

VAN VREES NAAR HOOP; erfelijke neurodegeneratieve ziekten opnieuw bezien

Rede uitgesproken door

A. Tibben

bij de openlijke aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar aan de Faculteit der Geneeskunde
vanwege de Stichting De Open Ankh om werkzaam te zijn
op het gebied van de erfelijke neurodegeneratieve ziekten,
in bijzonder de ziekte van Huntington,
aan de Universiteit Leiden op vrijdag 7 januari 2000.

Voor Daniël

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van het Bestuur van de Stichting De Open Ankh, van de Hoogeland Zorggroep, en van het Prinses Beatrix Fonds, leden van het curatorium van deze bijzondere leerstoel, zeer gewaardeerde toehoorders:

Een nieuwe eeuw en een nieuw millennium zijn begonnen en de geschiedenis heeft ons geleerd dat zo'n overgang gepaard gaat met allerlei emoties. De aanloop naar dit tijdperk stond in het teken van de computer, een door ons zelf geschapen werkelijkheid die onze intrede in de nieuwe eeuw dreigde te verstoren. Een verscheidenheid aan heils- en onheils verwachtingen werd ons voorgehouden, ook op het gebied van de gezondheidszorg, meer specifiek de geneeskunde en - nog meer toegepast - de genetica. Sommigen vrezen de opkomst van een verlicht genetisch despotisme, anderen zien uit naar de completering van het genetisch periodiek systeem waarmee de geneeskunde een grote sprong voorwaarts kan maken. Tot nu toe is het niet anders dan een week geleden*, het leven en werk gaan gewoon door, zo ook het houden van deze inaugurele rede.

De Huntingtonleerstoel

De leerstoel die ik mag bezetten wordt wel de Huntingtonleerstoel genoemd. De leeropdracht luidt: het doen van onderzoek op het gebied van erfelijke neurodegeneratieve ziekten, in bijzonder de ziekte van Huntington. Naast Huntington zijn bijvoorbeeld erfelijke vormen van de ziekte van Alzheimer en frontaalkwab-dementie, de musculaire dystrofie, de spinocerebellaire ataxieën, en erfelijke hersenbloedingen in de onderzoekslijn betrokken. Het gaat om ziekten die op dit moment niet of nauwelijks te behandelen zijn, en die vanwege de erfelijkheid ook nog eens complete families over meerdere generaties treffen. De resultaten van het onderzoek moeten leiden tot verbetering van de zorg voor patiënten en hun directe omgeving. Ik heb mijn rede de titel meegegeven: *Van vrees naar hoop; erfelijk neurodegeneratieve aandoeningen opnieuw bezien.*

Nu is er in de afgelopen eeuw veel onderzoek gedaan op het gebied van de erfelijke neurologische ziekten, van neuropathologie tot moleculaire genetica. Psychologisch wetenschappelijk onderzoek is slechts in zeer beperkte mate te vinden, en wat er is, is vooral gedaan naar de gevolgen van voorspellende genetische diagnostiek. Psychologisch onderzoek beperkte zich voorheen vooral tot enkele casuïstische mededelingen die - hoe interessant ook - ons weinig leren over de dynamiek van de erfelijke belasting en de angst en onzekerheid die daarmee gepaard gaan.

U zult zich afvragen: waarom zo'n bijzondere leerstoel voor zo'n bijzondere ziekte, een ziekte waaraan in Nederland slechts ongeveer 1200 patiënten lijden? Slechts één op de vijf huisartsen zal in zijn praktijk ooit eens zo'n patiënt tegenkomen¹. Welnu, in de afgelopen vijftien jaar is de ziekte van Huntington door de introductie

* Omdat deze rede vóór de eeuwwisseling werd gedrukt kan de uitgesproken tekst afwijken van de gedrukte tekst.

van de voorspellende test een paradigma gebleken, niet alleen voor neurologische aandoeningen maar bij voorbeeld ook voor de oncogenetische ziekten. Juist dit paradigmatisch motief was één van de redenen een bijzondere leerstoel in te stellen met de ziekte van Huntington als speciaal aandachtsgebied. Voorts is de ziekte van Huntington al meer dan een eeuw een typisch 'Leidse' ziekte. Immers, in 1890 verscheen reeds het eerste proefschrift over de ziekte van de arts Beukers² en er zijn sindsdien vele gevolgd. Ik zal het vandaag vooral hebben over de ziekte van Huntington omdat het meeste wat er aan die aandoening te leren valt ook voor de andere betrokken ziekten geldt.

