

- ⁵ Guitierrez M, Ballesteros J, Gonzales-Oliveros R, Ruiz de Apodaka J. Retention rates in two naltrexone programmes for heroin addicts in Vitoria, Spain. *Eur Psychiat* 1995;10:183-8.
- ⁶ Washton AM, Gold MS, Pottash AC. Successful use of naltrexone in addicted physicians and business executives. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1984;4:89-96.

- ⁷ Legarda JJ, Gossop M. A 24-h inpatient detoxification treatment for heroin addicts: a preliminary investigation. *Drug Alcohol Depend* 1994;35:91-3.

Aanvaard op 17 juli 1997

Capita selecta

De klinische genetica in Nederland. I. Organisatie, activiteiten en laboratoriumdiagnostiek

H. GALJAARD

Dit artikel is het eerste in een reeks van 4 gewijd aan de klinische genetica in Nederland (de eerste 2 artikelen) en aan de toekomst van het erfelijkheidsonderzoek (de laatste 2). Er zijn twee redenen waarom het de moeite waard is een aantal artikelen te wijden aan de huidige activiteiten van de klinisch-genetische centra (KGC's) in Nederland en aan de toekomstige ontwikkelingen in het erfelijkheidsonderzoek. De eerste is dat er nog steeds onvoldoende inzicht bestaat, ook bij artsen, in de organisatie en de activiteiten van de KGC's. Zelfs sommige academisch werkzame specialisten weten niet dat de klinische genetica een erkend specialisme is (sinds 1987). Onlangs vroeg een breed samengestelde benoemingscommissie om een overzicht van de activiteiten van ons KGC in Rotterdam 'omdat we daar eigenlijk niet veel over weten'.

Ook bestaat het misverstand dat de klinische genetica vrijwel synoniem is met erfelijkheidsadviesing of genetische counseling, terwijl in werkelijkheid 63% van het totale aantal verrichtingen in de KGC's laboratoriumdiagnostiek betreft, 29% verloskundige aspecten van prenatale diagnostiek en 8% erfelijkheidsadviesing in complexe situaties.

Een tweede reden voor aandacht is dat er zowel technisch als wetenschappelijk zulke revolutionaire ontwikkelingen in het erfelijkheidsonderzoek gaande zijn, dat toekomstige toepassingen in vrijwel alle sectoren van de geneeskunde zullen plaatsvinden. De verwachting dat in de nabije toekomst steeds meer specialisten zich zullen bezighouden met erfelijke factoren die een rol spelen bij aandoeningen op hun terrein maakt ook een nadere plaatsbepaling van de klinisch geneticus gewenst.

ORGANISATIE VAN KLINISCH-GENETISCHE CENTRA IN NEDERLAND

Het advies 'Genetic counseling' van de Gezondheidsraad uit 1977¹ bevatte de eerste inventarisatie voor Nederland van het chromosoomonderzoek, de biochemische diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten,

Zie ook het artikel op bl. 2386.

SAMENVATTING

- In Nederland zijn er 7 klinisch-genetische centra. In 1996 werden circa 63.000 personen onderzocht (patiënten en mogelijke dragers van erfelijke aandoeningen).
- In klinisch-genetische centra zijn chromosoomonderzoek, biochemische diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten en DNA-diagnostiek geïntegreerd met de genetische counseling en de prenatale diagnostiek.
- De grenzen tussen de drie verschillende vormen van laboratoriumonderzoek naar aangeboren afwijkingen en erfelijke ziekten vervagen steeds meer.
- Het verloop van het aantal laboratoriumonderzoeken, erfelijkheidsadviezen en prenatale diagnoses gedurende de laatste tien jaar toont dat er geen verband is tussen aantallen verrichtingen en de wijze van financiering.
- Vanwege de zeldzaamheid van de meeste monogene ziekten zal het totale aantal DNA-diagnosen voor deze groep niet sterk meer toenemen. Wanneer echter de genetische factoren bij veelvoorkomende ziekten zoals kanker, hart- en vaatziekten, diabetes, astma, reuma, sommige psychiatrische aandoeningen en Alzheimer-dementie in kaart zijn gebracht, zal de DNA-diagnostiek een grote vlucht nemen en voor een breed gebied in de gezondheidszorg implicaties hebben.

de erfelijkheidsadviesing en de prenatale diagnostiek. De in dit advies gedane aanbevelingen vormden de basis voor de financiering van de verschillende activiteiten ten behoeve van het klinisch-genetisch onderzoek in 1979. De zorgverzekeraars stelden hierbij de eis dat er in Nederland 7 regionale stichtingen voor klinische genetica zouden worden geformeerd, die de geormerkte financiële middelen zouden beheren. Voorts werd overeengekomen dat jaarlijks verslag zou worden gedaan van alle verrichtingen en gevonden afwijkingen en dat er gestreefd zou worden naar een uniforme wijze van geautomatiseerde registratie.

