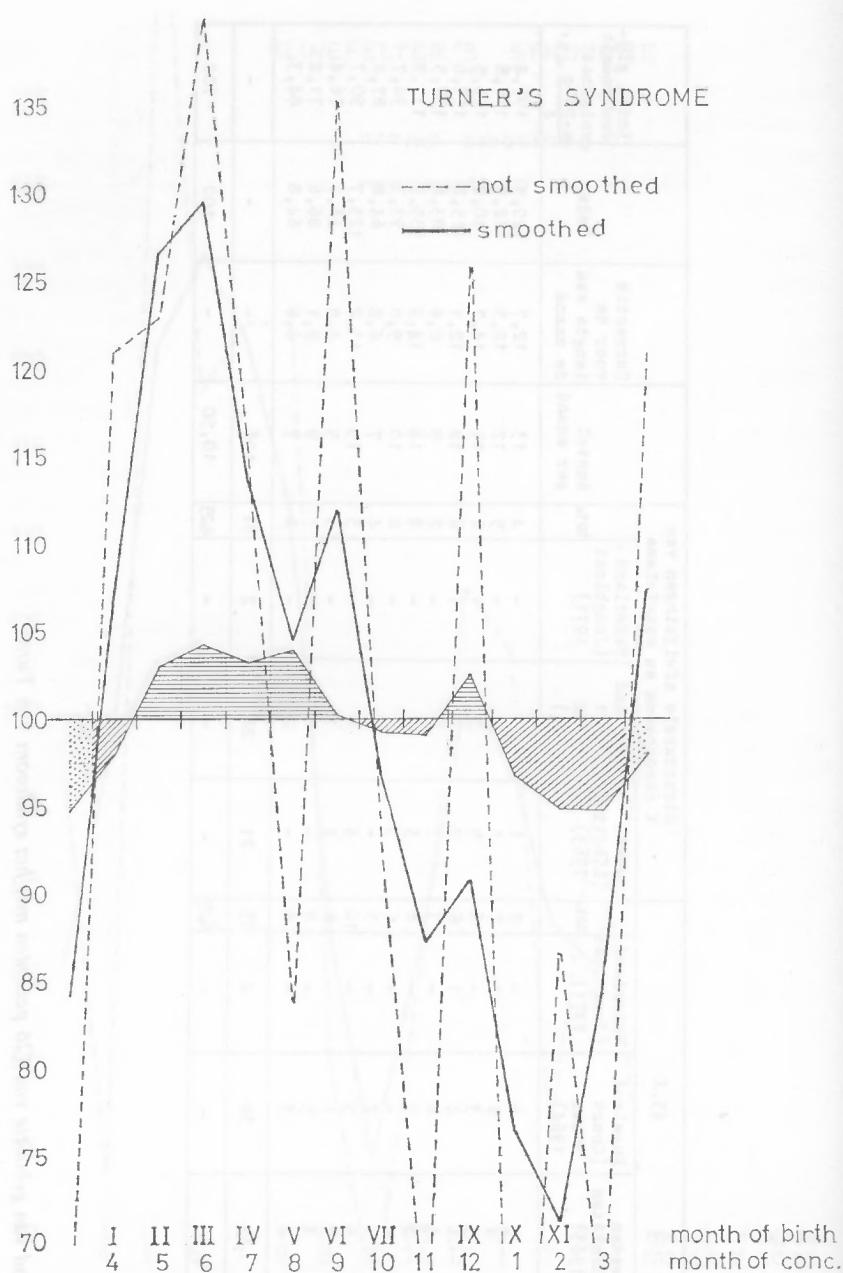


Figuur 3, De geboortecurve van 317 patiënten met het syndroom van Klinefelter

werden op dezelfde manier bewerkt als bij het syndroom van Down en van Klinefelter (zie tabel 4) en om begrijpelijke redenen kwam toetsing ook niet in aanmerking.

	45,X			Structurele afwijkingen van X chromosoom en mozaïsme			Aantal per maand	Correctie voor de lengte van de maand	Index	Index glijdend gemaakt volgens: $\frac{a+2b+c}{4} = b'$
	Zweden (Lindsten 1963)	Engeland (Court Brown 1964)	Nederland (Jongbloet 1971)	Zweden (Lindsten 1963)	Engeland (Court Brown 1964)	Nederland (Jongbloet 1971)				
Jan.	5	4	-	1	3	-	13	12,7	120,9	107,4
Feb.	4	2	1	1	4	-	12	12,9	128,8	126,5
Maart	3	3	-	5	3	1	15	14,7	140,0	129,5
Apr.	1	4	1	2	3	1	12	12,1	115,2	113,6
Mei	3	4	-	1	1	-	9	8,8	83,8	104,5
Juni	3	5	-	3	3	-	14	14,2	135,3	111,9
Juli	4	-	-	3	3	-	10	9,8	96,7	96,7
Aug.	1	2	-	3	4	-	7	6,8	64,8	87,2
Sept.	5	5	-	3	-	-	13	13,2	125,7	90,7
Okt.	1	1	-	2	1	-	5	4,9	46,7	76,4
Nov.	3	5	-	-	1	-	9	9,1	86,6	71,2
Dec.	2	3	-	-	2	-	7	6,8	64,8	84,5
Totaal	35	38	2	21	28	2	126	-	-	-
Gemiddelde	-	-	-	-	-	-	10,50	-	100	100

Tabel 4, Maand van geboorte van 126 patiënten met het syndroom van Turner



Figuur 4, De geboortecurve van 126 patiënten met het syndroom van Turner

In figuur 4 werd de geboortecurve van deze 127 patiënten met het syndroom van Turner uitgezet en vergeleken met die geconstrueerd voor Nederland.

5, *De geboortecurve van ouders van patiënten met het syndroom van Down* — In verband met de vraag of constitutionele factoren bij de ouders mede een rol zouden kunnen spelen bij het ontstaan van non-disjunctie in de gameten, resulterend in de geboorte van kinderen met het syndroom van Down, werd ook de maand van geboorte nagegaan bij 318 vaders en 317 moeders, wier geboortedatum ons bekend was. Deze getallen werden op dezelfde manier als hierboven bewerkt (zie tabel 5). Toepassing van een statistische toets is wederom niet mogelijk. In figuur 5a en figuur 5b worden deze curves van resp. de moeders en de vaders geprojecteerd en wederom vergeleken met die van Nederland.

VOORLOPIGE CONCLUSIES

Uit ons onderzoek komt het volgende naar voren:

A — De geboortecurve in Nederland vertoont periodieke fluctuaties, te weten: een brede top vanaf februari tot en met mei; daarna daalt de curve in de maanden juni, juli en augustus, om na een kleinere top in september, te eindigen in een breed dal van oktober tot december.

B — De beide maxima en de beide minima in de geboortecurve blijken gekoppeld te zijn aan specifieke seizoenen. De maxima vallen ongeveer samen met de winter- en late zomermaanden; de minima met de lente (en/of vroege zomer-) en met de herfstmaanden.

C — De geboortecurve van patiënten met het syndroom van Down, van Klinefelter en van Turner tonen een gelijksoortige periodieke fluctuatie, die min of meer synchroon verloopt met de bovengenoemde geboortecurve (in Nederland). In grafiek schijnt het geboortebeloop van deze patiënten echter af te wijken van deze laatste door een grotere amplitude: zowel de maxima als de minima manifesteren zich in beide curven min of meer op hetzelfde tijdstip, maar de curven van de patiënten met chromosomale afwijkingen wijken sterker van de jaar-index af.

De grotere amplitude in de verschillende curven zou weliswaar telkens op een toeval kunnen berusten maar de analoge tendens, die ook teruggevonden wordt bij niet chromosomale afwijkingen suggereert een biologische wetmatigheid.

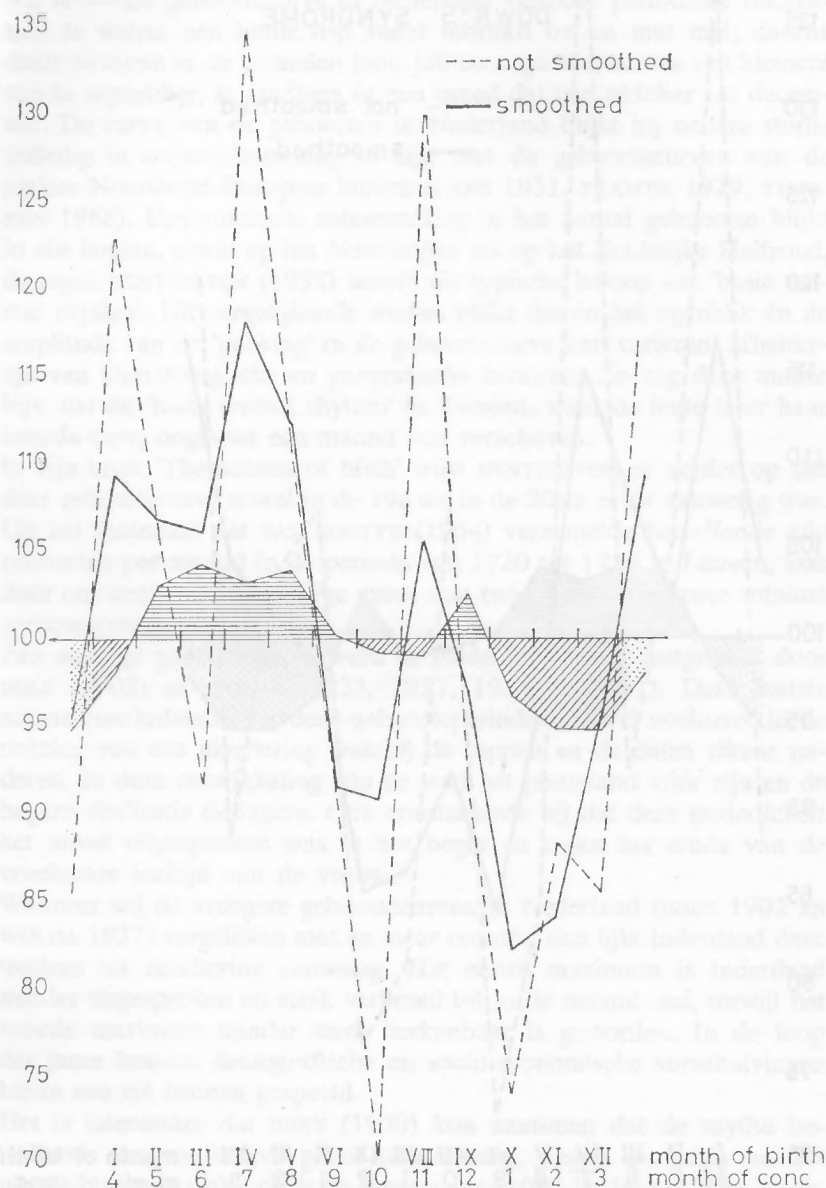
D — Een geboortecurve waarvan de fluctuaties synchroon verlopen met die van de 'normale', zij het met een grotere amplitude, kan informatie verschaffen over de etiologie van de betreffende afwijking.

E — Analoge schommelingen in de geboortecurve van de ouders van de bestudeerde patiënten met het syndroom van Down zouden informatie kunnen verschaffen over constitutionele factoren die zouden kunnen predisponeren tot het voortbrengen van 'pathologische concepties'.