De ziekte van Huntington

De ziekte van Huntington is een ernstige aandoening van het zenuwstelsel die leidt tot bewegingsstoornissen, persoonlijkheidsveranderingen en dementering³. De helft van de patiënten krijgt de ziekte vóór het 40ste levensjaar⁴. De gemiddelde ziekteduur is 16 jaar, en de meeste patiënten overlijden onvermijdelijk in een verpleeginstelling. De ziekte wordt veroorzaakt door een fout in één erfelijke eigenschap, die betrokken is bij de werking van bepaalde delen van het zenuwstelsel. De ziekte erft autosomaal dominant over hetgeen betekent dat kinderen van een patiënt 50% kans hebben de ziekte eveneens te krijgen op een onbepaald moment in de toekomst. Er zijn in Nederland naar schatting 1200 patiënten en 5000 risicodragers. De ziekte is niet te genezen maar het lijden valt soms te verzachten met medicatie. De gevolgen van de ziekte kunnen enigszins opvangen worden door aanpassingen onder meer op het gebied van voeding, fysiotherapie, ergotherapie en logopedie.

De lokalisatie van het Huntington-gen in 1983 op chromosoom 4⁵ gaf nieuwe hoop op een oplossing van het Huntington-probleem. Er ontstond een heilsverwachting die echter snel teniet werd gedaan. Toen in 1993 het gen werd gevonden⁶ kreeg de hoop een nieuwe impuls maar nu, 7 jaar later, kunnen we patiënten nog steeds niets bieden aan genezing of aan toekomstperspectief.

Op het vorig jaar in Nederland gehouden internationale Huntington-congres - waar wetenschappers en patiënten-organisaties elkaar ontmoetten - werd onderzoek gepresenteerd met verschillende diermodellen waaronder de fruitvlieg, de rondworm, en de muis⁷. Indrukwekkende resultaten worden geboekt waardoor de hoop van vele Huntington-families weer wordt versterkt dat binnen afzienbare tijd de ziekte afdoende kan worden bestreden. Maar patiënten en hun families zullen het nog steeds met hoop moeten doen. Hoop op een betere toekomst, op het vermogen om met de ziekte te kunnen omgaan. Hoop op een beter levensperspectief. De Amerikaanse schrijver Scott Fitzgerald sprak van het dilemma: "the need for illusion and the tragedy that springs from it's inevitable breakdown"⁸. Nu kunnen mensen de illusie van gezondheid lang handhaven⁹, maar wat de ziekte van Huntington betreft komt er eigenlijk altijd wel een moment dat de illusie - of zo u wilt ontkenning - niet meer te handhaven is. Een belangrijk dilemma in de klinische praktijk is steeds weer in hoeverre wij de hoop mogen induceren of moeten ontnemen. Een problematisch aspect van de

hoop is de naïviteit; het probleem met de realiteit is de verstrekkende dramatiek. Ik zie het als mijn opdracht datgene te doen wat erfelijk neurodegeneratieve ziekten voor alle betrokkenen beter te verdragen maakt, ook buiten de illusie om. De psychologie kan daaraan bijdragen door kennis en inzicht te verkrijgen in de dynamiek van de ziekten.