Aanvankelijk werden alleen het pre- en postnatale chromosoomonderzoek onder art. 18 van de Wet Ziekenhuisvoorzieningen gebracht, waarbij behalve de 7 academische centra voor klinische genetica (de activi-

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Klinische Genetica, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.
Prof.dr.H.Galjaard, klinisch geneticus.

teiten in het Academisch Medisch Centrum (AMC) en de Vrije Universiteit (VU) worden gecoördineerd in 1 Amsterdams centrum) ook 2 subcentra in Enschede en Eindhoven vergunning kregen voor postnataal chromosoomonderzoek. In 1994 werden alle activiteiten van de KGC's onder art. 18 gebracht.² Over de wenselijkheid van verlenging van een dergelijke regeling voor de klinische genetica heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in 1996 advies gevraagd aan de Gezondheidsraad; naar verwachting wordt dit advies begin volgend jaar uitgebracht.

De met de zorgverzekeraars overeengekomen organisatie en financiering via 7 stichtingen voor klinische genetica hebben zonder twijfel bijgedragen aan de evenwichtige ontwikkeling en het effectief functioneren van de klinische genetica in ons land. Uit ervaring weet ik dat het klinisch-genetisch onderzoek in Nederland en de organisatie ervan in vele andere landen als voorbeeld wordt beschouwd. De minister van VWS heeft echter desondanks zonder overleg met de KGC's een voorstel naar de Tweede Kamer gestuurd om de huidige stichtingen voor klinische genetica op te heffen en de organisatie en de financiering onder te brengen bij de academische ziekenhuizen. Het Instituut voor Medische Technology Assessment is gevraagd hierover nog dit jaar advies uit te brengen.

ACTIVITEITEN IN DE KLINISCH-GENETISCHE CENTRA

In tabel 1 zijn de activiteiten van de 7 KGC's in 1996 samengevat, aangevuld met gegevens van het aantal verrichtingen en de daarbij gevonden afwijkingen in ons centrum in Rotterdam. Omdat bij de invasieve prenatale diagnostiek zowel afname van vruchtwater of chorionvlokken als laboratoriumonderzoek plaatsvindt, ging het in totaal om ruim 75.000 verrichtingen. Over de indicaties voor de verschillende onderdelen van het klinisch-genetisch onderzoek heeft overleg tussen de KGC's (verenigd in de Vereniging Stichtingen Klinische Genetica met vanuit elk centrum één bestuurslid en daarnaast een adviserend lid vanuit de beroepsvereniging, de Vereniging Klinische Genetica Nederland) en de zorgverzekeraars eind 1995 geleid tot de nota 'Machtigingen en indicaties klinische genetica Nederland', waarin ook de te volgen administratieve procedures zijn vastgelegd. Daarnaast vindt regelmatig overleg plaats tussen de bij de laboratoriumdiagnostiek betrokken cytogenetici, biochemici en moleculair biologen en zijn er voor klinisch genetici en assistent-geneeskundigen in opleiding maandelijkse bijeenkomsten van het Landelijk Overleg Genetic Counseling. Voor de prenatale diagnostiek is er namens de betreffende beroepsverenigingen een werkgroep van vrouwenartsen en klinisch genetici.

Gezien de veelal emotionele discussies die de laatste jaren gevoerd zijn over de toenemende kosten van de gezondheidszorg en de door politici veronderstelde kostenopdriving door tarieven per verrichting, is het interessant dat zulks in ieder geval niet geldt voor de klinische genetica. In de loop der jaren is voor een aantal activiteiten, zoals de erfelijkheidsadviesing, de enzym-

TABEL 1. Activiteiten in de 7 Nederlandse klinisch-genetische centra en de in Rotterdam gevonden afwijkingen (1996)