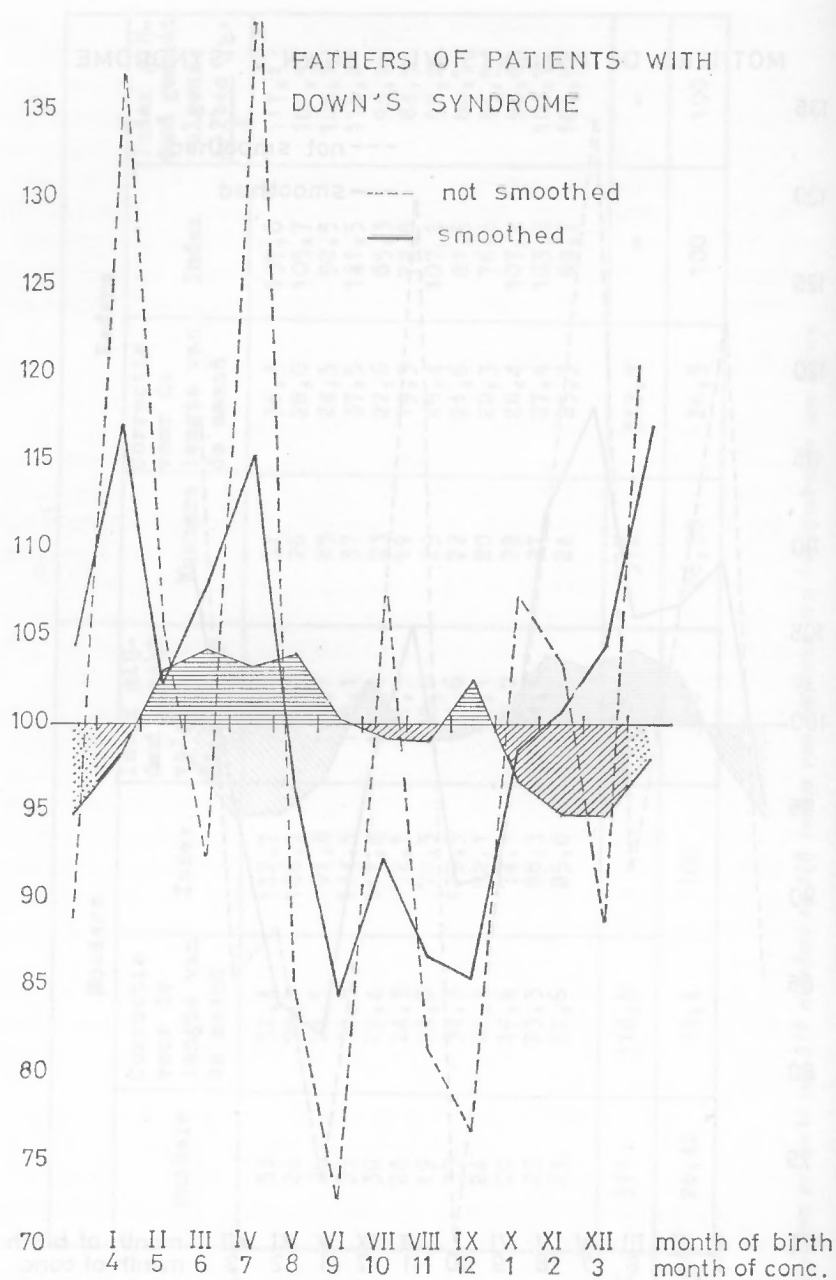
	Moeders			Vaders		
	Numbers	Correctie voor de lengte van de maand	Index	Index glijdend gemaakt volgens: $\frac{s+2b+c}{4} = b'$	Numbers	Correctie voor de lengte van de maand
Jan.	33	32,4	122,7	109,3	37	36,3
Feb.	26	28,0	106,1	106,7	26	28,0
Maart	25	24,5	91,8	106,1	25	24,5
Apr.	35	35,5	134,5	118,1	37	37,5
Mai	30	29,4	111,4	112,4	23	22,6
Juni	24	24,3	92,1	91,5	19	19,3
Juli	19	18,6	70,5	90,8	29	28,4
Aug.	35	34,3	129,9	105,6	22	21,6
Sept.	24	24,3	92,1	97,1	20	20,3
Okt.	20	19,6	74,1	82,2	29	28,4
Nov.	23	23,3	88,3	84,1	27	27,4
Dec.	23	22,6	85,6	95,6	24	23,5
Totaal	317	316,8	-	-	318	317,8
Gemiddelde	26,42	26,4	100	100	26,50	26,5
						100

Tabel 5. Maand van geboorte van 317 moeders en 318 vaders van patiënten met het syndroom van Down

MOTHERS OF PATIENTS WITH DOWN'S SYNDROME



Figuur 5a, De geboortecurve van 317 moeders van patiënten met het Syndroom van Down



Figuur 5b, De geboortecurve van 318 vaders van patiënten met het Syndroom van Down

DISCUSSIE

Ad A — De geboortecurve in Nederland vertoont periodieke fluctuaties, te weten: een brede top vanaf februari tot en met mei; daarna daalt de curve in de maanden juni, juli en augustus, om na een kleinere top in september, te eindigen in een breed dal van oktober tot december. De curve van de geboorten in Nederland blijkt bij nadere studie volledig in overeenstemming te zijn met de geboortecurven van de andere Noordwest-Europese landen (LANG 1931, TRAMER 1929, TIMONEN 1968). Een ritmische schommeling in het aantal geboorten blijkt in alle landen, zowel op het Noordelijke als op het Zuidelijke Halfrond, de regel. HUNTINGTON (1938) noemt dit typische beloop het 'basic animal rhythm'. Uit vergelijkende studies blijkt dat én het ogenblik én de amplitude van de 'peaking' in de geboortecurve kan variëren, afhankelijk van klimatologische en geografische factoren. Zo zag deze auteur bijv. dat dit 'basic animal rhythm' in Zweden, waar de lente later haar intrede doet, ongeveer een maand was verschoven.

In zijn boek 'The season of birth' wijst HUNTINGTON er verder op dat deze geboortecurve zowel in de 19e als in de 20ste eeuw aanwezig was. Uit het materiaal dat VAN HOUTTE (1964) verzamelde betreffende alle geboorten per maand in de periode van 1720 tot 1755 te Leuven, kon door ons een overeenkomstige curve met twee maxima en twee minima gereconstrueerd worden.

Een analoge geboortecurve werd in Nederland reeds vastgesteld door BOLK (1902) en WOLDA (1923, 1927, 1929 en 1931). Deze laatste auteur concludeerde dat deze geboorteperiodiciteit wel evolueert in de richting van een nivellering waarbij de toppen en de dalen elkaar naderen. In deze ontwikkeling zou de stad het platteland vóór zijn en de hogere civilisatie de lagere. Ook constateerde hij dat deze periodiciteit het meest uitgesproken was in het begin en tegen het einde van de vruchtbare leeftijd van de vrouw.

Wanneer wij de vroegere geboortecurven in Nederland (BOLK 1902 en WOLDA 1927) vergelijken met de meer recente, dan lijkt inderdaad deze tendens tot nivellering aanwezig. Het eerste maximum is inderdaad minder uitgesproken en sterk verbreed tot in de maand mei, terwijl het tweede maximum minder sterk herkenbaar is geworden. In de loop der jaren kunnen demografische en socio-economische verschuivingen hierin een rol hebben gespeeld.

Het is interessant dat UDRY (1970) kon aantonen dat de mythe betreffende een explosieve geboortetoeëneming, negen maanden na het uitvallen van de elektriciteit op 9 november 1965 in de stad New York, op geen enkele grond berustte. Deze auteur vergeleek de toeëneming van het aantal geboorten in deze stad tijdens de zomerweken van 1966 met die van de voorafgaande jaren. Er bleek geen verschil te bestaan zodat de door de pers gesignaleerde geboortepiek niet toegeschreven

mag worden aan het uitvallen van licht, doch een ieder jaar om deze tijd voorkomend verschijnsel is.

ZELNIK (1969) vond ook nauwelijks verschillen in deze geboortecurven bij vergelijking van de verschillende socio-economische lagen van de bevolking. Nu zouden de beschreven schommelingen nog het gevolg kunnen zijn van het feit dat de huwelijksluiting ook seizoengebonden blijkt te zijn. Dat hiervan echter geen beslissende invloed uitgaat op het geboortebeloop werd op afdoende wijze aangetoond door WOLDA (1931) en HUNTINGTON (1938). De eerste auteur vond dezelfde seizoenschommelingen zowel voor het derde, het vierde als het vijfde kind, maar ook voor het tiende tot het negentiende.

Op grond van het bovenstaande menen wij de in figuur 2 tot en met 6 afgebeelde geboortecurve als de 'normale' voor na-oorlogs Nederland te mogen beschouwen.

Ad B — De beide maxima en de beide minima in de geboortecurve blijken gekoppeld te zijn aan specifieke seizoenen. De maxima vallen ongeveer samen met de winter- en late zomermaanden; de minima met de lente (en/of vroege zomer-) en met de herfstmaanden.

Hoe moet dit 'basic animal rhythm' nu begrepen worden? Een toeneming van geboorten in de winter- en zomermaanden zou kunnen berusten op een uitgesproken 'pregnancy wastage' van de conceptus, die in lente en herfst geboren zouden moeten worden. Dit is echter zeer onwaarschijnlijk. Immers, doodgeboorten (SLATIS en DE CLOUX, 1967) en vele zwangerschapscomplicaties (EUFINGER en WEIKERS-HEIMER 1933, PASAMANICK en KNOBLOCH 1958) zijn aan identieke seizoenschommelingen onderhevig. Bovendien nemen, zoals wij verder zullen zien, congenitale misvormingen, die onverenigbaar zijn met het leven, alsmede vele obstetrische en neonatale complicaties (TIMONEN 1965) eveneens, en dan in versterkte mate, toe tijdens de beide geboortemaxima. Veel aannemelijker lijkt het dan ook dat de oorzaak van de toeneming van de geboorten moet worden gezocht in een stijging van bevruchtingen, negen maanden vroeger, d.w.z. in een grotere kans op concepties tijdens de lente en in mindere mate tijdens de herfst. Een vergelijking met de brontstperiode bij dieren dringt zich hier op.

Het is bekend dat ritmisch terugkerende milieufactoren, zoals ultraviolette straling, dag-nacht verhouding en temperatuurinvloeden, voor de brontst beslissend zijn. Zowel in het laboratorium als in de natuur blijkt de brontst door klimatologische factoren vervroegd of uitgesteld te kunnen worden. Het meest bekende voorbeeld hiervan zijn schapen die ingescheept worden naar Australië. Deze monoöestrische dieren zijn brontstig in de herfst. Op het zuidelijk halfrond aangekomen, waar de seizoenen zes maanden zijn verschoven, wordt deze brontstperiode automatisch ook verschoven. Hieruit mogen wij besluiten dat klimatologi-

sche invloeden, waarschijnlijk via hersenen, hypothalamus en hypofyse, hun uitwerking hebben op de ovaria, waar de oestrogenen in de rijpende follikel verantwoordelijk zijn voor het optreden van de bront. Sommige zoogdieren, zoals muizen, ratten en ook de primaten, zijn echter niet mono- of dioestrisch maar polyoestrisch, hetgeen betekent dat bevruchting en zwangerschap niet aan een bepaald seizoen zijn gebonden. Bij deze diergroepen volgen regelmatige cycli elkaar zonder onderbreking op. In principe komen bij iedere cyclus één (of meer) eicel(len) tot rijping, die bevrucht kunnen worden. Maar ook bij deze polyoestrische dieren blijft een 'basic animal rhythm' aanwezig. HUNTINGTON (1938) vermeldt dat ratten zelfs na 50 generaties inteelt nog een duidelijke toeneming van bevruchtingen in bepaalde seizoenen laten zien, ondanks het feit dat deze dieren gedurende het gehele jaar een vierdaagse cyclus vertonen.

