

## **Zeldzame aandoeningen in klinisch genetisch perspectief**

### **Dr.C.Th.R.M.Schrander-Stumpel**

De genetica is een vakgebied met een zeldzaam boeiende inhoud. Van oudsher werd een deel van het huidige vakgebied vooral beoefend door kinderartsen. Sinds mei 1987 is de klinische genetica in Nederland als medisch specialisme door de MSRC erkend; de opleiding duurt 4 jaar. De klinische genetica heeft raakvlakken met vele andere medische specialismen, maar onderscheidt zich daar ook duidelijk van. Een klinisch geneticus behandelt erfelijkheidsvragen op elk terrein en is meer een specialist voor de familie dan voor de individuele patiënt. In de jaren tachtig hadden erfelijkheidsvragen vooral te maken met het (gaan) krijgen van kinderen. In de negentiger jaren trad, met de groeiende diagnostische mogelijkheden van het DNA onderzoek, een verschuiving op naar vragen over de toekomstige eigen gezondheid: hoe groot is de kans op een later in het leven optredende ziekte? Voorbeelden hier zijn de vragen over neurologische aandoeningen en over kanker. Anno 2003 kent onze afdeling een aantal speerpunten zoals de syndroomdiagnostiek, neurologische ziekten, fertiliteit en speciaal pre-implantatie genetische diagnostiek en erfelijke hartziekten. De klinische genetica is een academisch specialisme en de taken liggen op het terrein van patiëntenzorg, research en onderwijs. Patiëntenzorg en klinische research liggen in elkaars verlengde en komen in deze rede geregeld samen aan bod.

Als eerste vrouwelijke hoogleraar in de klinische genetica in Nederland neem ik graag de gelegenheid om U mee te nemen langs het vakgebied, waarbij ik me vooral beperk tot de inhoud van de leerstoel: de syndroomdiagnostiek en specifieke ontwikkelingsstoornissen. Ik zal u een korte historische terugblik geven, de huidige activiteiten beschrijven en onze verdere plannen noemen, maar ook zal ik ingaan op enkele gerelateerde onderwerpen.

### **Het recht op een diagnose**

Uitgangspunt bij de klinisch genetisch diagnostiek is dat elk individu met een ontwikkelingsstoornis, al dan niet gepaard gaande met structurele afwijkingen aan organen en/of aan het uiterlijk, recht heeft op een diagnose.

De specifieke expertise van de klinische genetica in de diagnostiek bij kinderen en volwassen met aangeboren afwijkingen en/of ontwikkelingsstoornissen ligt op het terrein van de syndroomdiagnostiek. Een syndroom is een herkenbaar patroon van multiple congenitale afwijkingen en (vaak) mentale retardatie. De unieke combinatie van kenmerken maakt een onderscheid mogelijk van ander patronen. Bij het lichamelijk onderzoek wordt speciaal gelet op zogenaamde dysmorphe kenmerken. De term "dysmorfologie", staat voor het beschrijven van uiterlijke afwijkingen in de lichaamsstructuur, ontstaan voor de geboorte. In een poging tot standaardiseren wordt vele lichaamsmaten genomen en in percentielcurven uitgezet (Hall et al, 1989). Centimeter en camera behoren tot het standaardgereedschap van de dysmorfoloog (Chudley, 2003). Naast de klinische kenmerken is de lichaamshouding, het bewegingspatroon, het niveau van functioneren, en het gedragsprofiel (zie verder) van belang om een syndroomdiagnose te kunnen stellen. Een jong kind met het fragiele X syndroom wordt eerder op ontwikkeling en gedrag herkent dan aan zijn uiterlijk. Ook het beloop in de tijd is van belang in de klinische genetica: de klinische maten en de dysmorfie kunnen sterk kunnen veranderen in de tijd. Het jeugdalbum van een volwassen verstandelijk gehandicapte persoon kan doorslaggevend zijn voor de klinische syndroomherkenning.

Eerst konden we in de genetica vooral klinisch kijken: bij een beperkt percentage van de personen met een ontwikkelingsstoornis werd een oorzakelijke diagnose gesteld: dit was in ongeveer de helft van de gevallen een trisomie 21 ofwel Down syndroom en in enkele gevallen een zeldzame monogene aandoening. Dit was de situatie tot ongeveer eind jaren tachtig begin jaren negentig.

Inmiddels zijn ruim vierhonderd chromosoomafwijkingen bekend en zijn er meer dan vierduizend klinisch beschreven syndromen bekend (zie o.a. Fryns, 1986). Op elk chromosoom zijn

genen bekend die, in geval van een mutatie, een ziekte of aandoening kunnen veroorzaken. Het X-chromosoom neemt een bijzondere plaats in, omdat op dit chromosoom vele genen liggen die met intelligentie te maken hebben. Mutaties in deze genen verklaren het overschot aan mannen in de groep van mensen met een verstandelijke handicap. Het fragiele X syndroom is de meest frequente aandoening in deze groep. Stap voor stap worden andere X-gebonden genen ontdekt en ontrafeld (bijvoorbeeld Frints, 2002).