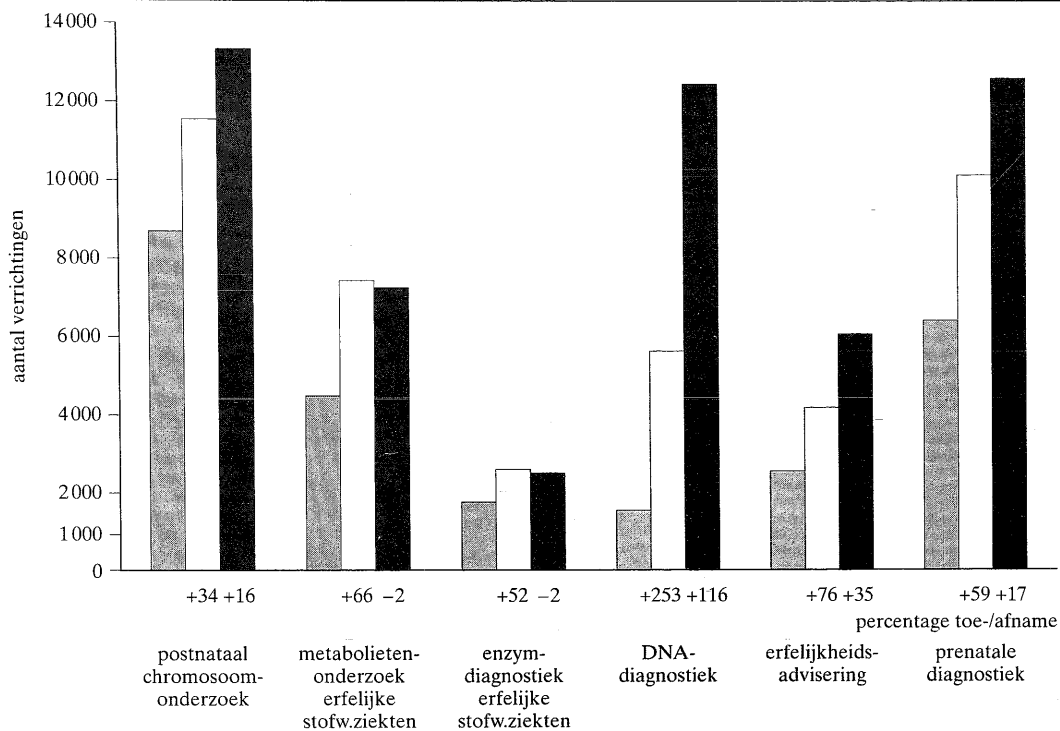
activiteit	aantal onderzochten		
	Nederland*	Rotterdam	
	n	gevonden afwijkingen (in %)	
postnataal chromosoomonderzoek	13 335	2 490	15
biochemische diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten			
metabolieten in bloed/urine	7 025	985	3
enzymen/eiwitten in celmateriaal	2 615	410	14
postnatale DNA-diagnostiek	12 320	2 050	12
invasieve prenatale diagnostiek (70% vruchtwaterpunctie, 30% chorionbiopsie)			
chromosoomanalyse	12 450	2 560	3
biochemische analyse	91	91†	23
DNA-analyse	300	41	29
prenataal ultrageluidsonderzoek bij			
herhalingsrisico aangeboren misvorming	5 310	860	4
vermoeden foetale afwijking elders	3 435	550	42
erfelijkheidsadviesing in complexe situaties	6 315	985	75 (verhoogd risico)
totaal	63 105	11 022	

*Gezamenlijke gegevens van de klinisch-genetische centra in Amsterdam, Groningen, Leiden, Maastricht, Nijmegen, Rotterdam en Utrecht.

†Voor de prenatale biochemische diagnostiek en de daarmee verbonden celbank is Rotterdam landelijk centrum.

diagnostiek en de DNA-diagnostiek, de financiering veranderd van subsidiëring vanuit de Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten (AWBZ) naar tarieven per verrichting en tenslotte budgetfinanciering voor de gehele klinische genetica per januari 1996. Voor het postnataal en postnataal chromosoomonderzoek en het metabolietenonderzoek naar erfelijke stofwisselingsziekten heeft vanaf 1980 een tarief per verrichting gegolden. Zoals in figuur 1 te zien is, bestaat er geen relatie tussen de wijze van financiering en het verloop van het aantal verrichtingen. Slechts de inhoud van de vraagstelling, de technische mogelijkheden (zoals bij DNA-diagnostiek), eventuele risico's voor de patiënt (bijvoorbeeld de wijze van afname van foetaal materiaal) en de acceptatie van nieuwe technieken door patiënten en familieleden (bijvoorbeeld bij erfelijke vormen van kanker) spelen een rol bij het aantal verrichtingen.