Bij huisdieren, die van oorsprong mono- of dioestrisch waren, wordt dikwijls een vervaging van de brontperiode geconstateerd. Zo zijn vele honden onder invloed van het domesticatieproces gedurende het gehele jaar blijvend sexueel geïnteresseerd. Alleen in de lente en herfst ziet men soms nog opflakkeringen van een 'vroegere' brontperiode. Men spreekt hier van een 'latente bront'.

Hoewel dit nogal speculatief klinkt lijkt het erop dat de mens vroeger ook een brontperiode heeft gekend. De beide maxima in het geboortebeloop zouden er op kunnen wijzen dat ook bij de huidige mens deze bront nog latent aanwezig is. STIEVE (1950) vermeldt dat Eskimovrouwen tussen de 76ste en 79ste breedtegraad gedurende de lange poolwinter veel minder sexueel actief zijn en zelfs niet menstrueren. Bij het aanbreken echter van de lente treedt een enkele weken durende periode van verhevigd geslachtsleven op. Opvallend ook is het feit dat bij de autochtone bevolking van Australië de erotische feesten plaatsvinden in september, het voorjaar op het zuidelijk halfrond. KIRCHOFF (1937) constateerde dat de laatste menstruatie vóór de menopauze meestal in het voorjaar optreedt, m.n. in de maanden april en mei. Andere symptomen, die op een 'latente bronttijd' bij de mens zouden kunnen wijzen, zijn de uitgesproken toeneming van sexuele vergrijpen, extramatriemoniële concepties, zelfmoorden en acute opnamen in psychiatrische inrichtingen tijdens de lente (en herfst) en een duidelijke afnemng hiervan tijdens de zomer- en wintermaanden (WILLMANN 1920, HUNTINGTON 1938 en CERBUS 1970). De mens blijkt dus tijdens lente en herfst in een psychisch labielere toestand te verkeren en ook hier ligt de analogie met de bronttijd bij dieren in het wild voor de hand, want ook zij zijn dan agressiever en minder op hun hoede.

Een verklaring voor deze merkwaardige toeneming van concepties in lente en herfst en een afnemng in zomer en winter bij polyoestrische dieren zou gezocht kunnen worden in de bevindingen van HARTMAN (1932). Deze onderzoeker constateerde dat de rhesusaap gedurende de

zomermaanden praktisch steriel is en op grond van zijn gegevens konden wij een conceptiecurve construeren met twee maxima (een kleine top in de lente en een zeer duidelijke in de herfst) en twee minima (in winter en zomer). De auteur kon enerzijds door bimanuele palpatie van de ovaria en anderzijds via laparatomie concluderen dat deze tijdelijke steriliteit moest berusten op anovulatoire cycli. Naast dergelijke 'non ovulating bleedings' tijdens de zomermaanden werd ook een toeneming van cyclusverstoringen en amenorrhoe gesignaleerd bij *Macaca mulatta* (MICHAEL en ZUMPE 1970).

Ook bij de mens komen anovulatoire cycli voor en er zijn duidelijke aanwijzingen dat deze eveneens seizoengebonden zijn. KIRCHOFF (1937) onderzocht de verdeling per maand van endometrium-hyperplasie, welke histologisch kon worden vastgesteld door middel van een biopsie van het uterusslijmvlies. Hij constateerde dat de frequentie van glandulaire hyperplasie, berustend op een persisterende follikel, een zeer regelmatige curve vertoonde met een duidelijke top in de zomer. Hij bracht de toeneming van cyclusverstoringen en van secundaire amenorrhoe tijdens de zomermaanden, een bevinding die ook door ENGLE en SHELESNYAK (1934) werd vastgesteld bij jeugdige weesmeisjes in New York City, hiermede in verband.

Belangrijker nog voor het antwoord op de vraag die ons hier bezig houdt zijn de onderzoeken van TIMONEN e.a. (1964). Deze onderzoekers zetten de aantallen concepties per maand in de stad Helsinki in een grafiek uit, samen met het aantal gevallen van endometrium-hyperplasie die gedurende de jaren 1956 tot 1960 in de Universiteits-Vrouwenkliniek van dezelfde stad werden gediagnosticeerd. Zowel de conceptieratio als de endometriumhyperplasie beschouwden zij als indirecte indicatoren voor de fotosensibiliteit van de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as. Uit de geconstrueerde curven komt nu het merkwaardige feit naar voren dat de toppen in de conceptiecurve bijna steeds samenvallen met een daling van de endometriumhyperplasie. M.a.w. in de perioden waarin de concepties toenemen ziet men een daling van de endometriumhyperplasie en omgekeerd gaat een daling van de conceptiefrequentie gepaard met een toeneming van de endometriumhyperplasie. Een duidelijk verband tussen de periodieke daling van het aantal concepties en de synchroon ermee optredende anovulatoire cycli ligt voor de hand en omgekeerd, tussen de toegenomen concipiabiliteit en de toeneming van de ovulatoire cycli. De stijging van tweelingconcepties tijdens de lente- en herfstmaanden, zoals door TIMONEN (1968) in Finland vastgesteld, wijst eveneens op kwantitatieve verschillen bij opeenvolgende ovulaties. Het disproportionele tekort aan tweelingconcepties tijdens de wintermaanden en de sterke toeneming van polyovulaties bij het aanbreken van de lente zijn fenomenen die zeer de aandacht verdienen.

Wij kunnen het voorafgaande samenvatten met de volgende heuristische

hypothesen:

- 1 *De seizoenfluctuaties in de conceptiecurve zijn de resultante van twee oestrische grondpatronen waarvan het fylogenetisch jongste gesuperponeerd is op het fylogenetisch oudere.* Het oudste patroon van mono- (of di-)oestrus kan alleen nog dank zij nauwkeurige observatie worden onderkend, onder meer in het 'basic animal rhythm'. Een jonger patroon van polyoestrus met regelmatige menstruele cyclus is regel.
- 2 *De biologische achtergrond voor deze seizoenfluctuaties in de conceptiecurve moet gezocht worden in het cyclisch alterneren van perioden met ovulatoire en perioden met anovulatoire cycli.*

Ad C — De geboortecurve van patiënten met syndroom van Down, van Klinefelter en van Turner tonen een gelijksoortige periodieke fluctuatie die min of meer synchroon verloopt met de 'normale' geboortecurve. De maxima en de minima schijnen nagenoeg synchroon op te treden met de overeenkomstige maxima en minima, echter met een grotere amplitude. De grotere amplitude, die blijkt uit ons onderzoek van patiënten met het syndroom van Down, zou aan toevalsfactoren kunnen worden toegeschreven. Immers, wij hebben hier te doen met een relatief kleine, niet aselechte groep van patiënten. Toch zien wij geen oorzaken waardoor de door ons geregistreeerde patiënten in hun geboortebeloop zouden afwijken van de totale populatie van patiënten met het syndroom van Down, die het eerste levensjaar overleefden. De overeenkomst tussen onze resultaten en die welke wij konden distilleren uit literatuurgegevens, was bovendien treffend. Zo kon uit het materiaal van COLLMAN en STOLLER (Australië, 1962) en STARK en MANTEL (V.S., 1967) een curve worden geconstrueerd met twee maxima en minima. Deze blijkt eveneens synchroon te verlopen met de curve van de door hen opgegeven normale geboortecijfers. Bovendien worden de maxima en minima in amplitude telkens overschreden. Uit het materiaal van INGALLS (V.S., 1947), KÖNIG (Denemarken, 1959), EDWARDS (Schotland, 1961), GREENBERG (Engeland, 1963) en LECK (Schotland, 1966) waarin geen gegevens betreffende het normale geboortebeloop per maand vermeld werden, kon eveneens een duidelijk seizoenkarakter worden vastgesteld, in overeenstemming met onze resultaten.

Voor het syndroom van Klinefelter werd in Denemarken door FRØLAND (1967) en NIELSEN en FRIEDRICH (1969) een duidelijke 'clustering' van Klinefelter-conceptus in bepaalde maanden geconstateerd. Na bewerking van het materiaal van COURT-BROWN e.a. (Engeland, 1964) en van TÜNTE (Duitsland, 1968) zagen wij eenzelfde fenomeen. Het materiaal van deze verschillende auteurs samenvoegend en gebruikmakend van de 'normale' Nederlandse geboortecurve bleek ook voor het Klinefelter-syndroom een 'afwijkende' geboortecurve aanwezig, die min of meer analoog verloopt met de bovenbeschreven geboortecurve van patiënten

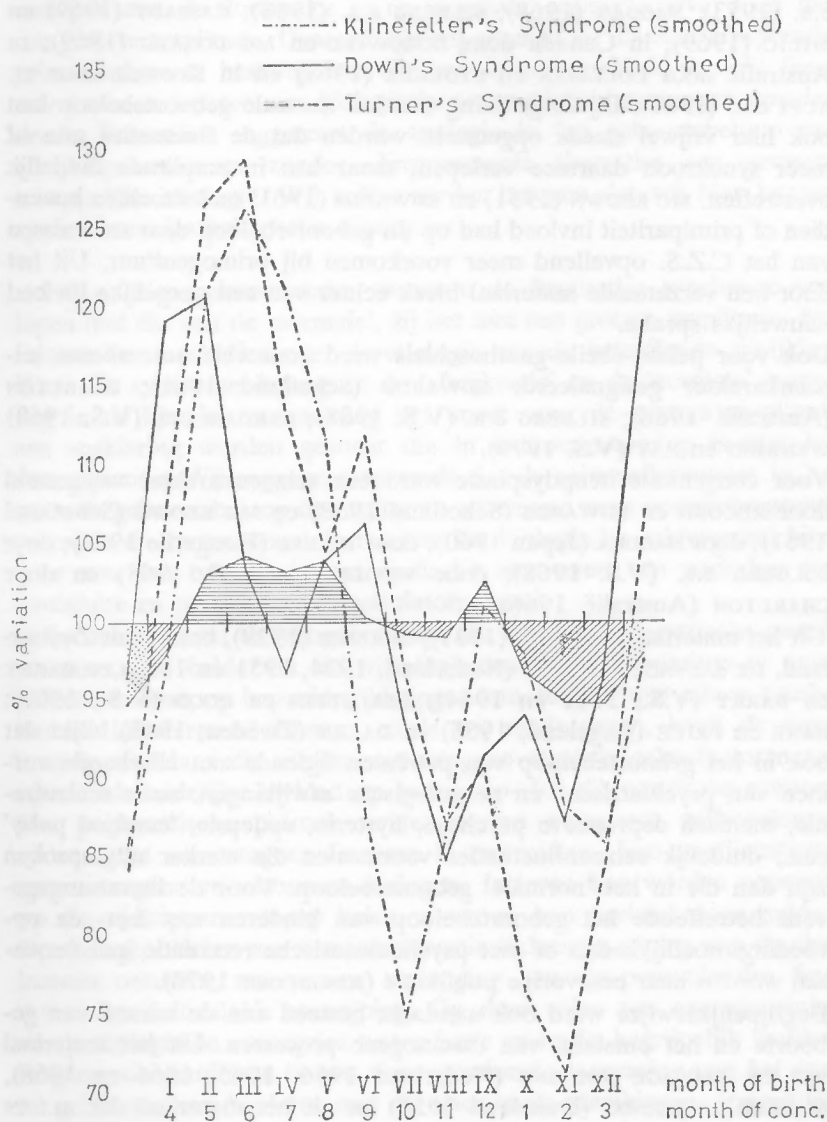
met het syndroom van Down. Hierbij gingen wij ervan uit dat de 'normale' geboortecurve van Nederland niet wezenlijk verschilt van die van de andere Noordwest-Europese landen.