Vanaf de negentiger jaren konden we niet alleen kijken naar de medische kenmerken ofwel het phenotype, maar ook meer onderzoek doen naar de genetische aanleg van een persoon ofwel het genotype. Zo kon bijvoorbeeld de betekenis van nieuw ('de novo') bij een persoon ontstane chromosoomafwijking zoals een translocatie verder worden ontrafeld. In de jaren negentig kwamen mogelijkheden van DNA onderzoek zoals koppelingsanalyse, mutatie analyse van steeds meer genen, en de aanpak via kandidaat-genen. De toepassing van muismodellen voor aandoeningen die zeldzaam zijn bij de mens is een belangrijk middel om tot verder begrip te komen.

Het zien van een patiënt en het aansturen van het genetische laboratorium is onlosmakelijk met elkaar verbonden om tot een optimaal resultaat te komen. De klinische genetica als specialisme is niet los te koppelen van het academisch klinisch genetisch centrum. Het stellen van een oorzakelijke diagnose is een multidisciplinair gebeuren, meestal binnen het eigen klinisch genetisch centrum uitgevoerd en gericht op de persoon zelf en zijn of haar familie.

Anno 2003 is de tijd aangebroken van de 'multigenen': aandoeningen die veroorzaakt worden door mutaties in meerdere genen, c.q. door interactie van verschillende genen met elkaar.

In de catalogus van mendeliaanse aandoeningen, inmiddels in 12e druk verschenen, on-line beschikbaar en opgesteld door de internist-geneticus Victor McKusick staan nu ongeveer 10.000 aandoeningen gerubriceerd (McKusick, 1998; OMIM online website). In het Human Genome Project is vastgesteld dat het menselijk genoom ruim 30.000 genen bevat. Dit betekent dat interactie van genen een belangrijk gegeven moet zijn en dat dit een van de belangrijke richtingen voor verdere research is. A-specifieke familiale verstandelijke handicaps en autisme zijn daar voorbeelden van. Deze laatste vormen van diagnostiek vereisen veelal internationale samenwerking en zijn vaak in zogenaamde consortia georganiseerd.

## **Het belang van een diagnose**

Waarom is het zo belangrijk om tot een syndroomdiagnose te komen? Een aantal redenen: ten eerste is duidelijkheid te geven aan de ouders/verzorgers over de naam van de aandoening en zo mogelijk ook over de oorzaak. De persoon met de syndroomdiagnose kan nu optimaal gevolgd en begeleid worden vanuit de kennis die over het bepaalde syndroom bestaat: preventief management. Vergelijk is mogelijk met andere patiënten en kennis over de vele aspecten van een syndroom kan gebundeld worden; tevens kunnen ouders en familieleden elkaar steunen via lotgenotencontact en/of formele netwerken. Wetenschappelijk onderzoek is pas mogelijk na een goede klinische afbakening. Het beloop in de tijd, vaak een van de grootste zorgen van ouders van een jong kind met een klinisch genetische diagnose, kan alleen duidelijk worden door follow up onderzoek te doen, liefst in multidisciplinair verband. Ouders hebben vaak meer vragen over het te halen ontwikkelingsniveau en het gedrag van hun kind dan over de medische diagnose. Onderzoek naar de oorzaak is belangrijk: veel kan geleerd worden als een mutatie in een bepaald gen een bepaald syndroom blijkt te veroorzaken. Gentherapie, waarop getroffen families natuurlijk hopen na de ontdekking van mutaties in een gen, is een belangrijk nieuw aandachtsgebied. Samenwerking tussen de academische wereld, de industrie en de ouderverenigingen biedt de kans om prioriteiten te stellen en om gericht mogelijkheden tot therapie te ontwikkelen.

## **Klinische genetica en kinderwens**

Een paar met kinderwens en erfelijkheidsvragen gaat in principe naar de huisarts en wordt verwezen als de huisarts de vraag niet kan beantwoorden. Het paar heeft bijvoorbeeld een kind (of een familielid) met aangeboren afwijkingen en/of een vertraagde ontwikkeling en wil de kans op herhaling in een volgende zwangerschap weten. Deze vraag is pas te beantwoorden als er een diagnose, een oorzaak voor de medische problemen bekend is. Als er een verhoogd herhalingsrisico bestaat, wat zijn dan de handelingsopties? Is er een prenatale testmogelijkheid beschikbaar? De diagnostiek bij kinderen met aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen is een belangrijk terrein van de klinisch geneticus. Het begrip kinderen wordt ruim geïnterpreteerd, want ook een overleden foetus met aangeboren afwijkingen en ook een volwassene met een verstandelijk handicap, kunnen de aanleiding voor erfelijkheidsvragen in de familie zijn. De klinisch geneticus is niet aan een leeftijd gebonden en is vaak een familiédokter voor de genetische vragen.