Voorspellend DNA-onderzoek

George Huntington beschreef in 1872 zeer beeldend wat de ziekte inhoudt en hoe de erfelijke overdracht plaatsvindt, maar ook onder welke condities een kind aan de ziekte ontsnapt lijkt te zijn¹⁰. Veel risicodragers voelen zich volstrekt machteloos onder de dreiging overweldigd te worden door een natuurlijk en onvermijdelijk gegeven. Sinds eind jaren tachtig kan met behulp van DNA-onderzoek heel nauwkeurig worden voorspeld of risicodragers ziek zullen worden - of niet. Er kan een eind worden gemaakt aan een vaak jarenlang bestaande ondraaglijke onzekerheid. De uitslag kan van invloed zijn op de keuze van opleiding of werk. Mensen kunnen besluiten geen kinderen te krijgen vanwege een toekomstige ziekte. Echtparen kunnen besluiten prenatale diagnostiek te ondergaan tijdens een zwangerschap. Het klinkt wellicht onbegrijpelijk maar zelfs de zekerheid de aandoening te krijgen is soms beter te verdragen dan de onzekerheid misschien ziek te worden. Om dit ten diepste te kunnen begrijpen is veel klinische ervaring, inzicht en onderzoek bij deze groep nodig. Omdat de meesten van u die klinische ervaring niet hebben geef ik het volgende voorbeeld waaruit blijkt hoe belangrijk het is om te anticiperen op een toekomstige ziekte.

Een jongeman van 19 jaar wiens moeder aan de ziekte van Huntington leed stond voor de keus na zijn VWO-examen of conservatorium klassiek gitaar te doen of kunstgeschiedenis te studeren. Als Huntingtonpatiënt zou hij al spoedig de gitaar niet meer professioneel naar behoren kunnen bespelen. Hij koos op basis van de - ongunstige - testuitslag derhalve voor kunstgeschiedenis.

Sommige risicodragers moeten inderdaad een balans vinden tussen enerzijds de persoonlijke ontplooiing en anderzijds rekening houden met de beperkingen van de toekomstige aandoening. Nu kan het zijn dat deze casus u niet overtuigt van de waarde van voorspellende diagnostiek. Maar wat als er een maatschappelijk belang wordt toegevoegd zoals in het volgende geval?

Een jongvolwassen man van 25 is politieagent. Zijn vader leed aan de erfelijke vorm van frontaalkwab-dementie, ofwel de ziekte van Pick. Belangrijke kenmerken van de ziekte zijn gedragsstoornissen, volstrekt gemis aan ziektebesef en -inzicht, en een gestoorde oordeelsvorming. Hij besluit na een ongunstige uitslag een carrière in de administratieve dienst te volgen omdat hij zich heel goed bewust is dat, zodra de ziekte manifest wordt, hij een groot blauw gevaar – het zijn zijn woorden - zal kunnen worden op straat.

De keuze voor predictief onderzoek van deze beide jongemannen toont een gedurfd realiteitsbesef en het nemen van verantwoordelijkheid. We moeten dit niet zien als heroïek, maar als de enige, onvermijdelijke wijze waarop deze mannen met hun leven verder kunnen. Deze cases rechtvaardigen voorspellend onderzoek voor zogenaamde onbehandelbare ziekten. Het is overigens merkwaardig dat onbehandelbaarheid in het algemene debat steeds weer wordt gezien vanuit een traditioneel medisch, dat wil zeggen somatisch perspectief. Ik denk dat bij voorspellend onderzoek voor neurodegeneratieve ziekten in zekere zin kan worden gesproken van psychische behandelbaarheid. Het lijkt me dat dit perspectief voor de groep mensen die het betreft ook wat hoopgevender is.

Overigens vraagt tot op vandaag niet meer dan 1 op de tien zo'n onderzoek¹¹. Voor andere neurodegeneratieve aandoeningen als de erfelijke vormen van de ziekte van Alzheimer en de frontaalkwab-dementie ligt de vraag nog lager¹²⁻¹⁴. En dat is op zich wel interessant als we bedenken dat voorafgaand aan de voorspellende test verschillende studies hadden aangetoond dat tussen de 50 en 80% van de risicodragers zo'n test zouden willen ondergaan¹⁵⁻¹⁷. Er is dus grote terughoudendheid.

Reacties van gendragers

Enkele onderzoeksgroepen - wereldwijd - hebben langjarig vervolgonderzoek gedaan naar de effecten van voorspellende diagnostiek¹⁷⁻²³. Het blijkt dat bewezen dragers van het Huntington-gen na een aanvankelijke schok de uitslag redelijk goed verdragen, en de draad van het leven snel weer opnemen^{11,24}. Confrontatie met de uitslag of de ziekte wordt - voor zover mogelijk - vermeden. Er was zelfs bij sommigen sprake van opluchting en berusting. De hulpverlening was ook opgelucht en een redactioneel commentaar in de Lancet verzuchtte dat de test voor Huntington een goede zaak is gebleken²⁵. Dat vraagt toch om enig commentaar²⁶.