'Clustering van neonati met gonosomale afwijkingen, waaronder het Turner syndroom', werd ook gesignaleerd door ROBINSON et al. (1969) in de V.S. Deze auteurs suggereren echter viraal-epidemiologische factoren als oorzaak hiervan.

Het belang nu van de geregistreerde geboortecurven is, dat ondanks het ontbreken van statistische vergelijkbaarheid met de 'normale' geboortecurve, voor deze drie chromosomale afwijkingen een sterke analogie in het geboortebeloop in het oog springt (cfr. figuur 6). Deze 'Down-', 'Klinefelter-' en 'Turnercurven' blijken daarenboven nog analoog te zijn met de geboortecurven van kinderen met velerlei soorten congenitale afwijkingen zonder chromosomale aberraties, en allerhande vormen van psychopathologie. Het algemene aspect van een dergelijke 'afwijkende' geboortecurve voor Noordwest-Europa zou men als volgt kunnen omschrijven: in de wintermaanden (tot en met mei) zien wij een breed maximum (zie figuur 6: 'Klinefeltercurve'). Dit brede maximum kan dikwijls ontleed worden in een hoge top in februari-maart, gevolgd door een lagere in mei-juni (zie figuur 6: 'Down-' en 'Turnercurve'). Ook in de 'normale' geboortecurve blijkt in dit brede maximum een tendens te bestaan tot tweetoppigheid. Hierna volgt een eerste minimum in het begin van de zomer en een tweede maximum omstreeks september, echter van veel geringere aard dan dat van de winter. Tenslotte zien wij een meer uitgesproken minimum van oktober tot en met december.

Het typische aspect van een dergelijke curve lijkt mede geconditioneerd door klimatologische en geografische factoren, waardoor zowel het tijdstip als de amplitude van maxima en minima kunnen variëren. Zo is ook te verklaren waarom een geringe toeneming in de zomermaanden maar zelden wordt onderkend. Het bestaan van seizoenschommelingen werd zelfs door verschillende auteurs ontkend, hoewel in hun cijfermateriaal een seizoenkarakter duidelijk aanwezig was. Dit kan worden verklaard hetzij door een onjuiste wijze van groeperen van maanden, hetzij door het niet in acht nemen van de variatie in de lengte van de maanden, hetzij door het gebruiken van een controlegroep bestaande uit andere patiënten, waarvan het geboortebeloop eveneens zou kunnen afwijken van dat van de totale bevolking.

Een seizoenkarakter bij congenitale afwijkingen van het C.Z.S. kon vastgesteld worden door verschillende auteurs: in Schotland door MC KEOWN en RECORD (1951 en 1960), EDWARDS (1958 en 1961) en RECORD (1961); in Engeland en Wales door SMITHELLS en CHINN (1965), LAURENCE e.a. (1968) en ROGERS (1969); in Noord-Ierland en de Ierse Republiek ELWOOD (1970); in Frankrijk door FREZAL e.a.



Figuur 6, De geboortecurven van 441 patiënten met het syndroom van Down, 317 patiënten met het Syndroom van Klinefelter en 126 patiënten met het Syndroom van Turner. De curven zijn glijdend gemaakt volgens de formule:

$$\frac{a + 2b + c}{4} = b'$$

(1964); in Nederland door DE GROOT (1965) en HAMERSMA (1966); in Duitsland door TÜNTE (1968); in de Verenigde Staten door MAC MAHON

e.a. (1953), NAGGAN (1968), SILBERG e.a. (1968), CASSADY (1969) en MILIC (1969); in Canada door HOROWITZ en MC DONALD (1969); in Australië door COLLMAN en STOLLER (1968) en in Koeweit door EL ALFI e.a. (1968). Bij vergelijking met het normale geboortebeloo kan ook hier vrijwel steeds opgemerkt worden dat de fluctuaties min of meer synchroon daarmee verlopen, maar hen in amplitude duidelijk overtreffen. MC KEOWN (1951) en EDWARDS (1961) onderzochten bovendien of primipariteit invloed had op dit geboortebeloo daar stoornissen van het C.Z.S. opvallend meer voorkomen bij primogenituur. Uit het door hen verzamelde materiaal bleek echter van een dergelijke invloed nauwelijks sprake.

Ook voor palato-cheilo-gnathoschizis werd door vele auteurs een seizoenkarakter gesignaleerd: EDWARDS (Schotland 1961); CHARLTON (Australië 1966); SILBERG e.a. (V.S. 1968); BARDANOUVE (V.S. 1969) WEHRING en HAY (V.S. 1970).

Voor congenitale heupdysplasie werd een seizoenkarakter vastgesteld door RECORD en EDWARDS (Schotland 1958) en MC KEOWN (Schotland 1961); door NAGURA (Japan 1960); door ILLYES (Hongarije 1968); door SOLBERG e.a. (V.S. 1968); door WOOLF e.a. (V.S. 1968) en door CHARLTON (Australië 1966).

Uit het materiaal van LANG (1931), TRAMER (1929), beiden uit Zwitserland, DE SAUVAGE NOLTING (Nederland, 1934, 1951 en 1965) en BARRY en BARRY (V.S., 1961 en 1964); PERLSTEIN en HOOD (V.S., 1967); HARE en PRICE (Engeland, 1968) en DALEN (Zweden, 1969) blijkt dat ook in het geboortebeloo van patiënten lijdende aan allerhande vormen van psychiatrische en neurologische afwijkingen, zoals schizofrenie, manisch depressieve psychose, hysterie, epilepsie, 'cerebral palsy' enz., duidelijk seizoenfluctuaties voorkomen die sterker uitgesproken zijn dan die in het 'normale' geboortebeloo. Voor de literatuurgegevens betreffende het geboortebeloo van kinderen met leer- en opvoedingsmoeilijkheden of met psychomotorische retardatie kan verwezen worden naar een vorige publikatie (JONGBLOET 1970).

Begrijpelijkerwijze werd ook aandacht besteed aan de maand van geboorte en het ontstaan van carcinogene processen. Uit het materiaal van DE SAUVAGE NOLTING (Nederland 1956, 1965, 1966 en 1968), MAURER en WENDT (Duitsland 1958) en uit het materiaal dat ALLAN (1964) in Nederland en Engeland bij andere auteurs verzamelde kon een 'afwijkend' geboortebeloo worden afgeleid. Opvallend was in dit verband dat patiënten lijdende aan diverse cancreuze processen, en geboren op het Noordelijk Halfrond maar geëmigreerd naar Australië, het zelfde geboortebeloo vertoonden als de andere patiënten van het Noordelijk Halfrond (DE SAUVAGE NOLTING 1966).

Uit al deze gegevens betreffende velerlei afwijkingen *met en zonder* chromosomale aberraties menen wij te mogen concluderen dat hierbij steeds duidelijke seizoenfluctuaties aan te tonen zijn, die synchroon

verlopen met de fluctuaties in de 'normale' geboortecurve doch met een grotere amplitude. Daarom zijn wij geneigd dit als een 'afwijkende' geboortecurve te bestempelen. *Gezien de universaliteit van dit fenomeen menen wij tot een biologische wetmatigheid te mogen concluderen.* Bovendien suggereert de analogie in het geboortebelooft van afwijkingen met en zonder chromosomale aberraties een gemeenschappelijke etiologie. Wij zullen verder betogen dat wij hier kunnen spreken van 'pathologische concepties'.

Ad D — Een geboortecurve, waarvan de fluctuaties synchroon verlopen met die van de 'normale', zij het met een grotere amplitude, kan informatie verschaffen over de etiologie van de betreffende afwijking. Waar het synchrone belooft in de 'afwijkende' en de 'normale' curven nog in de lijn der verwachting ligt, moet voor de grotere amplitude een verklaring worden gezocht die in overeenstemming is met het voorafgaande. Wij suggereerden reeds dat de seizoenfluctuaties in het normale geboortebelooft de resultante waren van twee oestrische grondpatronen die met elkaar interfereren. De biologische achtergrond hiervoor zou dan bestaan in het cyclische alterneren van perioden met ovulatoire en perioden met anovulatoire cycli.

Is het nu vermetel te veronderstellen dat deze beide oestrische grondpatronen, die beide via de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as gereguleerd worden, op bepaalde tijdstippen van het jaar met elkaar zouden kunnen interfereren? Immers, zoals wij reeds zagen, heeft de regulerende stimulans die uitgaat van exogene atmosferische factoren een opvallend duidelijke invloed op het mono- (of di) oestrische systeem. Het polyoestrische patroon echter is een autonoom zelfregulerend systeem dat aan exogene factoren is onttrokken. Een conflictsituatie tussen exogene en autonoom endogene factoren kan worden verwacht op die tijdstippen waarop beide systemen hun invloed doen gelden. Op die ogenblikken zou een interferentie tijdens de rijping van de eicel kunnen ontstaan, m.a.w. een verlenging van de preovulatoire fase, d.w.z. intrafolliculaire overrijping. Op deze wijze zou een toeneming van pathologische concepties tussen lente en herfst begrijpelijk worden, hetgeen zou resulteren in een disproporzionele toeneming van het aantal geboorten van kinderen met chromosomale afwijkingen, congenitale misvormingen, psychopathologische deviaties en vele subtielere afwijkingen.

Omgekeerd wordt het polyoestrische patroon niet gehinderd op de ogenblikken waarop er geen kans is op deze interferentie, zoals tijdens zomer en winter, met als gevolg een disproporzionele vermindering van de pathologische progenituur.

In de volgende paragraaf zullen wij betogen dat bepaalde vrouwen constitutioneel gepredisposeerd zijn voor zogenoemde 'pathologische concepties'. D.w.z. dat interferentie tussen de beide oestrische grond-

patronen bij hen gemakkelijker optreedt als gevolg van een labiliteit in de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as.

Terugkerend naar ons uitgangspunt, m.n. de chromosomale afwijkingen en meer bepaald naar het syndroom van Klinefelter, merken wij op dat dit syndroom niet alleen door verstoring van de oögenese, maar ook door afwijkingen van de spermatogenese kan ontstaan. Door onderzoek van de Xg-bloedgroep, die aan het X-chromosoom gebonden is, konden RACE en SANGER (1969) bij 16 van de 165 patiënten met dit syndroom de herkomst van beide X-chromosomen achterhalen. Vijfmaal was één X-chromosoom van de vader afkomstig, terwijl in de elf overige gevallen beide X-chromosomen van de moeder afkomstig waren. Deze cijfers veralgemenend, zou dit betekenen, dat in ongeveer 30 tot 40% der gevallen de oorzaak van het Klinefelter-syndroom in een afwijking van de spermatogenese, en niet in een verstoring van de oögenese moet worden gezocht. Dit was eigenlijk een verrassende bevinding. Immers, de hoge gemiddelde leeftijd van de moeder bij de geboorte van patiënten met het syndroom van Klinefelter was voor velen aanleiding geweest om, in analogie met het syndroom van Down, de etiologische factor uitsluitend in de oögenese te zoeken.