Een voorbeeld: De ouders van een jonge vrouw, Colette van 34 jaar oud destijds, vroegen of de verstandelijke handicap erfelijk kon zijn voor de toekomstige kinderen van haar zuster. Aanleiding voor de vraag was het huwelijk en de komende kinderwens van deze zuster. Vroeger was bij Colette al eens chromosomenonderzoek gedaan met normale resultaten. Nu werd Colette opgezocht in het instituut waar zij woont, de medische gegevens van vroeger en nu werden verzameld en bestudeerd en zij werd klinisch onderzocht. Zij is een kleine vrouw met een kleine schedelomvang. Met vooral ook de foto's uit het familie album werd de klinische diagnose van 4p- syndroom gesteld. Opnieuw werd chromosomenonderzoek ingezet met wederom, door de microscoop, normale resultaten. Vanwege de klinische diagnose werd aanvullend cytogenetisch onderzoek gevraagd en nu werd met 'in situ hybridisatie' (FISH) een kleine deletie van 4p aangetoond. Deze deletie was nieuw bij Colette ontstaan en de ouders konden gerustgesteld worden over het herhalingsrisico.

## **Raakvlak klinische genetica en kindergeneeskunde**

In de diagnostiek en follow up bij kinderen met aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen ligt het raakvlak met een aantal andere specialismen, vooral kindergeneeskunde en kinderneurologie voor de hand. In Nederland is een aantal kinderartsen nauw betrokken (geweest) bij de start van de klinische genetica als nieuw medisch specialisme; zelf ben ik daar ook een voorbeeld van. Al tijdens mijn opleiding tot kinderarts in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis in Amsterdam kwam ik in aanraking met kinderen met een syndroomdiagnose of een vraag daarnaar. De in 2002 overleden klinisch geneticus Jan Bijlsma, een van de nestoren van de Nederlands klinische genetica, kwam daar als consulent en betrok mij bij zijn werk. Mijn eerste genetisch publicatie was met hem en ging over het Aarskog syndroom (Schranders-Stumpel et al, 1985). In het raakvlak van diagnostiek en follow up kunnen kinderartsen en klinisch genetici elkaar aanvullen, van elkaar leren en voor de ouders zo efficiënt mogelijk goede zorg bieden. Landelijk is de samenwerking op dit terrein zichtbaar in de sectie Erfelijke en Aangeboren Afwijkingen van de Nederlandse Vereniging voor Kinderartsen (NVK). Door een commissie vanuit de NVK en de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) werden in 2002 richtlijnen aangeboden aan de NVK voor een vervolgopleiding Klinische Genetica voor kinderartsen.

## **Klinische genetica in Maastricht**

In 1981 vond de oprichting van de Stichting Klinische Genetica Limburg plaats, naar voorbeeld van de stichting in Rotterdam. De klinisch genetische patiëntenzorg (syndroomdiagnostiek) ging van start met mw. L. Siderius vanuit de Kindergeneeskunde, aanvankelijk met ondersteuning van de in 1985 overleden kinderarts B. ter Haar uit Nijmegen. En cytogenetisch laboratorium was al in Maastricht aanwezig. In 1983 is de Stichting Klinische Genetica Limburg officieel van start gegaan met het aantreden van Prof. dr.J.Geraedts als directeur. Datzelfde jaar kwam G. Hamers als hoofd van de cytogenetica in dienst vanuit instituut voor verstandelijk

gehandicapten 'Maria Roepaan' (het huidige 'Vizier') in Ottersum. Dr. L. Spaapen werd aange- trokken voor het biochemisch genetisch onderzoek. DNA diagnostiek ging in Maastricht pas in 1995 van start en staat nu onder leiding van dr. B. Smeets. Op 1 Juli 1984 startte dr. C. de Die-Smulders haar carrière in de klinische genetica, ook met steun van B. ter Haar en met dr. B. Hamel, beide collegae te Nijmegen. In 1985 ging mw. L. Siderius naar elders en kwam ik als kinderarts en meteen als hoofd van de klinische "groep" de afdeling versterken. Op initiatief van professor dr. J. Geraedts werd contact gelegd met professor dr. J.-P. Fryns in het centrum voor Menselijke Erfelijkheid te Leuven. Daar werd ik bijgeschoold in de klinische genetica, vooral in de syndroomdiagnostiek en het chromosomenonderzoek: een formele opleiding be- stond nog niet. DNA onderzoek was voorzichtig in aantocht, in de tachtiger jaren vooral koppe- lingsanalyse bij enkele monogene aandoeningen zoals de spierdystrofie van Duchenne en he- mofilie. De afdeling heeft een ongekeerde groei meegemaakt; dit is inherent aan de beweging in de tijd, aan het feit dat het genetische centrum te Maastricht het jongste centrum was en er nog veel in te halen was en niet in de laatste plaats aan de in 1997/8 uitbreiding van het werkgebied met de regio Zuidoost Brabant door een fusie van de SKGL met de Stichting Erfel- ijkheidsonderzoek Noord Brabant (SENB) tot de Stichting Klinische Genetica Zuid Oost Neder- land (SKGZON). De klinische genetica heeft zich een vaste plaats verworven naast de andere academische specialismen. Recent is een start gemaakt met de integratie van onze afdeling in het academisch ziekenhuis Maastricht. Deze integratie kan bijdragen aan de verdergaande multidisciplinaire benadering en afstemming tussen de klinische genetica en de andere medi- sche specialismen (Planningsbesluit VWS, 2003).