Hoewel voorbereiding op de toekomst een belangrijk motief van de test kan zijn, zien we dat gendragers slechts in geringe mate anticiperen op het toekomstig perspectief. Het is zelfs zo dat veel bewezen gendragers zich toch anders gedragen dan voorafgaand aan de testuitslag was voorzien. Een belangrijke waarneming is dat sommige gendragers besluiten tot het krijgen van kinderen, ook al hadden zij voor de test de idee bij een ongunstige uitkomst van kinderen af te zien¹¹. Deze bevinding roept nogal eens de morele verontwaardiging op, terwijl de verstrekkende verschuiving in gevoelens en gedrag gezien moeten worden als een psychologische reactie op een ernstige bedreiging van de psychische en lichamelijke integriteit. De vraag is of wij hen iets anders te bieden hebben. Ik heb het niet meteen voor handen, maar de vraag stelt is hem proberen te beantwoorden.

De kwaliteit van het huidige leven staat voor gendragers en hun gezinnen voorop. Uit onderzoek en klinische ervaring weten wij hoezeer gendragers erop kunnen hopen dat er tijdens hun leven nog een genezing mogelijk zal worden, of dat door gezond te leven de ziekte kan worden afgewend, of dat een positieve instelling het begin van de ziekte op zijn minst doet uitstellen²⁷. Veel van deze hoop zal illusoir blij-

ken, maar ik betoogde eerder dat dat geen reden is hen deze hoop te ontnemen. Realiteitsbesef en illusie hebben beiden hun prijs. Immers, het volle besef ten onder te gaan aan een ontluisterende aandoening kan te ondraaglijk zijn om mee te leven en kan het dagelijks leven grondig verstoren. Illusie kan een adequate voorbereiding op moeilijker tijden in de weg staan.

Huwelijksrelaties

Een vergaande ontkenning kan de patiënt in een isolement brengen wanneer de partner zich wel goed realiseert wat hem of haar in de toekomst te wachten staat²⁸⁻³⁰. Veel partners hebben daarover indringende gedachten en gevoelens en zij hebben het juist nodig te anticiperen; dat geeft nog enig gevoel van controle. Dit brengt ons bij het dilemma van de – voor huwelijkspartners - ondeelbare beleving.

Een voorbeeld: een risicodraagster leed al jaren aan de onzekerheid ziek te worden. In overleg met haar behandelend psychiater deed zij de test en zij kreeg een ongunstige uitslag. Zij herstelde zich van de aanvankelijke schok en wist zich goed aan te passen door in zekere zin haar, door de ziekte bepaald, levensperspectief buiten het bewustzijn te houden. Zij nam een baantje en verzorgde haar uiterlijk meer dan voorheen. De toekomstige ziekte leek haar niet te deren, hetgeen haar echtgenoot niet begreep die depressief reageerde op het toekomstperspectief van het gezin. Enige tijd later kon de echtgenoot echter gebruik maken van een tijdelijke sociale voorziening en liet met het oog op de geïnvalideerde toekomst van zijn vrouw een traplift en verhoogde toiletten installeren. Hij was hier trots op. De dagelijkse confrontatie met de toekomst maakte zijn vrouw depressief. Zij gaf het op, kwam in de ziektewet en begon zichzelf te verwaarlozen. De echtgenoot is tot op de dag van vandaag zeer toegewijd.

Was het vroeger zo dat veel huwelijkspartners niets wisten over de dreiging die hen boven het hoofd hing, tegenwoordig is er meer kennis over de ziekte, over het beloop en over de risico's voor het nageslacht. Adolescenten en jong volwassenen, komend uit een gezin met een erfelijke neuropsychiatrische ziekte realiseren zich dat zij risicodragers zijn en dat zij op zeker moment aan een potentiële levenspartner de omineuze boodschap moeten meedelen. Dat wordt gevoeld als een ongelijke start in een relatie. Als dan de relatie beklijft, en er wordt een gezin gevormd, dan vraagt dat van de partners enerzijds een zo gewoon mogelijk leven te leiden, en anderzijds zich toch enigszins te prepareren op een toekomst waarin de ziekte onvermijdelijk een rol zal gaan spelen. Dit dilemma is een belangrijk thema in ons onderzoek, zowel bij de ziekte van Huntington als bij ondermeer de myotone dystrofie en frontaalkwabdementie. Ik wil daar iets over zeggen omdat ziekte-specifieke factoren toch ook een rol spelen.