Het ontbreekt nog aan voldoende patiënten om een onderzoek mogelijk te maken betreffende eventuele klinische verschillen tussen twee populaties van patiënten met het syndroom van Klinefelter, de ene met karyotype $XmXmY^*$ en de andere met karyotype $XmXpY^*$. Geredeneerd vanuit de overrijpingstheorie is het te verwachten dat patiënten met $XmXmY$ karyotype meer dysplastische afwijkingen zouden tonen, daar wij ervan uitgaan dat cytoplasmatische stoornissen zowel karyografische als fenotypische en gonadale aberraties kunnen veroorzaken, zoals uit experimenteel dieronderzoek is gebleken. Dergelijke aberraties zijn bij het $XmXpY$ syndroom in mindere mate te verwachten, daar het spermatozoön zich tegen het einde van de spermio-genese ontdoet van ongeveer al zijn cytoplasma. Het zal ook van belang zijn in de toekomst te vernemen of de maanden van geboorte bij $XmXpY$ -patiënten eveneens een periodieke fluctuatie tonen. Het is m.n. niet uitgesloten dat dezelfde klimatologische factoren die op de vrouwelijke genitale tractus een zo uitgesproken stimulerende en interfererende prikkel veroorzaken, zich ook bij de man laten gelden. Immers, bij seizoenbroeders is ook de spermatogenese seizoengebonden en gesynchroniseerd met de brontstperiode van de vrouwelijke partner. Van vissen is bekend dat de spermatogenese sterk afhankelijk is van licht en temperatuur of een combinatie ervan (SCHNEIDER en IMMELMANN 1969). Daarom is het niet uitgesloten dat ook bij de man exogene factoren, die samengaan met de seizoenen, accelererend of

* Xm = X-chromosoom, afkomstig van de moeder;

Xp = X-chromosoom, afkomstig van de vader.

interfererend kunnen werken via de hypothalamus-hypofyse-testis-as, met meiotische nondisjuncties als gevolg. In deze speculaties dient dan ook de tijdsduur te worden betrokken van zowel de spermatogenese zelf als van het transport van het spermatozoön van de testis tot aan de ductus ejaculatorius. Deze kan resp. op meer dan 64 dagen (HELLER en CLERMONT 1963) en 21 dagen (AMELAR 1966) worden geschat, terwijl het gehele proces der oögenese bij de vrouw slechts ongeveer 14 dagen duurt. Het zal van de mate van synchronisatie van oögenese en spermatogenese afhangen of nondisjunctie door exogene klimatologische factoren in de eicel of de zaadcel zich gelijktijdig, dan wel onderscheiden in de geboortecurve, zullen manifesteren. In het laatste geval kan een tweetoppig maximum verwacht worden in de 'Klinefelter geboortecurve'. Het is niet gewettigd nu reeds dergelijke conclusies te trekken op grond van de curve in figuur 3, daar bij de patiënten van wie de curve werd geconstrueerd de herkomst van het 2e X-chromosoom niet bekend is.

Voor het syndroom van Down werd, anders dan bij het syndroom van Klinefelter, nog geen 'marker gene' ontdekt, dat het mogelijk zou maken de vaderlijke of moederlijke herkomst van het chromosoom 21 te achterhalen. Op grond van de zeer duidelijke associatie tussen het optreden van dit syndroom en een verhoogde leeftijd van de moeder wordt hier doorgaans de oorsprong uitsluitend bij de oögenese gezocht. Verrassingen zijn daarom ook hier niet uitgesloten, waardoor ook het syndroom van Down zou kunnen uiteenvallen in twee populaties m.n. 'trisomie Gm' en 'trisomie Gp'. In dat geval zou men ook kunnen verwachten dat deze beide populaties klinisch te onderscheiden zijn doordat, om bovengenoemde redenen, bij een 'trisomie Gp' minder congenitale afwijkingen zouden mogen worden verwacht dan bij een 'trisomie Gm'.

Een nosologische indeling op klinische gronden bij het XYY syndroom werd gesuggereerd door CARAKUSHANSKY e.a. (1968 en 1969) en HIENZ (1969). De eersten onderscheiden naast het klassieke 'XYY-tall aggressive man' syndroom zonder congenitale afwijkingen, een groep die zij het 'XYY-abnormal genitalia' syndroom noemen en waarbij hypogonadisme en dysplastische genitalia op de voorgrond staan. HIENZ (1969) gaat nog verder en onderscheidt zelfs XYY-patiënten met normale intelligentie en normale seksuele ontwikkeling, zonder crimineel verleden of somatische afwijkingen, naast andere subgroepen met mentale retardatie en verschillende 'somatische afwijkingen, die gewoonlijk niet geassocieerd gaan met chromosomale aberraties'. COURT-BROWN e.a. (1969) gaan er van uit dat het 47,XYY syndroom ontstaat door een *foutieve deling tijdens de tweede meiotische deling bij de spermatogenese*. Echter, de bovengenoemde subgroepen waarin mentale achterstand, hypogonadisme en/of congenitale afwijkingen met een XYY garnituur (of XYY/XY *mozaïcisme*) samen gaan, doen vermoeden dat

ook een postzygotische nondisjunctie van het Y chromosoom tijdens de eerste klievingsdelingen tot de mogelijkheden behoort. Immers, de combinatie van congenitale en gonadale afwijkingen met of zonder chromosomale aberraties, als gevolg van de bevruchting van een overrijpe eicel, is zeer goed mogelijk, zoals blijkt uit het experimenteel dieronderzoek (MIKAMO 1968).

Uit het bovenstaande wordt waarschijnlijk dat de gameten tijdens lente en herfst door exogene factoren kunnen worden aangetast. Dit betekent dus dat ook de gevolgen van overrijpingsovopathie (en spermatopathie) door studie van het geboortebeloop kunnen worden onderscheiden van andere afwijkingen, o.m. die, welke genetisch ontstaan. Het is m.n. zeer onwaarschijnlijk dat allelen, die in het genoom van de ovocyt of de spermatocyt verborgen liggen, uitgeselecteerd zouden worden onder invloed van atmosferische factoren. Inderdaad concludeerde COHEN (1968) na een zeer omvangrijk onderzoek betreffende de maand van geboorte en de bloedgroepenfrequentie, dat er geen redenen waren om enige selectie tussen ABO bloedgroepen aan te nemen in bepaalde seizoenen of maanden van geboorte. Dit betekent dus dat bestudering van het geboortebeloop het mogelijk zou maken genocopie van fenocopie te onderscheiden.

Bovendien kan aan de hand van geboortecurve-onderzoek het gehele spectrum van afwijkingen, ontstaan door overrijpingsovopathie, beter worden omlijnd en afgegrensd. Hieruit zou kunnen blijken dat niet alleen instituten voor mentaal geretardeerden (JONGBLOET 1969) maar ook inrichtingen voor psychiatrische patiënten en gedetineerden en het gedifferentieerde net van buitengewone scholen, verzamelplaatsen zijn van de gevolgen van conceptopathologie, zoals die zich in de normale bevolking afspeelt.

Tenslotte kunnen ondoorzichtelijke symptomencombinaties vanuit een nieuw gezichtspunt worden bestudeerd. Chronisch agressieve delinquenten bv. tonen meer 'degeneratieve' afwijkingen dan controlepersonen (STOTT 1962). Zij lijden ook vaker aan epilepsie en hebben meer EEG-afwijkingen, wijzend op structurele afwijkingen van de hersenen (GUNN en FENTON 1969 en WILLIAMS 1969). Een 'afwijkende' geboortecurve, zowel voor gedetineerden, voor epileptici als patiënten met congenitale afwijkingen wijst er op dat gametopathie moet worden overwogen als medebepalende factor voor de constitutie.

Een ander symptomencomplex waarin beter inzicht wordt verkregen, is de associatie van Klinefelter-syndroom en Turner-syndroom met schizofrenie en velerlei vormen van oligofrenie. Dergelijke associaties kunnen als statistisch bewezen beschouwd worden (SCHULZ en HIENZ 1969 en ZÜBLIN 1969). 'Afwijkende' geboortecurven en voor schizofrenie en voor oligofrenie worden nu aangevuld door de voor deze beide chromosomale afwijkingen geconstrueerde curven, wat er op kan wijzen dat gametopathie zowel tot deze afwijkingen afzonderlijk als tot de com-

binatie ervan kan leiden. De hoge frequentie van 'minimal brain damage' (OFFORD en CROSS 1969) en van 'neuropsychological impairments' (ROCHFORD e.a. 1970) bij schizofrene patiënten wijst eens te meer op het pleiotrope aspect van de overrijpingsovopathie (en spermatopathie) als teratogene factor.

Bestudering van geboortecurves zou ook onze inzichten kunnen verdiepen in de intrigerende relatie tussen oncogenesis en teratogenesis. Immers, velerlei cancereuze processen al of niet in condensatie met congenitale anomalieën, of met chromosomale aberraties (KOBAYASHI e.a. 1968, MILLER 1969 en MILLER e.a. 1969) zouden eveneens op overrijpingsovopathie kunnen berusten zoals de resp. geboortecurven laten vermoeden.

Wij kunnen deze paragraaf besluiten met een derde heuristische hypothese:

3. *De disproportionele toeneming van 'pathologische concepties' tijdens lente en herfst en de disproportionele afnemning ervan tijdens zomer en winter wordt veroorzaakt door de interferentie van beide oestrische grondpatronen via de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as.* Deze interferentie zou aanleiding kunnen geven tot uitstel van ovulatie, dus tot verlenging van de preovulatoire fase, of anders gezegd: intrafolliculaire overrijping. Het is niet uitgesloten dat klimatologische exogene factoren ook hun invloed doen gelden op de spermatogenese.

Ad E — Analoge schommelingen in de geboortecurve van de moeders en vaders van de bestudeerde patiënten met het syndroom van Down zouden informatie kunnen verschaffen over constitutionele factoren, die zouden predisponeren tot het voortbrengen van 'pathologische concepties'.

Dat de geboortecurve van moeders van kinderen met het syndroom van Down een zelfde patroon toont als bij vele aangeboren afwijkingen gevonden wordt, zou steun kunnen vormen voor een reeds vroeger geuite opvatting als zouden constitutionele factoren predisponeren tot het ontstaan van het syndroom van Down. Deze opvatting is om verschillende redenen enigszins op de achtergrond geraakt.

Menstruele onregelmatigheden, geringere fertiliteit ('impaired generative faculty'), recidiverende abortus en toename van doodgeboorten en congenitale afwijkingen werden gesignaleerd bij moeders van kinderen met het syndroom van Down (VAN DER SCHEER 1927, GEYER 1941, BENDA 1949, ØSTER 1953, LANDE CHAMPAIN 1954). Meer recent onderzoek, waarbij statistisch vergelijkbare controlegroepen werden ingeschakeld, toonde soms partiële of géén significante verschillen (SMITH en RECORD 1955, INGALLS e.a. 1957, LUNN 1959, BUCK e.a. 1965, SIGLER 1967, COWIE en SLATER 1968, MARMOL e.a. 1969). Het lijkt hier de plaats om te wijzen op een o.i. foutieve aanpak in veel dezer recente onderzoekingen met zogenoemde 'vergelijkbare controlegroe-

pen'. Immers, men gaat er van uit dat een controlegroep moet samengesteld zijn uit moeders van dezelfde leeftijd; sommige auteurs eisen zelfs dat de moeders uit de controlegroep op dezelfde dag hun kind baarden. Wanneer het juist is dat de moeders ten eerste op latere leeftijd meer kans hebben op overrijpingsovopathie en dat vervolgens 'pathologische concepties' in bepaalde seizoenen zijn geconcentreerd, zoals wij hebben getracht aan te tonen, dan kan men verwachten dat in een dergelijke controlegroep veel moeders terechtkomen waar eenzelfde proces zich heeft afgespeeld rond de conceptie. M.a.w. indien de overrijpingstheorie juist is, dan ligt de oorzaak van het falen van deze onderzoeken hierin dat het syndroom van Down geïsoleerd wordt uit de totale groep van congenitale afwijkingen. De controlegroep dient dus anders van samenstelling te zijn, en dan zou de onderlinge samenhang van abortus, doodgeboorten, misvormingen en chromosomale afwijkingen wel kunnen blijven.