## **Syndroomdiagnostiek in Maastricht**

De aanpak rondom de syndroomdiagnostiek is vanaf mijn komst geïnspireerd geweest door het Leuvens model: niet alleen medisch kijken maar ook naar de psychologische en kinderpsychia- trische aspecten en niet alleen nu kijken maar ook in de tijd volgen: alleen zo komen gegevens over het natuurlijk beloop beschikbaar. Dit laatste geldt voor de kinderen/volwassenen met een bekende diagnose, maar ook voor hen met een niet bekende diagnose. Uitgangspunt hierbij is, zoals eerder genoemd, dat ieder individu met een ontwikkelingsstoornis recht heeft op een di- agnose. Als u zich realiseert dat het met maximale inspanning bij 30-50% van de kinderen en volwassenen met aangeboren afwijkingen en/of een verstandelijke handicap nog niet mogelijk is om tot een oorzakelijke diagnose te komen (Curry et al, 1997), dan begrijpt u dat er nog veel werk te doen is.

Wij beogen een expert center te zijn voor vragen naar syndroomdiagnose en/of oorzaak van ontwikkelingsstoornissen. De aanpak is multidisciplinair, zowel binnen de eigen afdeling als daarbuiten. Binnen de eigen afdeling zijn er de spreekuren met medisch psycholoog professor dr. L. Curfs, kinder- en jeugdpsychiater dr. J. Steyaert, kinderarts/kinderneuroloog E. Smeets. Binnen het azM zijn op dit terrein spreekuren met de kinderarts, vooral dr. J. Schrander en met de kinderneurologen, vooral mw. B. Weber en professor dr. J. Vles, en met de kinderarts voor metabole ziekten dr. E. Rubio. Voorbeelden van multidisciplinaire poliklinieken zijn de recent ge- starte neurofibromatose poli, de poli voor kinderen met een ontwikkelingsstoornis, de poli voor kinderen met een (vraag naar) specifiek syndroom of kinderen met een zeldzame chromo- soomafwijking en de trisomie 21 poli. In diverse ziekenhuizen in de regio zijn spreekuren kin- dergeneeskunde/klinische genetica. In de instellingen voor mensen met een verstandelijke be- perking wordt intensief samengewerkt met de Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (AVG). Kinderen/volwassenen met een specifieke diagnose worden als groep afgebakend. Per diagno- segroep worden de kinderen/volwassenen gecontroleerd volgens de richtlijnen die bestaan (Wilson en Cooley, 2000; Cassidy en Allanson, 2001) of die we zelf vanuit de follow up gege- vens opstellen (Schrander et al, 2001; Smeets en Schrander, 2003). Deze aanpak wordt ge- continueerd en zal verder uitgebouwd worden.

## Wie geeft de medische zorg aan mensen met een zeldzaam syndroom

De kinderarts is in principe diegene die de medische zorg rondom het kind met een syndroomdiagnose organiseert en coördineert. De huisarts zou zeker ook een rol kunnen spelen. De kinderarts heeft een beperking in de tijd, want iemand met een volwassen kalenderleeftijd komt niet meer bij de kinderarts, ook al is de mentale leeftijd die van een kind. De overdracht van kinderarts naar andere medicus die de zorg overneemt is belangrijk en niet zonder risico van kwaliteitsverlies. In theorie geen probleem: er is sinds 2000 een nieuw specialisme erkend: dat van Arts voor Verstandelijk Gehandicapten (AVG). De opleiding duurt 3 jaar; de Erasmus universiteit in Rotterdam is als landelijk opleidingsinstituut erkend. In haar oratie getiteld "Normale burgers, bijzondere patiënten" zette professor dr. H. Evenhuis uiteen dat de medische zorg voor de mensen met een verstandelijke handicap beter kan (2000). Kennis is nodig over de te verwachten morbiditeit in deze groep en richtlijnen zijn nodig om deze mensen niet te kort te doen. Een AVG is verbonden aan een instelling voor mensen met een verstandelijke handicap en kan in consult gevraagd worden. Echter, met de verschuiving van wonen in een zorginstelling naar kleinschalige woonvormen in de wijk, komt steeds meer medische zorg bij de huisartsen te liggen, met kans op versnippering van ervaring en achteruitgang in de zorg. De huisarts naast de AVG biedt mogelijkheden maar kent ook valkuilen (Gruijters, 2000). Landelijk zijn veel initiatieven gaande om taken af te stemmen tussen instelling en huisartsen en zo de medische zorg zo goed mogelijk te waarborgen. Recent werd binnen deze universiteit een concept richtlijn opgesteld voor de medische zorgoverdracht van verstandelijk gehandicapten (zie Medisch Contact, 2003). In mijn visie kan ook de klinisch geneticus een rol hebben in de overdracht van kennis: deze specialist is immers niet beperkt in de tijd, maar kan expertise over de vele zeldzame aandoeningen bundelen van jonge tot oude leeftijd.