Zowel voor het post- en prenataal chromosoomonderzoek als de biochemische diagnostiek van erfelijke stofwisselingsziekten is er sprake van een zekere stabilisering, zij het dat de toename van sommige van deze verrichtingen op weloverwogen indicatie hoger is dan het door politici vastgestelde groeipercentage voor de tota-



FIGUUR 1. Het verloop van de aantallen verrichtingen in klinisch-genetische centra in Nederland in de periode 1988-1996: 1988 (■); 1992 (□); 1996 (■). Het procentuele verschil ten opzichte van het voorgaande cijfer (periode van 4 jaar) staat onder de horizontale as.

le gezondheidszorg. Dit geldt in veel sterkere mate voor de DNA-diagnostiek, waarbij de internationale inspanning om alle menselijke genen in kaart te brengen nieuwe mogelijkheden biedt voor vroege diagnostiek van erfelijke ziekten en drageronderzoek. Het spreekt vanzelf dat nieuwe vormen van moleculaire diagnostiek, vooral bij familiale vormen van kanker, ook een toenemende vraag naar erfelijkheidsadviesing tot gevolg hebben.

Kosten. In een zich zo sterk ontwikkelend vakgebied als de klinische genetica is het onmogelijk op verantwoorde wijze te blijven werken als vooraf een groeipercentage van 1-2 wordt vastgesteld door overheid en zorgverzekeraars, ook voor deelgebieden van het vak. Het huidige jaarbudget voor alle KGC's bedraagt circa 80 miljoen gulden.

Op grond van de totale activiteiten in de KGC's, de daarbij gediagnosticeerde afwijkingen en de gegevens over de herhalingsrisico's en besluitvorming van echtparen kan worden geschat dat jaarlijks de geboorte wordt voorkomen van tenminste 1000-1200 kinderen die anders een ernstig gehandicapt bestaan zouden hebben geleid. In materiële zin betekent dit het vermijden van 1000-1200 miljoen gulden aan kosten voor medische en psychosociale zorg, uitgaande van een gemiddelde levensverwachting van 10 jaar. Dat is 12-15 maal zoveel als het huidige jaarlijkse budget voor de KGC's. Voorts kunnen duizenden paren dankzij het klinisch-genetisch onderzoek geïnformeerde keuzen maken, durven vele paren tot gezinsuitbreiding te besluiten ondanks een genetisch risico en kunnen steeds meer volwassenen tijdig maatregelen nemen om hun eigen gezondheidsperspec-

tieven te verbeteren. Deze materiële en immateriële overwegingen rechtvaardigen een ruimer budget voor de jonge en snel veranderende discipline die de klinische genetica is.

LABORATORIUMDIAGNOSTIEK

Klinisch-genetisch onderzoek omvat hooggespecialiseerde vormen van laboratoriumdiagnostiek, die met de erfelijkheidsadviesing en prenatale diagnostiek geïntegreerd zijn in één organisatorisch verband. Het verwijzingspatroon voor de verschillende typen onderzoek laat zien dat laboratoriumdiagnostiek vrijwel uitsluitend wordt aangevraagd door medisch specialisten (tabel 2). De huisarts is verantwoordelijk voor tweederde van de verwijzingen voor complexe erfelijkheidsadviesing en samen met de verloskundige voor ruim de helft van de verwijzingen voor prenatale diagnostiek.

Wat betreft de verschillende laboratoriummethoden vervagen de laatste jaren grenzen, vooral door de toepassingen van DNA-technieken.

Chromosoomonderzoek. Chromosoomonderzoek op gekweekte lymfocyten of huidfibroblasten is geïndiceerd bij pasgeborenen met multipale congenitale afwijkingen, onbegrepen mentale retardatie, vermoeden van dragerschap van een chromosoomtranslocatie, stoornissen in de geslachtelijke ontwikkeling en bij volwassenen in geval van twee of meer spontane abortussen zonder gynaecologische verklaring.^{3 4} Uit de cijfers van het vóórkomen van chromosoomafwijkingen (1 op 180 à-termegeborenen), het aantal prematuren en doodgeborenen (waarbij het percentage chromosoomafwijkin-

gen 5-7 bedraagt) en de resultaten van het chromosoomonderzoek in de KGC's kan worden afgeleid dat in Nederland het merendeel van de thans bekende chromosoomafwijkingen wordt gediagnosticeerd.

Ook wordt chromosoomonderzoek van beenmergcellen uitgevoerd ten behoeve van de diagnostiek en de prognose bij patiënten met leukemie of andere myeloproliferatieve aandoeningen.⁵ Herhaald chromosoomonderzoek vormt voor de hemato-oncoloog een leidraad voor de behandeling; helaas staan de zorgverzekeraars slechts één keer herhalingsonderzoek toe, hetgeen tegen de belangen van de patiënt ingaat.