Een ander argument dat pleit voor een constitutionele factor bij moeders van kinderen met het syndroom van Down zijn de 'minor defects' die men bij hen kan aantreffen. PENROSE (1954) zag significante verschillen tussen de maximale atd hoek bij moeders van patiënten met het syndroom van Down en controles, en dit des te sterker indien uit een gezin meer dan een lijder aan genoemd syndroom afkomstig was. Deze en andere dermatoglyfen-afwijkingen werden, hoewel niet constant, toch herhaaldelijk gevonden bij moeders van dergelijke patiënten (BUCK e.a. 1969, PRIEST 1969 en ZAJACZKOWSKA 1969). Deze laatste auteur vermoedde dat deze afwijkingen bij de moeder te wijten zouden zijn aan mozaïcisme voor trisomie 21. Dit kon echter niet bevestigd worden door karyografisch onderzoek bij die moeders.

Van de grootmoeders van kinderen met het syndroom van Down is verder bekend dat de gemiddelde leeftijd, waarop zij de moeders baarden significant hoger is dan bij controles (GREENBERG 1963). Dit zou kunnen betekenen dat de geboorte van een moeder op hogere leeftijd van de grootmoeder, predisponeert tot het krijgen van een kind met het syndroom van Down. GREENBERG berekende in dit verband dat voor een moeder, jonger dan 35 jaar, de kansen om een kind met syndroom van Down ter wereld te brengen verdubbelen, wanneer haar eigen moeder ouder was dan 35 jaar bij háár geboorte, resp. 0,46 en 0,90 per 1000.

Wij kunnen niet alleen argumenten aanvoeren voor een constitutionele factor die predisponeert tot het krijgen van een kind met het syndroom van Down maar bovendien zou deze constitutionele factor te wijten kunnen zijn aan overrijpingsovopathie. Immers, wij zien dat de moeders zelf veelal produkten zijn van 'high risk' conceptiegroepen — hoge leeftijd van de grootmoeder en afwijkende geboortecurve — en ook de 'signatuur' kunnen dragen van overrijpingsovopathie (minor defects). Deze bevinding is niet zo bevreedend wanneer men het experimentele

dieronderzoek in de herinnering terugroept. Een der eerste en voornaamste gevolgen van de overrijping van de eikel bij amfibieën was gonadale dysgenesis naast chromosomale aberraties en fenotypische misvormingen (MIKAMO 1968). De geconstrueerde geboortecurve van patiënten met het syndroom van Turner (figuur 4) kan ook op een dergelijke etiologie wijzen. In verband met de complexiteit van het syndroom, wil men daarbij althans het gehele spectrum van het Bonnevie-Ullrich syndroom betrekken, zal hieraan een aparte bespreking worden gewijd. In de menselijke pathologie lijkt er in elk geval een vloeiende overgang te bestaan van normale gonaden — met een normale menstruele cyclus — naar gonadale dysgenesis — met menstruele stoornissen — en gonadale agenesis — met primaire amenorrhoe. Zo zouden constitutionele defecten in het ovarium aanleiding kunnen geven tot vroege menopauze, relatieve infertiliteit en allerhande stoornissen in de cyclus. DE MORAES-RUEHSEN e.a. (1969) zijn een dergelijke mening toegedaan en zoeken de oorzaak van allerhande stoornissen in de menstruele cyclus, inclusief ontbreken van de ovulatie, onder meer in een deficiënte organisatie en ontwikkeling van de granulosa-cellen van de ovariële follikel.

De diepere betekenis van een 'afwijkende' geboortecurve bij moeders van kinderen met het syndroom van Down zou dus zijn dat een nieuw argument wordt aangebracht voor een constitutionele factor, die predisponeert tot 'pathologische concepties'. Deze constitutioneel gepredisponeerde vrouwen die soms draagster zijn van 'minor defects', subtiële deviaties of varianten van het normale, zouden mogelijk gemakkelijker dan andere vrouwen het slachtoffer kunnen worden van de bovengenoemde interferentie van beide oestrische grondpatronen, hetgeen zou resulteren in 'pathologische concepties'.

De grote amplitudes in de geboortecurve van de vaders van kinderen met het syndroom van Down was verrassend en valt ook moeilijker te interpreteren. Toch zijn ook bij de vaders dermatoglyfen-afwijkingen bekend. De dermale index blijkt bij hen significant te verschillen van die van een controlegroep (PRIEST 1969). Ook dit zou kunnen wijzen in de richting van een constitutionele factor welke predisponeert tot nondisjunctie. Er valt nog niets te zeggen over de vraag of subtiële aantasting der gonaden bij de man eveneens tot stoornissen zou kunnen leiden in de spermatogenese, met als gevolg frequenter voorkomen van nondisjunctie. Het komt ons voor dat diepgaander onderzoek in deze richting vruchtbaar zou kunnen zijn.

SAMENVATTING

De fluctuaties in de geboortecurve in Nederland werden bestudeerd. Behoudens kleine variaties blijkt deze curve zich niet te onderscheiden van die van andere landen in Noordwest-Europa. Hij toont twee maxi-

ma en twee minima die gekoppeld schijnen aan specifieke seizoenen. De maxima vallen in winter en zomer, hetgeen overeenkomt met concepties in lente en herfst. HUNTINGTON heeft dit fenomeen het 'basic animal rhythm' genoemd. Een verklaring hiervoor werd geformuleerd aan de hand van twee heuristische hypothesen:

1 — De seizoenfluctuaties in de 'normale' conceptiecurve zijn de resultanten van *twee oestrische grondpatronen*, waarvan het fylogenetisch jongste (polyoestrus), gesuperponeerd is op het fylogenetisch oudere (mono- of dioestrus).

2 — De biologische achtergrond voor deze seizoenfluctuaties in de 'normale' conceptiecurve moet gezocht worden in het cyclisch alterneren van perioden met ovulatoire en perioden met anovulatoire cycli. Bestudering van de literatuur betreffende het verband tussen maand van geboorte van patiënten met congenitale zowel als velerlei psychopathologische afwijkingen overtuigde ons dat ook hierin ritmische fluctuaties onmiskenbaar zijn. Deze fluctuaties verlopen synchroon met de 'normale' schommelingen, dus ook gekoppeld aan dezelfde seizoenen, zij het met een grotere amplitude.

Chromosomale afwijkingen nemen in de discussie over de oorzaak van dit fenomeen een bijzondere plaats in, daar nondisjuncties alleen vóór of rond het tijdstip der bevruchting plaats kunnen hebben en niet later tijdens de zwangerschap. Daarom werden de geboortecurven bij 441 patiënten met het syndroom van Down, bij 317 patiënten met het syndroom van Klinefelter en bij 126 patiënten met het syndroom van Turner bestudeerd. Bij deze drie chromosomale afwijkingen werd een nagenoeg analoge geboortecurve gevonden, die bovendien overeen kwam met die bij niet chromosomale congenitale afwijkingen. Ook hier vallen de maxima en minima synchroon met die van de 'normale' geboortecurve, echter met een groter amplitude, een verschijnsel dat wij als een '*afwijkende geboortecurve*' hebben bestempeld. Gezien de universaliteit van een dergelijke 'afwijkende' geboortecurve menen wij ook hierbij een *biologische wetmatigheid* te mogen concluderen. Deze bevindingen vormen een argument voor de opvatting dat de factoren die verantwoordelijk zijn voor bedoelde pathologische progenituur, — ook die zonder chromosomale afwijkingen — niet tijdens de zwangerschap maar rond het tijdstip der bevruchting (of daarvóór) hun invloed uitoefenen. Dit zou een rechtvaardiging kunnen zijn voor de term '*pathologische concepties*'.

Ter verklaring van deze biologische wetmatigheid werd een derde heuristische hypothese geformuleerd.

3 — De disproportionele toeneming van 'pathologische concepties' tijdens lente en herfst en de disproportionele afnemning ervan tijdens winter en zomer wordt veroorzaakt door de *interferentie van beide oestrische grondpatronen*.

Door een zodanige interferentie zou de rijping van de eicel preovulatoir

kunnen worden geremd, met overrijpingsovopathie als gevolg. Voorts wordt er op gewezen dat ook spermatopathie onder invloed van klimatologische factoren zou kunnen ontstaan.

Door onderzoek van de geboortecurven van de moeders en vaders van patiënten met het syndroom van Down werd een constitutionele factor, predisponerend tot conceptie van een kind met dit syndroom gesuggereerd. Er wordt betoogd dat deze predisponerende factor eveneens in overrijpingsovopathie gelegen zou kunnen zijn.

Tenslotte wordt gewezen op de bruikbaarheid van de bestudering van de maand van geboorte bij verschillende afwijkingen. Hierdoor zouden 1. genocopieën van fenocopieën onderscheiden kunnen worden. 2. het spectrum van de gevolgen van overrijping van de eicel (en van het spermatozoön) beter omlijnd kunnen worden en 3. tot dusver onbegrepen symptomencombinaties in de menselijke pathologie beter worden begrepen. Onze inzichten in de menselijke fenomenologie kunnen hierdoor worden verdiept.

Veel dank zijn wij verschuldigd voor de kritische opmerkingen van Prof. Dr. T. D. Stahlie, kinderarts, Vrije Universiteit van Amsterdam en van Dr. E. J. Bijnen, statisticus, Sociologisch Instituut van de Katholieke Hogeschool, Tilburg. De tabellen werden verzorgd door mej. A. M. A. Verstraate, de figuren werden getekend door M. T. H. F. Clabbers. Voor hun medewerking zijn wij bijzonder erkentelijk.

SUMMARY

The connection between month of birth and gametopathy.

An investigation of patients with Down's, Klinefelter's and Turner's syndrome.

Fluctuations in the distribution of births throughout the year in the Netherlands were studied. This curve could not be distinguished from that of other northwest European countries except for small variations. Two maxima and two minima are appearing to be linked to specific seasons. The maxima arise in winter and summer, being equivalent to spring and autumn conceptions. HUNTINGTON called this phenomenon the 'basic animal rhythm'. An explanation for this phenomenon was given, using two heuristic hypotheses:

1 — Seasonal fluctuations in the 'normal' conception curve are caused by two basic oestric patterns, of which the phylogenetic younger (polyoestrus) is superimposed on the phylogenetic older (mono- or dioestrus).

2 — The biological background of these seasonal fluctuations in the 'normal' conception curve can be explained by alternating periods of ovulatory and anovulatory cycles.

Literature studies concerning the connection between month of birth of patients with congenital as well as many psychopathological aberrations convinced us that here too rhythmic fluctuations are quite apparent. These fluctuations are synchronous with the 'normal' rise and fall, and thus linked to the same season, though with a greater amplitude.

In the discussion concerning the cause of this phenomenon, chromosomal aberrations have a special place since nondisjunction can only occur before or around the time of fertilization and not later during pregnancy. The birth curves of 441 patients with Down's syndrome, 317 patients with Klinefelter's syndrome and 126

patients with Turner's syndrome were studied. These chromosomal aberrations gave almost analogous birth curves, which moreover were similar to those found in the case of congenital anomalies without chromosomal aberrations. Here too the maxima and minima are synchronous with that of the 'normal' birth curve, though with a greater amplitude, a phenomenon which we have called 'deviant birth curve'. Because of the universality of such a 'deviant birth curve' we feel that we may conclude that this is due to a biological rule.

These findings support the opinion that the factors responsible for pathological progeny, including those without chromosomal aberrations, exert their influence not during the pregnancy but around the time of fertilization (or even before). This could be a justification for the term 'pathological conceptions'.

A third heuristic hypothesis was formulated to explain this biological rule.