## Bundeling van expertise en klinische research

Probleem in de diagnostiek van de vele syndromen is dat de meeste zeldzaam zijn met een frequentie van voorkomen van 1:10.000 pasgeborenen of minder. Ruime klinische ervaring kan het stellen van een diagnose bespoedigen en bundeling van deze expertise is van grote meerwaarde voor de doelgroep: de gezinnen en families waarin het kind met een zeldzame afwijking geboren is en opgroeit. Door bundeling is klinische research mogelijk.

Als voorbeeld van onze research noem ik het Rett syndroom: een ernstige neurodegeneratieve aandoening die vooral bij meisjes voorkomt en veroorzaakt wordt door mutaties in het MECP2 gen, gelegen op chromosoom Xq28. Landelijk is via de federatie van ouderverenigingen een netwerk actief en internationaal is men toenemend georganiseerd. Vanuit onze afdeling wordt klinische kennis en ervaring met kinderarts/kinderneuroloog E. Smeets gebundeld en (inter)nationaal bekend gemaakt. Bij deze aandoening is ook research over de genetische achtergrond gaande.

Ook bij syndromen die relatief bekend lijken, blijft follow up en bundeling van expertise belangrijk. Zo is over Prader-Willi syndroom veel bekend, maar relatief weinig over de specifieke problemen bij de ouder wordende persoon met dit syndroom. We weten dat mensen met Prader-Willi syndroom extreem dik worden als de diagnose niet tijdig wordt gesteld en als de aanpak rondom eten niet adequaat is. Een sterk overgewicht is een risico voor complicaties als hoge bloeddruk, suikerziekte en beperkt de levensduur; dit is natuurlijk niet specifiek voor Prader-Willi syndroom maar geldt ook voor de algemene bevolking. Het relatief onverwacht zeer ernstig ziek zijn en zelfs soms overlijden van een jong en slank kind met Prader-Willi syndroom roept de vraag op of dit iets met het syndroom te maken heeft of niet (Schrander-Stumpel et al, 2003). Op zeer jonge leeftijd is ademhalingspierszwakte en een luchtweginfectie een risicofactor die wel aan het syndroom gerelateerd kan worden.

De Prader-Willi verenigingen zijn een goed voorbeeld van hetgeen vanuit ouder- en patiënten netwerken in samenwerking met professionals bereikt kan worden.

Een laatste voorbeeld is het ongeveer 6 jaar geleden opgerichte netwerk voor ouders van kinderen met het Kabuki syndroom. Dit nationale netwerk werd in Limburg opgericht en is inmid-

dels aangesloten bij vele Kabuki netwerken internationaal. Met stimulans vanuit dit netwerk kon een aantal studies verricht worden: een bundeling van alle medische gegevens met van daaruit richtlijnen voor preventief management (Schrande-Stumpel et al, 2003). Tevens een studie naar mogelijke kenmerkende ontwikkelings- of gedragsprofielen (Curfs et al, 2002) en een studie naar de taakenmerken bij dit syndroom (Defloor et al, 2002). Een oorzaak van het Kabuki syndroom is nog niet bekend. Ik verwacht dat dit een heterogene aandoening is, deels te verklaren door een kleine chromosoomafwijking, deels door een de novo dominante mutatie in het genoom. Deze laatste hypothese wordt ondersteund door een verhoogde vaderlijke leeftijd als de kinderen met het syndroom geboren worden in een grote internationale inventarisatie.

## **Patiëntenverenigingen**

U las al een paar keer de term oudernetwerk/patiëntenvereniging. Vanuit onze afdeling wordt met meerdere patiëntenverenigingen samengewerkt: voorbeelden zijn die voor mensen met neurofibromatose, met Rett syndroom, met Kabuki syndroom, met Prader-Willi syndroom, enzovoorts. De samenwerking tussen deze verenigingen en professionals in de gezondheidszorg is belangrijk maar ook enigszins complex. De rol van de professionals in de netwerken wordt vooral gezien als ondersteunend. Richtlijnen voor professionals in dergelijke netwerken werden opgesteld door de Amerikaanse "Genetic Alliance", die in 2002 ruim 300 aangesloten verenigingen telde (zie website). Professionals en families kunnen veel van elkaar leren en in samenwerking tot fraaie onderzoeksresultaten komen. Recent werd een eerste studie gepubliceerd over de betrokkenheid van professionals, vooral kinderartsen/klinisch genetiци/dysmorphologen en leden van de David Smith groep, in genetische ouder- en patiënten verenigingen (Lin et al, 2003). Bijna 90% was actief betrokken bij 2 of 3 verenigingen. Het ging zowel om praktische ondersteuning, als ook om wetenschappelijk onderzoek. Dit is in lijn met onze eigen ervaring. Vooral rondom research zou een conflict van belangen kunnen ontstaan, gaf 65% van de respondenten aan. Onze eigen ervaring leert dat de verenigingen vooral zelf met vraag naar onderzoek naar de professionals komen en dat een en ander in goed overleg gebeurt.