Het klassieke chromosoomonderzoek laat slechts de detectie van chromosoomafwijkingen toe in de grootteorde van 0,3-0,5 nm, dat wil zeggen een gebied dat gemiddeld vele tientallen tot meer dan honderd genen bevat. Dankzij de fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH)-techniek kunnen met specifieke DNA-merkers zeer kleine deleties of translocaties zichtbaar worden gemaakt tot op het niveau van één enkel gen (figuur 2).⁶ Met een soortgelijke techniek kunnen ook trisomieën of monosomieën in de kern van niet-delende cellen worden gediagnosticeerd, hetgeen vooral voordeel heeft bij prenataal chromosoomonderzoek wanneer weinig tijd beschikbaar is.

TABEL 2. Verwijzingspatroon voor klinisch-genetisch onderzoek in Rotterdam (1996)*

activiteit	verwijzing (in %) door			KGC's
	huis-arts	verlos-arts	specialist kundige	
postnataal chromosoomonderzoek wegens aangeboren afwijkingen	1†	-	80 (vrouwenarts 41 kinderarts 31 neuroloog 4 androloog/ uroloog 3 internist 1)	18
chemische basisdiagnostiek (metabolietenonderzoek)	-	-	100 (eigen AZR specialisten elders 60)	-
DNA-diagnostiek	1	-	38	61
prenatale diagnostiek	25	30	45 (vrouwenarts)	-
erfelijheidsadviesing in complexe situaties	67‡	-	33 (niet-academisch 17 academisch 16)	-

KGC = klinisch-genetisch centrum; AZR = Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt.

*Gegevens verzameld door dr.F.Los, afd. Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt.

†Daarnaast 1% verwijzingen door instituten voor verstandelijk gehandicapten.

‡In de nota 'Machtigingen en indicaties' zijn de zorgverzekeraars en de KGC's overeengekomen dat voortaan verwijzing via de huisarts plaats dient te vinden en niet direct van specialist naar KGC.

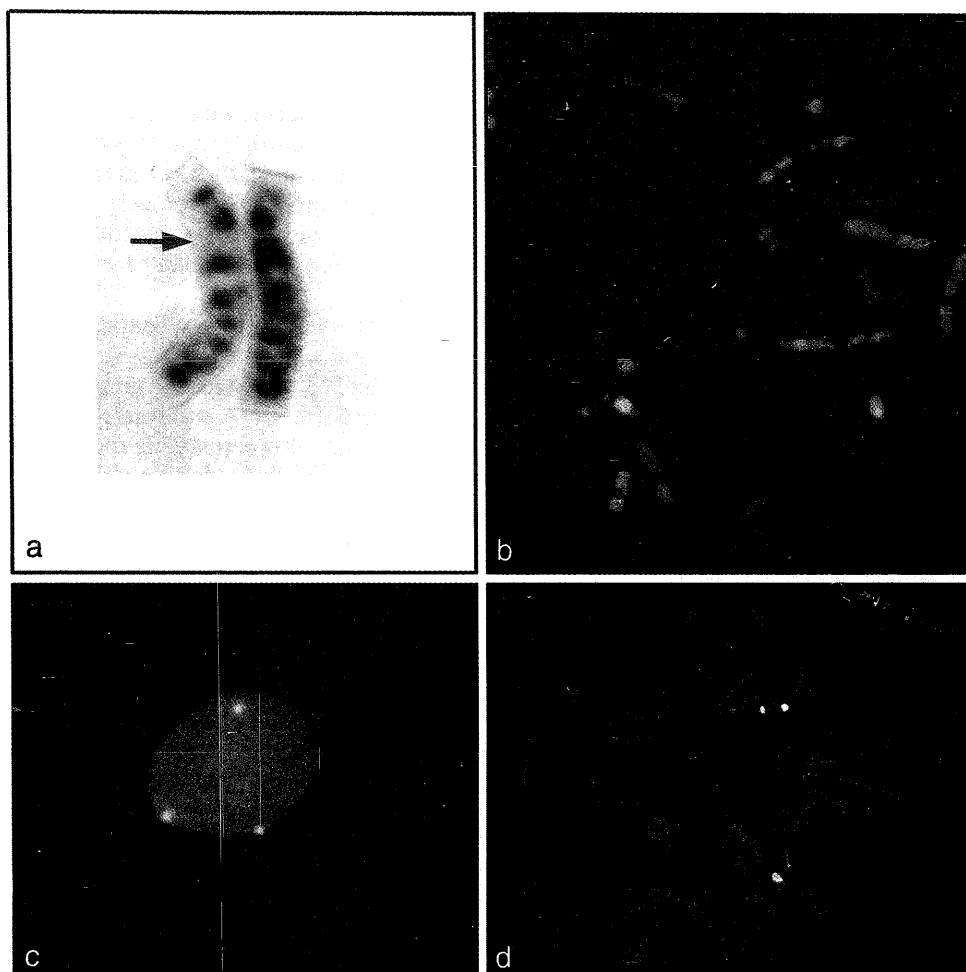
In ons laboratorium wordt op dit ogenblik bij 17% van de chromosoomanalyses aanvullend FISH-onderzoek uitgevoerd. Inmiddels gaan de technische ontwikkelingen door en is sinds kort zogenaamde 'sky-apparaat' op de markt, waarmee via complexe spectrale analyse en met behulp van mengsels van fluorochromen die zich hechten aan DNA-merkers elk chromosoom of gedeelten ervan kunnen worden geïdentificeerd (zie figuur 2).⁷ Met deze 'painting'-methode kan snel en betrouwbaar worden vastgesteld of er sprake is van chromosoomtranslocaties, hetgeen vooral tot steun is bij het beenmergonderzoek van patiënten met myeloproliferatieve aandoeningen.⁸