3 — The disproportionate increase of 'pathological conceptions' during spring and autumn, and the disproportionate decrease during winter and summer are caused by the interference of the two basic oestric patterns.

Such an interference could slow down the preovulatory ripening of the egg-cell resulting in overripeness-ovopathy. In addition it is pointed out that spermatopathy too could occur under the influence of climatological factors.

The investigation of birth curves of mothers and fathers of patients with Down's syndrome suggested a constitutional factor predisposing to the conception of a child with this syndrome. It is argued that this predisposing factor could likewise be due to overripeness-ovopathy.

Finally the usefulness of studying the month of birth of various aberrations is emphasized. Through this we could 1°. distinguish genocopies from phenocopies, 2°. provide a better outline of the consequences of overripeness of the egg (and sperm) and 3°. obtain a better insight into combinations of symptoms in human pathology, which have been, up till now, not understood. Through this our insight into the human phenomenology could be widened.

LITERATUUR

- Allan, T. M.,
Amelar, R. D.,
Bardanoue, V. T.,
Barry, H. and H. Barry,
Barry, H. and H. Barry,
Benda, C. E.,
Bolk, L.,
Buchan, A. R.,
Buck, C., G. H. Valentine
and K. Hamilton,
Buck, C., G. H. Valentine
and K. Hamilton,
Carakushansky, G.,
R. L. Neu and
L. I. Gardner,
'Lung cancer and month of birth.' *Lancet* I: 439, 1964.
Infertility in man. F. A. Davis Company, Philadelphia 1966.
Cleft palate in Montana: a 10 year report.' *Cleft Palate J.* 6, 213, 1969.
'Season of birth: An epidemiological study in psychiatry.' *Arch. Gen. Psychiat.* 5: 292, 1961.
'Season of birth in schizophrenics.' *Arch. Gen. Psychiat.* 11: 385, 1964.
'Prenatal maternal factors in mongolism.' *J.A.M.A.* 139: 979, 1949.
'Naar aanleiding der erfelijkheid van tuberculose.' *Ned. T. Geneesk.* 1. 023, 38, 1902.
'A study of mongolism in Newcastle-upon-Tyne 1948-1959.' *The Medical Officer* 107: 51, 1962.
'Reproductive performance of mothers of mongols.' *Am. J. Ment. Defic.* 70: 886, 1965.
'A study of microsymptoms in the parents and sibs of patients with Down's syndrome.' *Am. J. ment. Defic.* 73: 683, 1969.
'Testicular agenesis in a boy with XY/XYY mosaicism.' *Ann. Génét.* 12: 111, 1969.

- Carakushansky, G.,
R. L. Neu and
L. I. Gardner,
Cassady, G.,
Cerbus, G.,
Charlton, P.,
Cohen, B. H.,
Collman, R. D. and
A. Stoller,
Collman, R. D. and
A. Stoller
Court Brown, W. M.,
D. G. Harnden,
P. A. Jacobs, N. Mc Lean
and D. J. Mantle,
Court Brown, W. M.,
P. Law and P. G. Smith,
Cowie, V. and E. Slater,
Dalén, P.,
De Moraes-Ruehsen,
G. Seegar Jones,
L. S. Burnett and
Th. A. Baramki,
Editorial
Editorial
Edwards, J. H.,
Edwards, J. H.,
El-Alfi, O. S.,
Y. K. Shaker, R. Shaath
and T. A. Salam,
Elwood, J. H.,
Elwood, J. H.,
Engle, E. T. and
M. C. Shelesnyak,
Eufinger, H. und
J. Weikersheimer,
Fitt, A. B.,
'XYY with abnormal genitalia.' *Lancet* II: 1144, 1968.
'Anencephaly.' *Amer. J. Obstet. Gynec.* 103: 1154,
1969.
'Seasonal variation in some mental health statistics:
suicides, homicides, psychiatric admissions and institu-
tional placement of retarded.' *J. clin. Psychol.* 26: 61,
1970.
'Season variation in incidence in some congenital
malformations in two Australian samples.' *Med. J.*
Austr. 53: 833, 1966.
'Is there a relationship between birth month and ma-
ternal ABO blood type?' *Amer. J. Hum. Genet.* 20:
197, 1968.
'A survey of mongoloid births in Victoria, Australia.
1942-1957.' *Am. J. Public Health* 52: 713, 1962.
'The occurrence of anencephalus in the state of Vic-
toria, Australia.' *J. Ment. Defic. Res.* 12: 22, 1968.
'Abnormalities of the sex chromosome complement in
man.' *Spec. Rep. Ser. Med. Res. Conn. no. 305* H.M.
Stationary Office, 1964.
'Sexchromosome aneuploide and parental age.' *Ann.*
Hum. Genet. Lond. 33: 1, 1969.
'The fertility of mothers of mongols.' *J. Ment. Defic.*
Res. 12: 196, 1968.
'Month of birth and schizophrenia.' *Acta Psychiatr.*
Scand. Suppl. 203: 55, 1969.
'The aluteal cycle. A severe form of the luteal phase
defect.' *Am. J. Obst. Gynec.* 103: 1059, 1969.
Brit. Med. J. I: 695, 1958.
Brit. Med. J. II: 1041, 1962.
'Congenital malformations of the central nervous
system in Scotland.' *Brit. J. prev. soc. Med.* 12: 115,
1958.
'Seasonal incidence of congenital disease in Birming-
ham.' *Ann. Hum. Gen.* 25: 89, 1961.
'Congenital malformations in Kuwait.' *J. Kwt Med.*
Assoc. 2: 99, 1968.
'Anencephalus in Belfast. Incidence and secular and
seasonal variations, 1950-1966.' *Brit. J. prev. soc. Med.*
24: 78, 1970.
'Anencephalus in the British Isles, *Develop. Med.*
Child. Neurol. 12, 582, 1970.
'First menstruation and subsequent menstrual cycles of
pubertal girls.' *Hum. Biol.* 6: 431, 1934.
'Der Einfluss atmosphärischer Vorgänge auf Eklamp-
siesausbruch.' *Arch. Gynäk.* 154: 15, 1933.
*Seasonal influences on growth, function and inheri-
tance.* Oxford University Press, Oxford 1941.

- Frezal, J., M. Guillemont and M. Lamy,
Frøland, A.,
Geyer, H.,
Goodenough, F.,
Greenberg, R. C.,
Groot, M. J. W. de,
Gunn, J. and G. Fenton,
Hamersma, K.,
Hare, E. H. and
J. S. Price,
Hartman, C. G.,
Heller, C. G. and
Y. Clermont,
Hienz, H. A.,
Horowitz, J. and
A. Mc Donald,
Houtte, G. M. A. van,
Huntington, E.,
Illyes, Zs.,
Ingalls, Th. H.,
Ingalls, Th. H.,
J. Babbott and
R. Philbrook,
Jongbloet, P. H.,
Jongbloet, P. H.,
Jongbloet, P. H.,
Jongbloet, P. H.,
Jongbloet, P. H.
- 'Anencephaly in France.' *Am. J. of Hum. Gen.* 16: 336, 1964.
'Seasonal dependence in birth of patients with Klinefelter's syndrome.' *Lancet* II: 771, 1967.
'Die Insuffizienz der Ovarien bei Müttern von Mongoloiden.' *Z.f.d.g. Neur. u. Psych.* 173: 736, 1941.
'Month of birth as related to socioeconomic status of parents.' *J.Genet. Psychol.* 59: 65, 1941.
'Two factors influencing the birth of mongols of younger mothers.' *Med. Off.* 109: 62, 1963.
'Epidemiologische aspecten van aangeboren misvormingen.' *Huisarts en wetenschap* 8: 221, 1965. Ibidem 176. Ibidem 211.
'Epilepsy in prisons: a diagnostic survey.' *Brit. med. J.* 4: 326, 1969.
Anencephalie en spina bifida. Drukkerij Romijn, Apeldoorn, 1966. Dissertation Leiden 1966.
'Mental disorder and season of birth: comparison of psychoses with neurosis.' *Brit. J. Psychiat.* 115: 533, 1968.
'Studies in the reproduction of the monkey *Macacus rhesus* with special reference to menstruation and pregnancy.' *Public. no. 433 of Carnegie Institution of Washington, contributions to embryology* 32: 1, 1932.
'Spermatogenesis in man: An estimate of its duration.' *Science* 140: 183, 1963.
'YY-syndrome forms.' *Lancet* I: 155, 1969.
'Anencephaly and spina bifida in the Province of Quebec.' *Can. Med. Assoc. J.* 100: 747, 1969.
'Leuven in 1740, een crisisjaar. Economische, sociale en demografische aspecten.' *Prijs Pro Civitate 1962 Pro Civitate. Verzameling Geschiedenis*, reeks in 8°, no. 3, 1964.
Season of birth. John Wiley & Sons inc. New York 1938.
'Die Rolle der Jahreszeiten beim Entstehen der Hüftluxation.' *Beitr. Orthop.* 15: 416, 1968.
'Etiology of mongolism.' *Am. J. Dis. child* 74: 147, 1947.
'The mothers of mongoloid babies: A retrospective appraisal of their health during pregnancy.' *Am. J. Obst. Gynec.* 74: 572, 1957.
cited in the editorial of *Katholiek Artsenblad* 47: 314, 1968.
'Overripeness of the egg.' *Maandschr. Kindergeneesk.* 36: 352, 1968.
'Overrijpheid van het ovum. Beschouwingen over de etiologie van het syndroom van Goldenhar en aanverwante congenitale dysplasieën.' *Ned. T. Geneesk.* 113: 653, 1969. Ibidem 113: 1214, 1969.
'The intriguing phenomenon of gametopathy and its disastrous effects on the human progeny.' *Maandschr. Kindergeneesk.* 37: 261, 1969.
'Preovulatoire of intrafolliculaire overrijpheid bij de mens.' *Keesings Med. Arch.* 1582: 8587, 1970.

- Jongbloet, P. H. 'An investigation into the occurrence of overripeness ovopathy in the normal population.' With cooperation of A. Arends, Y. Margry and M. Strankinga. *Maandschr. Kindergeneesk.* 38; 228, 1970.
- Kirchhoff, H., 'Jahreszeiten und Belichtungen in ihren Einfluss auf weibliche Genitalfunktionen.' *Arch. Gynäkologie* 163: 141, 1937.
- Kobayashi, N., 'Congenital anomalies in children with malignancy.' *Paediatrica Univ. Tokyo* 16: 31, 1968.
- T. Furukawa and T. Takatsu, *Der Mongolismus*. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1959.
- König, K., 'The etiology of mongolism.' *J. Child Psychiat.* 3, 53, 1954.
- Lande-Champain, L.,
- Lang T., 'Zur Frage Geisteskrankheit und Geburtsmonat.' *Archiv. Rassen Biol.* 25: 42, 1931.
- Laurence, K., C. Carter 'Major central nervous system malformations in South Wales. *Brit. J. prev. soc. Med.* 22: 212, 1968.
- and P. David 'Incidence and epidemicity of Down's syndrome.' *Lancet* II: 457, 1966.
- Leck, I.,
- Lindsten, J., *The nature and origin of X chromosome aberrations in Turner's syndrome*. A cytogenetical and clinical study of 57 patients. Almqvist & Wiksell, Stockholm, Göteborg, Uppsala 1963.
- Lunn, J. E., 'A survey of mongol children in Glasgow.' *Scottish M.J.* 4: 368, 1959.
- Marmol, J. G., 'Mothers of mongoloid infants in the collaborative project.' *Am. J. Obst. Gynec.* 104: 533, 1969.
- A. L. Scriggins and R. F. Vollman,
- Maurer, H. J. und H. Wendt, 'Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Karzinomhäufigkeit und Geburtsmonat bzw Blutgruppe.' *Strahlentherapie* 107: 144, 1958.
- Mc Keown, T. and 'Seasonal incidence of congenital malformations of the central nervous system.' *Lancet* I: 192, 1951.
- R. G. Record,
- Mc Keown, T., 'Sources of variations in the incidence of malformations.' *First Int. Conf. on congenital malformations*, London 1960, Philadelphia Lippincott, 1961.
- Mc Mahon, B., 'Anencephaly, spina bifida and hydrocephaly incidence related to sex, race and season of birth and incidence in siblings.' *Brit. J. prev. soc. Med.* 7: 211, 1953.
- I. F. Pugh and T. H. Ingalls,
- Michael, R. P. and 'Rhythmic changes in the copulatory frequency of rhesus monkeys in relation to the menstrual cycle and a comparison with the human cycle.' *J. Reprod.* 21: 199, 1970.
- D. Zumpe,
- Mikamo, K., 'Intrafollicular overripeness and teratologic development.' *Cytogenetics* 7: 212, 1968.
- Milic, A. M. B., 'The occurrence of anencephaly at the Sloane Hospital for Women 1942-1967.' *Bulletin of the Sloane Hospital for Women* 15: 11, 1969.
- Miller, D. R., 'Perinatal leukemia with a possible variant of the Ellis-van Creveld syndrome.' *J. Pediat.* 74: 300, 1969.
- G. J. Newstead and L. W. Young,
- Miller, R. W., 'Childhood cancer and congenital defects. A study of U.S. Death certificates during the period 1960-1966.' *Pediat. Res.* 3: 389, 1969.