De Federatie van Ouderverenigingen is een samenwerkingsverband van vijf landelijke verenigingen van mensen met een verstandelijke handicap, hun ouders en verwanten.

Bij de VSOP, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties, betrokken bij erfelijkheidsvraagstukken, zijn 58 organisaties aangesloten. De VSOP wil door het beïnvloeden van beleid bevorderen dat de ontwikkelingen op het terrein van genetische kennis en medische biotechnologie, optimaal bijdragen aan welzijn en gezondheid, ook van toekomstige generaties (zie VSOP en website). De volwaardige maatschappelijke positie van mensen met een erfelijke aandoening of afwijkende erfelijke aanleg staat daarbij centraal.

Deze betrokkenheid is zichtbaar in de vele publicaties, manifesten en maatschappelijke debatten. Namens of mede namens de VSOP zijn meerdere bijzondere ordinariaten klinische genetica ingesteld, waaronder deze leerstoel.

## **Klinisch genetisch onderzoek en publiceren**

Het Humane Genoom Project heeft veel aandacht gekregen in de pers en hoop gegeven op verdere ontdekkingen en toepassingen. Deze hoop is terecht en er zijn belangrijke ontwikkelingen te signaleren. Aan de andere kant echter is er een soort van genohype ontstaan, met soms valse hoop voor investeerders zowel als patiënten (Holzman, 1999). In de medisch genetische literatuur is toenemend een tweedeling zichtbaar: de klinische artikelen en de laboratoriumtechnische. Bij een toenemend aantal artikelen over DNA mutaties bij bepaalde zeldzame aandoeningen worden de klinische kenmerken van de patiënt(en) niet of nauwelijks meer beschreven. Evaluatie van dergelijke publicaties en praktische toepassing in de patiëntenzorg wordt op deze manier onmogelijk gemaakt. Recent werd in twee internationale tijdschriften een pleidooi gehouden om vooral klinische gegevens en (indien aan de orde) ook klinische

foto's toe te voegen aan moleculaire artikelen die over patiënten gaan (Hall, 2003; Aylsworth et al, 2003; Carey, 2003). Genoemde situatie wordt in de hand gewerkt door een verschil in waardering: publicaties over moleculair werk worden in academische zin hoger gewaardeerd dan publicaties over klinische observaties. De zogenaamde "Science Citation Index" van tijdschriften met veel moleculair werk is hoger dan die met vooral klinische beschrijvingen (ca 10 voor bijvoorbeeld het American Journal of Human Genetics versus ca 2 voor het American Journal of Medical Genetics)(zie website). Deze index is belangrijk: hoe hoger de index hoe belangrijker een publicatie voor de academische carrière. Mijn stelling uit 1995: 'In de academische wereld worden patiëntenzorg en patiëntgericht wetenschappelijk onderzoek ondergewaardeerd' is nog actueel. Bij het instellen van deze leerstoel aan deze universiteit echter is van onderwaardering geen sprake. Deze leerstoel heeft een nadrukkelijk klinische taakstelling. Ik ben daar blij mee: deze opdracht doet recht aan het werk dat we op onze afdeling doen en geeft kansen voor verdere uitwerking en structurering.

Onze ervaringen in het klinisch onderzoek worden zo veel mogelijk opgeschreven en ter publicatie aangeboden. Doel daarbij is niet alleen om de academische carrières van de jonge collega's kansen te geven, maar ook om de ervaringen bekend te maken bij andere professionals en ouder/familienetwerken. Deze doelstellingen betekenen dat we niet alleen internationaal in tijdschriften met een zo hoog mogelijke wetenschappelijke 'citation index' publiceren, maar ook nationaal: ik verwijs naar de maandelijks serie artikelen in Patient Care: vanaf maart 2000 tot heden zagen inmiddels 40 artikelen het licht met Hans de Nijs Bik, senior kinderarts, als vaste medeauteur. Ook de serie 'van gen naar ziekte' in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde is een goed voorbeeld van nationaal werk (zie bijvoorbeeld jonkman et al, 2003). In haar rapport "The social impact of applied health research. Towards a quality assessment system" besteedt de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (KNAW) aandacht aan de maatschappelijke implicaties van medisch-wetenschappelijk onderzoek (2002). Het voorstel om de vertaalslag van wetenschap en kennis naar de populatie toe, vooral via de eerstelijns gezondheidszorg, nader te bezien en in termen van kwaliteitsbeoordeling te beschrijven, is belangrijk en dit werd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde onderstreept (van Weel, 2003). Ik hoop dat dit initiatief voortgang vindt: juist op het gebied van de genetica is de behoefte aan informatie en vertaling naar andere professionals en bevolking groot.