Myotone dystrofie en frontaalkwab dementie

Myotone dystrofie is een ziekte die gekenmerkt wordt door spierzwakte die het gelaat, de keel-, de tong- en kauwspieren en, in eerste instantie, de distale spieren van de extremiteiten treft³¹. De aandoening wordt veroorzaakt door een mutatie op chromosoom 19. Slaperigheid en initiatiefverlies zijn algemene verschijnselen van de aandoening^{32,33}. De intelligentie blijft veelal intact. Veel huwelijksproblemen lijken te ontstaan door het toenemend tempoverschil, door een verdwijnen van de psychomotorische musculatuur en de verstoorde communicatie tussen de echtelieden. Maar hoe nu precies zo'n relatie zich over de tijd ontwikkelt is niet bekend. Meer kennis kan bewezen gendragers en hun partners helpen zich op een adequate wijze aan te passen aan de toekomstige ziekteverschijnselen. Samen met collega Wintzen zal ik dit nader onderzoeken.

De frontaalkwab-dementie, een aandoening veroorzaakt door een mutatie op chromosoom 17^{34,35}, wordt gekenmerkt door toenemende gedragsveranderingen op middenvolwassen leeftijd, onverschilligheid en sociale vergroving^{36,37}. Er is volstrekte afwezigheid van ziektebesef of -inzicht. De partner en kinderen merken vaak wel dat vader of moeder anders wordt in gedrag, maar je kunt moeilijk van hen verwachten dat zij de veranderingen in eerste instantie toeschrijven aan de ziekte. Dat is ongeveer hetzelfde als je geliefde voorgoed opgeven of afschrijven. Langzaam echter sluipen de ziekteverschijnselen binnen. Niet zelden worden de gedrags- en relatieproblemen psychologisch geduid en worden echtparen voor relatietherapie naar de RIAGG gestuurd. Het kan soms jaren duren voordat de juiste diagnose wordt gesteld. Vroegdiagnostiek met behulp van DNA-onderzoek kan helpen voorkomen dat frustrerende, tot niets leidende behandelingen worden ingezet. In samenwerking met de Rotterdamse afdeling Neurologie wordt door de psychologe van Mourik ondermeer de belasting van deze ziekte op de huwelijksrelatie in kaart gebracht.

Catastrofale reacties

Voorafgaand aan de introductie van de voorspellende test voor de ziekte van Huntington was er gerede zorg dat met name de bewezen gendragers dramatisch zouden kunnen reageren¹⁵⁻¹⁷. Uit studies naar de opvattingen van risicodragers bleek dat tussen de 11 en 33% zelfdoding overwoog in de toekomst. Daar schrokken we aanvankelijk nogal van. Nu weten we beter. Een wereldwijd onderzoek - gecoördineerd door de Vancouver-groep - liet zien dat bij slechts 44 van de 4.527 geteste personen sprake was van suicide, suïcidepoging of psychiatrische opname³⁸. Dat is minder dan 1% en niet afwijkend van het voorkomen in de algehele bevolking. De belangrijkste voorspellers voor deze reacties waren een recente psychiatrische voorgeschiedenis of werkeloosheid. Omdat de Huntington-populatie een suïcide-risico heeft dat 10 maal hoger is dan in de gemiddelde bevolking³⁹, zijn de bevindingen een ondersteuning voor de hypothese dat de groep geteste personen een selecte, ik-sterke groep is. Toch speelt de gedachte aan suicide ook in deze groep een belangrijke rol.