- Naggan, L., 'The recent decline in prevalence of anencephaly and spina bifida.' *Am. J. Epid.* 89: 154, 1968.
- Nagura, S., 'Zur Frage der Vererbung der angeborenen Hüftverrenkung.' *Zentralblatt für Chir.* 85: 2167, 1960.
- Nielsen, J. and 'Seasonal variation in non-disjunction of sex chromosomes.' *Humangenetik* 8: 258, 1969.
- U. Friedrich, 'Behavioral antecedents of adult schizophrenia A review.' *Arch. Gen. Psychiat.* 21: 267, 1969.
- Offord, D. R. and 'Mongolism. Danish Science Press. Ltd. Copenhagen 1953.
- L. A. Cross, 'Seasonal variation in complications of pregnancy.' *Obstet. Gynec.* 12: 110, 1958.
- Øster, J., 'The distal triradius t on the hands of parents and sibs of mongol imbeciles.' *Ann. hum. Genet.* 19: 10, 1954.
- Pasamanick, B. and 'Seasonal variation in congenital cerebral palsy.' *Develop. Med. Child Neurol.* 9: 673, 1967.
- H. Knobloch, 'The seasonal trend in the conception of malformation.' *The Am. J. of Obstet. and Gynec.* 28: 443, 1934.
- Penrose, L. S., 'Parental dermatoglyphs in age-independent mongolism.' *J. med. Genet.* 6: 304, 1969.
- Perlstein, M. and 'Xg and sexchromosome abnormalities.' *Br. med. Bull.* 25: 99, 1969.
- Ph. Hood, 'Incidence, mortality and sex distribution of mongoloid defectives.' *Brit. J. prev. soc. Med.* 9: 10, 1955.
- Petersen, W. F., 'Environmental influences related to the aetiology of congenital dislocation of the hip.' *Brit. J. prev. soc. Med.* 12: 8, 1958.
- Priest, J. H., 'Anencephalus in Scotland.' *Brit. J. prev. soc. Med.* 15: 93, 1961.
- Race, R. R. and R. Sanger, 'Studies on chromosomal nondisjunction in Man. III.' *Am. J. hum. Genet.* 21: 466, 1969.
- Record, R. G. and 'Neuropsychological impairments in functional psychiatric diseases.' *Arch. Gen. Psychiat.* 22: 114, 1970.
- A. Smith, 'Epidemiology of stillbirths from congenital abnormalities in England and Wales 1961-1966.' *Develop. Med. Child. Neurol.* 11: 617, 1969.
- Record, R. G. and 'Het verband tussen schizofrenie en aanverwante ziektebeelden en de geboortemaand.' *Ned. T. Geneesk.* 78: 528, 1934.
- J. H. Edwards, 'Verband tussen geboortemaand en schizofrenie en manisch depressieve geestesziekten.' *Ned. T. Geneesk.* 95: 3855, 1951.
- Record, R. G., 'Anencephalus in Scotland.' *Brit. J. prev. soc. Med.* 15: 93, 1961.
- Robinson, A., 'Studies on chromosomal nondisjunction in Man. III.' *Am. J. hum. Genet.* 21: 466, 1969.
- W. B. Goad, Th. T. Puck and J. S. Harris, 'Neuropsychological impairments in functional psychiatric diseases.' *Arch. Gen. Psychiat.* 22: 114, 1970.
- Rochford, J. M., T. Detre, G. J. Tucker and M. Harrow, 'Epidemiology of stillbirths from congenital abnormalities in England and Wales 1961-1966.' *Develop. Med. Child. Neurol.* 11: 617, 1969.
- Rogers, S. C., 'Het verband tussen schizofrenie en aanverwante ziektebeelden en de geboortemaand.' *Ned. T. Geneesk.* 78: 528, 1934.
- Sauvage Nolting de, J., 'Verband tussen geboortemaand en schizofrenie en manisch depressieve geestesziekten.' *Ned. T. Geneesk.* 95: 3855, 1951.
- Sauvage Nolting de, J., 'Het kankerprobleem in verband gebracht met het vitamine C gehalte in het bloed van zwangeren.' *Geneesk. Gids* 34: 227, 1956.
- Sauvage Nolting de, J., 'Gunstige en ongunstige geboortemaanden bij ca, schizofrenie en debilitas mentis.' *T. Soc. Gen.* 43. 134, 1965.
- Sauvage Nolting de, J., 'Geboortemaanden van mensen en muizen lijdende aan kanker.' *Geneesk. Gids* 44: 178, 1966.
- Sauvage Nolting de, J., 'Seasonal variations in birth-rates of cancer patients.' *Int. J. Biometeor.* 12: 293, 1968.

- Scheer, W. M. van der, *Beiträge zur Kenntnis der mongoloiden Missbildung (Mongolismus)*. Auf Grund klinischer, statistischer und anatomischer Untersuchungen (Die Bedeutung der Gebärmutter Schleimhaut und des Amnions für die Ätiologie und Pathogenese dieser Missbildung). Verlag von S. Karger, Berlin 1927.
- Schneider, L. and K. Immelmann, 'Tageslänge und Temperatur als regulierende Umweltfaktoren der Keimdrüsenreifung beim Dreistachligen Stichling.' *Naturwissenschaften* 59: 93, 1969.
- Schulz, F. W. und H. A. Hienz, 'Zur Häufigkeit gonosomaler Chromosomenaberrationen beim Menschen.' *Med. Welt* 39: 2105, 1969.
- Sigler, A. T., B. H. Cohen, 'Reproductive and marital experience of parents of children with Down's syndrome (mongolism). *J. Pediat.* 70: 608, 1967.
- A. M. Lilienfeld, 'Seasonal variation of congenital malformations.' *Canad. J. Public Health* 59: 239, 1968.
- J. E. Westlake and W. H. Hetznecker, 'Seasonal variation in stillbirth frequencies.' *Hum. Biol.* 39: 284, 1967.
- Silberg, S., F. Watson and J. Martin, 'Fertility and reproductive history of mothers of mongoloid defectives.' *Brit. J. prev. soc. Med.* 9: 89, 1955.
- Slatis, H. M. and R. J. Decloux, 'Spina bifida in Liverpool.' *Develp. Med. Child Neurol.* 7: 258, 1965.
- Smith, A. and R. G. Record, 'Lack of seasonal- or temporal-spatial clustering of Down's syndrome birth in Michigan.' *Amer. J. of Epidem.* 86: 199, 1967.
- Smithells, R. and E. R. Chinn, 'Die Ovarialzyklus von Standpunkt der vergleichenden Anatomie.' *Die Naturwissenschaften* 37: 8, 1950.
- Stark, C. R. and N. Mantel, 'Evidence for a congenital factor in maladjustment and delinquency.' *Amer. J. Psychiat.* 118: 781, 1962.
- Stieve, H., 'Photosensibility of the human pituitary.' *Ann. Chir. Gynec. Fenn.*, 53, 173, 1964.
- Stott, D. H., 'Seasonal changes in obstetrical phenomena.' *Acta obst. et. gynec. Scandinav.* 44: 507, 1965.
- Timonen, S., B. Franzas and K. Wichmann, 'Multiple pregnancies and photoperiodicity.' *Ann. Chir. et Gyn. Fenn.* 57: 135, 1968.
- Timonen S., O. Lokki, 'Über die biologische Bedeutung des Geburtsmonats im besonderen für die Psychoseerkrankung.' *Arch. J. Neurol. und Psychiat.* 26: 17, 1929.
- K. Wichmann and P. Vara, 'Zur Häufigkeit angeborener Missbildungen des Zentralnervensystems und des Verdauungstraktes in den Jahren 1950-1961.' *Humangenet.* 6: 29, 1968.
- Timonen, S. and E. Carpen, 'Zur Frage der jahreszeitlichen Häufigkeit der Anencephalie.' *Humangenet.* 6: 225, 1968.
- Tramer, M., 'Incidence of Klinefelter's syndrome and seasonal variation.' *Lancet* I: 641, 1968.
- Tünte, W., Cited in 'One myth less.' *Nature* 227, 874, 1970.
- Tünte, W., 'A study of seasonal incidence of congenital malformations in the U.S.' *Brit. J. prev. soc. Med.* 24: 24, 1970.
- Tünte, W. and H. Niermann, 'Neural factors related to habitual aggression.' *Brain* 92: 503, 19, 1969.
- Udry, J. R., 'Über die Zunahme des Ausbruches geistiger Störungen in den Frühjahrs- und Sommermonaten.' *Münch. Med. Wochschr.* 67: 175, 1920.
- Wehrung, D. and S. Hay,
- Williams, D.,
- Wilmanns, K.,

- Wolda, G., 'Akklimatisierung und Deklimatisierung.' *Genetica* 5, 497, 1923.
- Wolda, G., 'Akklimatisierung und Deklimatisierung' II. *Genetica* 9, 157, 1927.
- Wolda, G., 'Interperiodizität.' *Genetica* 11, 453, 1929.
- Wolda, G., 'Periodicity, rhythm and symmetry with the births.' *Statistical Communications of the Municipal Bureau of Statistics of Amsterdam no. 91* J. M. Meulenhof, Amsterdam 1931.
- Woolf, C., J. Koehn and S. Coleman, 'Congenital hip disease in Utah. The influence of genetic and non-genetic factors.' *Amer. J. Hum. Gen.* 20: 430, 1968.
- Zajackowska, K., 'Palmar dermatoglyphics in patients with Down's syndrome and in their parents.' *Pol. Med. J.* 8: 1477, 1969.
- Zelnik, M., 'Socio-economic and seasonal variations in births.' *Milbank Men Fund Quart.* 47: 159, 1969.
- Züblin, W., 'Chromosomale Aberrationen und Psyche.' S. Karger Basel (Schweiz) New York, 1969. *Bibliotheca Psychiatrica et Neurologica*, No. 140.

VERANTWOORDING

Dit dubbelnummer bevat 3 oorspronkelijke artikelen, waarin vanuit verschillende gezichtshoek aspecten worden behandeld van het gestoorde en beschadigde kind.