Geleidelijk vervagen de grenzen tussen chromosoomonderzoek en DNA-analyse en wordt behalve aan genetische afwijkingen steeds meer aandacht besteed aan afwijkingen in het erfelijke materiaal van kankercellen. Bovendien vormen bepaalde chromosoomafwijkingen een goed uitgangspunt voor het opsporen van mutaties in één gen bij nog onbegrepen Mendeliaans overervende ziekten.

Biochemische diagnostiek. De laboratoriumdiagnostiek van monogene ziekten, waaronder erfelijke stofwisselingsziekten, is vanaf het begin van de jaren vijftig via nieuwe methoden van biochemische analyse tot bloei gekomen. Voor meer dan 100 erfelijke stofwisselingsziekten zijn specifieke afwijkingen in metabolieten in bloed en (of) urine aantoonbaar via chromatografische en elektroforetische analyse met massaspectrometrie als belangrijk hulpmiddel bij de diagnostiek van organische acidemieën.^{9,10} Gedurende de periode 1950-1985 werd voor een 400-tal Mendeliaans overervende ziekten (dat is circa 10% van het totaal) het oorzakelijke eiwitdefect opgehelderd.¹⁰ Analyse van (enzym)eiwitactiviteiten in celmateriaal (leukocyten, erythrocyten, gekweekte huidfibroblasten, lever- of spierbiopten) maakt vroege diagnostiek mogelijk, in sommige gevallen drageronderzoek en in situaties waar het betreffende eiwitdefect in vruchtwatercellen of chorionvlokken aantoonbaar is, prenatale diagnostiek.^{10,11} Hierop wordt in het volgende artikel ingegaan.

In ons land beschikken alle KGC's over voorzieningen voor metabolietenonderzoek en de meeste centra verrichten ook (enzym)eiwitanalyse, waarbij er tussen de centra een zekere taakverdeling bestaat. De jaarlijkse ontdekking van circa 500 nieuwe patiënten met een, meestal zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte steekt gunstig af bij resultaten in andere landen, waar meer patiënten ongediagnosticeerd blijven. Het laatste decennium is de (prenatale) biochemische diagnostiek vrijwel gestabiliseerd, al worden er nog steeds 'nieuwe' erfelijke stofwisselingsziekten ontdekt.¹⁰

Vooraf vanwege de aanzienlijke verscheidenheid in klinische expressie van vele erfelijke stofwisselingsziekten verschuift de laatste jaren de aandacht van biochemie naar mutatieanalyse op DNA-niveau. Ook hier vervagen de grenzen. Omgekeerd realiseren de moleculair biologen zich dat bij DNA-defecten die complex zijn of waarbij veel verschillende mutaties kunnen voorkomen, een eiwittest eenvoudiger is: de eiwittest meet immers



FIGUUR 2. (a) Lichtmicroscopisch zichtbare microdeletie van één band van chromosoom 15q in een preparaat van profasechromosomen; (b) in een chromosomenpreparaat waarbij een mengsel van fluorescerende stoffen (fluorochromen) aan DNA-merkers zijn gekoppeld, heeft elk chromosoom een specifieke eigen kleur, waarneembaar met spectrale analyse; (c) interfasecelkern van een vruchtwatercel met trisomie 21 waarbij via fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) specifieke DNA-merkers voor dit chromosoom als drie puntjes zichtbaar zijn; (d) FISH-preparaat van cellen van een zogenaamde 46,XX-jongen waarbij centromeren van beide X-chromosomen en het SRY-gen (de testis-determinerende factor) op één van de X-chromosomen zichtbaar zijn (figuur vervaardigd door dr.J.van Hemel en dr.F.Los, afdeling Klinische Genetica, Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt).

het uiteindelijke (afwijkende) product van de verschillende DNA-afwijkingen. Voorbeelden zijn eiwitdefecten voor de spierdystrofie van Duchenne,¹² en de X-gebonden vorm van zwakzinnigheid,¹³ het fragiele-X-syndroom. Ook voor de bestudering van de pathogenese van menselijke ziekten bij genetisch gemodificeerde proefdieren is kennis van eiwitchemie, het intermediair metabolisme en de embryopathologie onmisbaar.