## **Onderwijs in de klinische genetica**

Klinisch genetisch onderwijs speelt zich op vele terreinen af. Om dicht bij de patiëntenzorg te blijven: we stimuleren ouders om zo veel mogelijk te leren over de aandoening van hun kind. Zij worden professionals en hebben een taak in de voorlichting. Vooral naar de soms vele betrokken dokters, naar psychosociale hulpverleners, naar school. Ook voorlichting aan de eigen familie is nodig. Wij helpen hen daar zo goed mogelijk bij door te praten, voorlichtingsmateriaal te geven en/of voor hen te maken, op het internet te wijzen (voorzover nog nodig!) en in ouder/lotgenotencontacten te bemiddelen.

In het nieuwe curriculum geneeskunde is genetica en met name klinische genetica een onderwerp dat vaker aan bod zou moeten komen. In het eerste jaar geldt dat zeker. In blok 2.2 getiteld 'Wens - kind - mens' is de klinische genetica goed vertegenwoordigd. Dit blok, met blokcoördinatoren dr. C.de Die-Smulders, klinisch geneticus, en dr. M.van de Hoeven, neonatoloog, kreeg recent de studentenprijs voor het beste blok! Belangstelling is er bij de studenten wel: een nieuw keuzeblok in het tweede jaar getiteld:"Erfelijke en aangeboren afwijkingen" was op de intekeningsdatum al overboekt.

In jaar 3 komt het vak summier aan de orde: in het blok 'abdomen' is een college gepland. Vanaf september 2003 krijgen coassistenten kindergeneeskunde opdrachten voor tijdens de stage en staat een nabespreking in de naweek gepland. Het vierde studiejaar wordt momenteel ontworpen en wij zijn als capaciteitsgroep proactief doende.

De co-assistenten komen bij ons voor een korte stage van 2 weken (nog het oude curriculum) of voor een wetenschapsstage van enkele maanden. Zij tonen zich vaak verrast door de boeiende inhoud van het vakgebied en de afwisselende ervaringen in de klinisch genetische patiëntenzorg.

Structureel zijn we betrokken bij de huisartsenopleiding en de opleiding van de verloskundigen. Ook aan deze beroepsgroepen kan het onderwijs nog sterk uitgebreid en verbeterd worden

Nascholing klinische genetica aan huisartsen, verloskundigen en andere specialisten gebeurt al jaren lang ad hoc, via refereeravonden die we zelf organiseren, via refereeravonden van het betreffende specialisme en via symposia/congressen. Sinds 2002 is een commissie van de VKGN actief om landelijke en liefst structurele nascholing klinische genetica aan te bieden aan andere beroepsgroepen.

## **Academisch specialist zwaar belast**

De functie inhoud van de academische specialisten bestaat niet alleen uit patiëntenzorg, maar ook onderwijs, onderzoek, management en andere nationale en internationale taken eisen tijd en aandacht. Een mens en ook een academisch specialist kan echter niet alles tegelijk en kan ook niet alles even goed doen. Onder de titel "Dokter of doctor" schreef professor dr. J. van Engelshoven in Medisch Contact een kritisch stuk (2002). Hij stelde de situatie aan de kaak dat medisch specialisten in de universitaire wereld vooral op hun wetenschappelijk output gewaardeerd en beoordeeld worden en dat kwaliteitscriteria voor hun andere werk, onderwijs en vooral ook patiëntenzorg, eigenlijk niet bestaan. Een vaste aanstelling zonder promotie is in principe niet meer aan de orde. Voor de artsen in opleiding tot specialist, die een academische carrière beogen is het ook niet makkelijk. Al is er tijd voor wetenschappelijk onderzoek: de faciliteiten blijken gering en het aantal AGIO's dat wetenschappelijk onderzoek doet, neemt af (Verhoef, 2003). Hier liggen taken en kansen voor de raad van bestuur van het ziekenhuis, de decanen van de universiteit en het bestuur van MUCH. In Utrecht, het UMC (Utrecht Medisch Centrum), kunnen uitstekende prestaties op gebied van onderwijs of patiëntenzorg inmiddels ook een leerstoel opleveren (Lautenbag, 2002)

## **Aandacht voor de vrouw**

Zonder vrouwen draait de wereld niet. Ook in de klinische genetica zijn vrouwen belangrijk: als gebruiker van het specialisme en als professional. Als patiënt/cliënt/gebruiker hebben de vrouw en haar partner erfelijkheidsvragen en kinderwens. Bij behandeling van fertiliteitsproblemen is de vrouw zwaarder belast, zwanger zijn is aan de vrouw, evenals het ondergaan van prenatale diagnostiek en het krijgen van kinderen. Het zorgen voor de kinderen kan gedeeld worden, maar de vrouw blijft veelal het meest in de zorg betrokken: het is met name de vrouw die zorgt en die zich zorgen maakt. Ik citeer hier vrij de Zweedse schrijfster Marianne Fredrikson uit haar werk: "Als vrouwen wijs waren".