Het verlichtend toekomstperspectief

Eén van de belangrijkste aspecten van voorspellende diagnostiek is de wens enige controle op het verdere leven te krijgen. Een ongunstige uitslag doet bewezen gendragers beseffen wat hun perspectief op langere termijn is. Bij dat besef hoort een fantasie over de laatste fase van de aandoening en deze fantasie is niet rooskleurig. Deze is ook sterk afhankelijk van de ervaringen met zieke familieleden, zoals de psycholoog Dudok de Wit dat in haar onderzoek naar effecten van voorspellende diagnostiek voor neuro- en oncogenetische aandoeningen heeft aangetoond⁴⁰. Voorspellend onderzoek stelt ons hier voor een probleem. Want de geneeskunde biedt enerzijds toenemende controle over de toekomst maar laat het afweten wanneer aan het eind de hulp wordt ingeroepen het leven actief te beëindigen. Voor veel gendragers zou het vooruitzicht van hulp bij zelfdoding geruststellend zijn. Dit verlichtend toekomstperspectief – de term leen ik van collega Niermeijer – is te begrijpen als het anticiperen op een ontluisterende toekomst. Het enige lichtpunt in die toekomst is de wetenschap dat je iets over het eigen leven te zeggen hebt, dat je jezelf een onmenselijk lijden kan besparen. We zouden de anticipatoire doodswens de troostende *suicide* (*comforting suicide*) kunnen noemen, wat anders is dan de wanhoops-*suicide* (*despairing suicide*). Zelfdoding en het vragen van hulp daarbij is een invoelbare optie voor diegenen die langjarige ervaring hebben met patiënten en risicodragers.

Bewezen gendragers vragen ons dat, en wij bespreken zo'n vraag uiterst serieus. Maar wij wijzen ook op de grote terughoudendheid in de gezondheidszorg, ook al is er inmiddels enige gedocumenteerde ervaring. Het kan dus wel, maar het vraagt emotioneel en moreel veel van alle betrokkenen. De patiënt en zijn naasten moeten zich goed kunnen voorbereiden. Achteraf moeten de naasten met een gerust gevoel terug kunnen kijken op het genomen besluit dat op dat moment passend was. Hulpverleners die er bij betrokken worden moeten van meet af in principe volmondig bereid zijn mee te werken en in staat zijn eigen motieven en gevoelens kritisch te beschouwen. Bij de geringste onzekerheid over de eigen bereidheid tot medewerking dient de hulpverlener bij de patiënt weg te blijven. Overigens tekent zich hier direct het spanningsveld tussen de klinische praktijk in de spreekkamer en de politieke gevoeligheid van de genetica. Een goede dokter kan nu eenmaal geen politieke opportunist zijn. Een goede dokter is niet opgeleid tot barricadevechter en heeft niet per definitie het uithoudingsvermogen dat nodig is om een jarenlang juridische strijd emotioneel te kunnen volhouden ter opbouw van jurisprudentie. Ik zal mij er voor inzetten dit thema te verlossen van de sfeer van morele verontwaardiging, angst en maatschappelijk isolement.

Een Neurogenetische Polikliniek

Geachte toehoorders, soms melden zich voor voorspellend onderzoek personen die voor de ervaren klinisch geneticus of psycholoog duidelijk symptomatisch zijn. In dat geval is er in feite geen sprake meer van voorspellende maar van bevestigende dia-