DNA-diagnostiek. De afgelopen tien jaar zijn voor de bekendste monogene ziekten, waarvan het oorzakelijke eiwitdefect nog niet bekend was, de betreffende genen en veel voorkomende mutaties op DNA-niveau geïdentificeerd. Dit vormt de achtergrond voor de aanzienlijke toename in DNA-diagnostiek in ons land (zie figuur 1). In 1996 werden in de KGC's circa 13.000 diagnostische DNA-bepalingen uitgevoerd voor 110 verschillende erfelijke ziekten. Ook wordt in toenemende mate aandacht besteed aan mutatieanalyse bij patiënten en dra-

gers van erfelijke vormen van kanker zoals borst- en coloncarcinoom. Op dit ogenblik is voor bijna 1500 erfelijke ziekten via koppelingsonderzoek vastgesteld op welke plaats in welk chromosoom het gemuteerde gen globaal moet liggen. Ongeveer 650 genen zijn gekloneerd, waarbij tenminste één van de mutaties samenhangt met een ziekte, inclusief carcinomen.¹⁴ Door de internationale inspanning voor het 'Human genome project' zullen in de komende jaren de genmutaties voor alle thans bekende Mendeliaans overervende ziekten (ruim 4000) worden geïdentificeerd. Vanwege de zeldzaamheid van de meeste van deze ziekten zal het totale aantal DNA-diagnosen voor deze categorie echter niet spectaculair toenemen.

Genetische factoren bij veelvoorkomende ziekten. De DNA-diagnostiek zal een grote vlucht nemen wanneer de genetische factoren bij veelvoorkomende ziekten zoals kanker, hart- en vaatziekten, diabetes, astma, reu-

matoïde artritis, sommige psychiatrische aandoeningen en Alzheimer-dementie in kaart zijn gebracht. Daarbij gaat het niet langer om een directe relatie tussen genmutatie en het optreden van ziekteverschijnselen, maar om een verhoogd risico. Gezien de snelle ontwikkelingen op dit terrein zullen in de (nabije) toekomst steeds meer klinische en paraklinische disciplines zich bezighouden met DNA-analyse. Nu is het aantal DNA-analysen buiten de KGC's nog gering, maar dat zal spoedig veranderen. Belangrijk bij de planning voor de toekomst is dat ook in ons land voldoende wordt geïnvesteerd in nieuwe 'chip-DNA-technieken', waardoor mutatieanalyse op grotere schaal mogelijk wordt.^{15 16} Daarnaast is het van minstens even grote betekenis dat men zich vóór de invoering van nieuwe DNA-tests afvraagt welke consequenties de uitslag kan hebben voor de (toekomstige?) patiënt en diens familieleden. Bij deze afwegingen kan gebruikgemaakt worden van de door klinisch genetici opgedane ervaring binnen de KGC's, vooral op het terrein van de erfelijkheidsadviesing en het psychologisch vervolgonderzoek erna.

ABSTRACT

Clinical genetics in the Netherlands. I. Organization, activities and laboratory diagnostics

- There are seven centres for clinical genetics in the Netherlands. In 1996, some 63,000 persons (patients and possible carriers of hereditary diseases) were tested.
- In centres for clinical genetics chromosomal studies, biochemical diagnostics of hereditary metabolic diseases and DNA diagnostics are integrated with genetic counseling and prenatal diagnosis.
- The borders between the three different forms of laboratory testing for congenital anomalies and hereditary diseases gradually diminish.
- The variations of the numbers of laboratory examinations, genetic advices and prenatal diagnoses over the last ten years show that there is no correlation between these activities and the method of funding.
- Owing to the low prevalence of the diseases involved, the total number of DNA diagnoses for monogenic diseases will not increase significantly. However, once genetic risk factors of diseases such as cancer, cardiovascular diseases, diabetes, asthma, rheumatism, some psychiatric disorders and Alzheimer dementia will have been mapped, DNA diagnostics will greatly expand and will have implications in a broad area of medicine.