## **Vrouw en academische wereld**

Hoe draait de universitaire wereld om de vrouw heen? Het percentage vrouwen bij studenten geneeskunde is tegenwoordig 65-70, bij afgestudeerde artsen is dit percentage gedaald tot onder de 40. Vrouwen doorlopen de studie gemiddeld wel vlotter en stromen gemiddeld een jaar sneller een vervolgopleiding in dan mannen (van der Velden et al, 2003). Bij promovendi is het percentage vrouwen gedaald tot onder de 30. Van de universitair docenten (UD's) is 22% vrouw, van de universitair hoofddocenten (UHD's) 8%. Het percentage vrouwelijke hoogleraren aan de faculteiten der geneeskunde bedraagt 3.3 (Takkenberg, 2003). Het algemene percentage vrouwelijke hoogleraren in Nederland is ruim 6. Nederland staat hiermee op de een na laatste plaats in Europa (na Ierland). In een recent symposium georganiseerd door het landelijk netwerk vrouwelijke hoogleraren, getiteld "Iedereen hoogleraar m/v. Hoogleraarschap in

de eenentwintigste eeuw" (2002), werd verslag gedaan van de historie maar vooral ook van de huidige activiteiten om vrouwen te ondersteunen en te stimuleren. Het ruim 275 leden tellende netwerk werd in 1993 opgericht en wil middels allerlei initiatieven een evenredige vertegenwoordiging van vrouwen binnen de universitaire gemeenschap bevorderen.

Een positieve tendens is zichtbaar, ondermeer door projecten als ASPASIA (Mediator, 2001), waarbij vooral de doorstroom van UD naar UHD gestimuleerd wordt, maar het gaat langzaam. In haar boek "Geleerde moeders" schetst Lies Wesseling (2001) hoe het moederschap in haar studie meestal geen reden is om minder te gaan werken of om geen hogere functie te willen bekleden. Zij ziet meer struikelblokken in de organisatiecultuur aan de top van de universiteit en in het gegeven dat vrouwen de maatschappelijke waarde van hun werk belangrijker vinden dan hun mannelijke collega's. Vrouwen kiezen ook meer voor leuk werken, een op de mens gerichte omgeving, waar mannen meer naar status en salaris kijken.

In vakgebieden waar kinderen en/of counseling belangrijk zijn, werken meer vrouwen. Dit is in de klinische genetica niet anders. Voor vrouwelijke professionals blijkt het vakgebied klinische genetica aantrekkelijk. Eind 2002 was 66% van de klinisch genetici en 78% van de arts-assistenten klinische genetica vrouw.

De Vereniging van Nederlandse Vrouwelijke artsen (VNVA) wil een bijdrage leveren aan de verbetering van de positie van vrouwelijke artsen en aan de verdere ontwikkeling van de genderspecifieke gezondheidszorg. Namens de VNVA is inmiddels een bijzonder hoogleraar Vrouwenstudies Geneeskunde benoemd in de persoon van professor dr. T. Lagro-Janssen. Zij benadrukte in haar oratie hoe belangrijk het is om in de geneeskunde rekening te houden met het man of vrouw zijn van de patiënt (1997). In de klinische genetica is mijns inziens overigens wel eens meer aandacht nodig voor de man als patiënt/cliënt!

Willen we naar een fiftyfifty verhouding toe op alle academische niveaus? Mijns inziens is dat niet een doel op zich. Niet iedere academicus, man of vrouw, ambieert een universitaire carrière: dat moet gerespecteerd worden. Wat ik wel voorsta, is dat vrouwen en mannen die dat ambiëren, serieus genomen worden en gestimuleerd. Het structureel benoemen van vrouwen in benoemingscommissies en promotiecommissies biedt kansen om keuze van kandidaten mee te bepalen (De Angelis, 2000). Daarbij moet in geval van een vrouw respect bestaan voor een pauze gedurende de reproductieve fase en moet een tijdelijk verlaagde output van publicaties en projectaanvragen geaccepteerd worden. Een latere (door)start getuigt van motivatie en doorzettingsvermogen. De vrouwelijke specialisten op onze afdeling illustreren dat deze bewering juist is. Onze 3 specialisten in opleiding zijn vrouw en ik heb alle vertrouwen in hun professionele toekomst.

Ik heb gezegd

Referenties op verzoek beschikbaar.