gnostiek. Toch is het niet aan de klinisch geneticus of psycholoog – hoe ervaren ook – om de diagnose op voorhand te stellen en mee te delen. In geval de persoon kenmerkende klachten presenteert kan verwijzing naar de neuroloog plaatsvinden. Maar wat te doen als de symptomen ontkend worden? Ik merk hierbij op dat zelfs vergezelden partners kenmerkende ziekteverschijnselen verbijsterend vergaand kunnen ontkenen. Collega Roos en ik zijn over het fenomeen ontkenning regelmatig in debat gegaan. De neuroloog is van mening dat deskundige diagnostiek de beste vooruitzichten voor behandeling en begeleiding garandeert. De psycholoog vindt dat het mechanisme van de ontkenning als afweer tegen te grote dreiging prioriteit verdient. De moleculair geneticus vindt DNA-diagnostiek nogal kostbaar en tijdrovend indien de uitkomst bij voorbaat vast staat. Ik pleit daarom voor een neurogenetische polikliniek, een voorziening waar de neuroloog, de klinisch geneticus en de psycholoog samen beschikbaar zijn voor een patiënt en zijn familie. Op het terrein van de onco-genetica zijn dergelijke vanzelfsprekende voorzieningen reeds voorhanden. Overigens meen ik ook dat er korte lijnen moeten zijn met de gezondheidszorgvoorzieningen in de eerste en tweede lijn. Deskundigheid op het terrein van de neuropsychiatrische genetica kan worden bevorderd bij huisartsen en GGZ-medewerkers. Ik ben er dan niet voor dat iedereen wordt bijgeschoold maar dat er binnen die groepen enkele personen worden opgeleid opdat zij consulteerbaar zijn voor de eigen beroepsgroep of specifieke voorziening. Een dergelijk experiment wordt ontwikkeld in De Grote Rivieren in Dordrecht. Dit zou zeer goed kunnen in de Leidse regio, zeker nu de diverse echelons van de GGZ op het terrein van het LUMC gehuisvest zijn en op andere terreinen nauw samenwerken. Het idee sluit aan bij de gedachten van het natraject voorspellende DNA-diagnostiek zoals verwoord in het rapport DNA-diagnostiek van de gelijknamige Gezondheidsraadcommissie⁴¹, en de vorig jaar verschenen Beleidsnotitie Geestelijke Gezondheidszorg van de minister van VWS⁴².

Reacties van niet-gendragers

Dames en heren, tot nu toe heb ik het gehad over diegenen die drager van de erfelijke eigenschap bleken of reeds aangedaan zijn. Echter, ieder die mijn werk kent kent ook de opzienbarende reacties van bewezen *niet-gendragers*. Het mag gezegd worden dat de Leids-Rotterdamse onderzoeksgroep de eerste was die deze op het eerste gezicht onbegrijpelijke ervaringen heeft gepubliceerd, en inzichtelijk en begrijpelijk heeft gemaakt⁴³. Een goede uitslag leverde slechts een kort gevoel van opluchting, spoedig gevolgd door gevoelens van somberheid, teleurstelling en verwarring, vooral bij diegenen die zich reeds jarenlang hadden voorbereid op een toekomst als Huntingtonpatiënt^{43,44}. Weliswaar bevrijd van de last bleek het toch moeilijk een levensperspectief te ontwikkelen dat past bij een goede uitslag.

Eén van de belangrijke aspecten in de hulpverlening aan deze niet-gendragers is het verkrijgen en behouden van de opluchting en bijpassend gedragsrepertoire. Reacties van overlevingsschuld mogen dan weliswaar te begrijpen zijn, zij zijn niet adequaat. Er zijn zelfs hulpverleners die op basis van deze bevindingen aarzelen de

uitslag een 'goede' uitslag te noemen. Dat is natuurlijk een schending van de realiteit: het *niet* hebben van het Huntington-gen is een objectief goed bericht. De mentale taak voor een niet-gendrager is het leren ervaren van de opluchting, en vervolgens het vinden van een balans tussen het gevoelde recht op eigen leven en de wens of morele plicht andere familieleden bij te staan.

Huntington en Systeembenadering

Erfelijke ziekten treffen per definitie het gehele gezin⁴⁵. Ik moet daarbij denken aan de betovergrootmoeder wier man aan Huntington had geleden; zij moest machteloos toezien hoe de ziekte inmiddels de vierde generatie van haar nageslacht had bereikt. Op zeker moment – toen haar eerste kleinkind getroffen bleek – werd zij gevoelloos, van beton zo zeiden haar kinderen, geen traan kwam er over meer haar wangen. Zij had geleerd de emoties af te weren. Deze gevoelloosheid werd haar verweten. Dat is begrijpelijk maar haar houding, door de jaren gepolijst, is ook voorstelbaar. De psychologische afweer bij deze vrouw beschermt haarzelf tegen het verdriet en de machteloze woede. Maar paradoxaal genoeg verhoogt zo'n afweer het lijden in de volgende generaties. Zij weert niet alleen haar gevoelens af maar ook haar nageslacht. Toch past hier niet de morele verontwaardiging.