LITERATUUR

- 1 Gezondheidsraad. Advies genetic counseling. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1977.
- 2 Regeling klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing. Staatscourant 1994 nr 68.
- 3 Borgoankar DS. Chromosomal variation in man; a catalogue of chromosomal variants anomalies. 7th ed. New York: Wiley-Liss, 1994.
- 4 McKinlay Gardner RJ, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford Monographs on medical genetics. Nr 29. Oxford: Oxford University Press, 1996.
- 5 Heim S, Mitelman F, editors. Chromosomal and molecular genetic aberrations in tumor cells. 2nd ed. New York: Wiley-Liss, 1995.
- 6 Mark HF, Jenkins R, Miller WA. Current applications of molecular cytogenetic technologies. Ann Clin Lab Sci 1997;27:47-56.
- 7 Schröck E, Du Manoir S, Veldman T, Schoell B, Wienberg J, Ferguson-Smith MA, et al. Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. Science 1996;273:494-7.

- 8 Veldman T, Vignon C, Schröck E, Rowley JD, Ried T. Hidden chromosomal abnormalities in haematological malignancies detected by multicolour spectral karyotyping. Nat Genet 1997;15:406-10.
- 9 Blau N, Duran M, Blaskovics ME, editors. Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases. Londen/New York: Chapman & Hall, 1996.
- 10 Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995.
- 11 Kleijer WJ. Prenatal diagnosis. In: Fernandez J, Saudubray JM, Tada K, editors. Inborn metabolic diseases. Berlijn/New York: Springer, 1990:683-95.
- 12 Evans MI, Greb A, Kunkel LM, Sacks AJ, Johnson MP, Boehm C, et al. In utero fetal muscle biopsy for the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. Am J Obstet Gynecol 1991;165:728-32.
- 13 Willemsen R, Mohkamsing S, Vries B de, Devys D, Ouweland A van den, Mandel JL, et al. Rapid antibody test for fragile X syndrome. Lancet 1995;345:1147-8.
- 14 McKusick VA. Mendelian inheritance in man. 11th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1995. Update via Internet (<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>), juli 1997.
- 15 To affinity . . . and beyond. Nat Genet 1996;14:367-70.
- 16 Gershon D. DNA diagnostic tools for the 21st century. Nat Med 1996;1:102-3.

Aanvaard op 23 oktober 1997

Bladvulling

Levensverzekeringen

Nu en dan wordt door heeren medici de vraag tot ons gericht, waarom de Levensverzekering-Maatschappijen er toch zoo op gesteld zijn, verklaringen omtrent de oorzaak van overlijden te ontvangen van wege den medicus, die een verzekering in zijn laatste ongesteldheid heeft bijgestaan, en dus geacht kan worden van die oorzaak het best op de hoogte te zijn. Vergunt ons, in uw geacht *Tijdschrift* eenig antwoord op deze vraag te geven.

In de eerste plaats vormen deze verklaringen het materiaal, waaruit wij onze statistiek van de oorzaken der sterfte moeten opmaken. [. . .]

In de tweede plaats is de opgave van de sterfte-oorzaak noodig om ons een overzicht te geven van de bedriegerijen, waaraan wij van de zijde van het publiek blootstaan. Wij verlangen, dat zij, die een verzekering sluiten, uit te betalen bij overlijden, gezond zullen zijn; een groot deel van het publiek daarentegen verlangt, dat wij het eerst dan verzekeren zullen, als het zijn gezondheid verloren heeft. Die strijd van belangen geeft aanleiding tot pogingen van de minder gezonden, om verzekeringen te sluiten, terwijl de volkomen gezonden tot uitstel geneigd zijn. De medici zijn dikwijls zelven de dupes van zulke pogingen en, ofschoon geen goede Maatschappij de uitbetaling zal weigeren, als de post eenmaal is afgesloten, zoo is het toch zeer wenschelijk, dat het bedrog ontdekt wordt. En daartoe is de opgave van de sterfte-oorzaak het eenige middel. Wanneer bijv. Dr. A. verklaart, dat iemand aan een nierziekte gestorven is, waarvoor hij hem sedert een halfjaar behandelde, en wanneer hij drie maanden geleden onderzocht en gezond bevonden werd door Dr. B., voor wien hij zijn lijden verzweeg, dan weten wij, dat we bedrogen zijn, en dan is het zaak, te onderzoeken, of de agent, die den post heeft afgesloten, met het bestaan en den aard dier ongesteldheid al dan niet bekend was. Men denke niet, dat zulke gevallen een zeldzaamheid zijn; ze komen zeer dikwijls voor en dat wel bij menschen, van wie men zoo iets in het geheel niet verwachten zou.

(Ingezonden. Ned Tijdschr Geneeskd 1897;41I:1090-1.)