De professionele kunst te kunnen omgaan met erfelijk belaste gezinnen vereist een benadering van het gezin als systeem^{46,47}. Wanneer één van de ouders reeds vroegtijdig ziek wordt, komen de normale ontwikkelingstaken van de kinderen in het gedrang. Een adolescent moet zich gaandeweg losmaken van zijn ouders en een zekere vrijheid voelen ten opzichte van zijn ouders. Voorts moet hij een persoonlijke identiteit ontwikkelen en een realistisch beeld krijgen van zijn ouders. Tot slot moet de adolescent net als alle adolescenten met relaties experimenteren en verantwoordelijkheden in het leven leren aanvaarden⁴⁸. Voor jongeren uit een gezin met een ouder met de ziekte van Huntington heeft zijn die ontwikkelingstaken extra complex⁴⁹. Ook de ouders hebben in deze een zware taak. Wanneer het gezin belast is met Huntington, zal het moeilijk zijn een veilige en stabiele sfeer te scheppen waarin kinderen zich vrij kunnen ontwikkelen. Veel gezinnen, bekend met een erfelijke aandoening, hebben daar grote problemen mee. Waar openheid en transparantie een groot goed zouden zijn, zien wij dikwijls geslotenheid, geheimzinnigheid, ontkenning en mythevorming, niet als existentiële keuze, maar geboren uit onmacht en schuldgevoel. Deze wijze van aanpassing aan de omineuze werkelijkheid is niet adequaat en maakt het kinderen niet gemakkelijk een goede start te maken in het leven. Gezinstherapeutische inzichten en systeemtheoretische kennis worden momenteel gebruikt bij ondermeer de begeleiding van mensen die de voorspellende test ondergaan.

Hechtingsgedrag

Wanneer kinderen van een Huntington-patiënt reeds in hun jeugd worden geconfronteerd met een ouder die ziek wordt, en die onvoorspelbaar wordt in zijn gedrag,

dan is het voorstelbaar dat een dergelijke ervaring de persoonlijkheid en het functioneren op latere leeftijd beïnvloedt. Folstein⁴⁵ vond een relatie tussen gedragsstoornissen bij adolescenten en antisociale persoonlijkheidsstoornissen bij volwassenen en het opgroeien in een gedesorganiseerd gezin. De Leuvense groep onder leiding van Evers-Kiebooms vond aanwijzingen voor een verband tussen het psychologisch functioneren van personen die voor de voorspellende test kwamen en de leeftijd waarop hun ouders ziek werden⁵⁰. Een theoretisch fundament kan worden gevonden in de theorie van de gehechtheid^{51,52}. Gehechtheid of hechting verwijst naar de behoefte van het kind om de nabijheid te zoeken van zijn ouders wanneer het zich onveilig voelt. Wanneer de ouders op hun beurt de veiligheid kunnen geven, dan zal het kind een basisvertrouwen ontwikkelen in de relatie met de ouders en andere personen. Wanneer het kind niet onvoorwaardelijk kan terugvallen op de ouderlijke bescherming, en afgewezen of genegeerd wordt dan kan het gebrek aan basisvertrouwen leiden tot problematisch gedrag.

Een voorbeeld: een man van dertig komt met zijn vrouw op de afdeling klinische genetica om zich te laten informeren over genetisch onderzoek naar de vroege vorm van de ziekte van Alzheimer, waaraan zijn vader en meerdere familieleden zijn overleden. Het echtpaar was reeds lang bekend met de autosomaal dominante overerving, en bij de geboorte van elk van hun vier kinderen was de reactie van - met name - de vrouw zeer ambivalent: ze was blij met de geboorte en tegelijk angstig voor toekomst van de kinderen. Deze ambivalente gevoelens speelden haar parten in haar omgang met de kinderen; ze kon op onverwachte momenten uit angst de kinderen niet verdragen en wees hen dan geïrriteerd af.

Schuengel uit de groep van van IJzendoorn aan deze Universiteit toonde aan dat kinderen van ouders met onvoorspelbaar en beangstigend gedrag eveneens bizar en onvoorspelbaar gedrag vertoonden⁵³. De psychologe Duisterhof onderzoekt binnen onze onderzoekslijn de gehechtheidsrepresentaties bij volwassen risicodragers voor de ziekte van Huntington. Gehechtheidsrepresentaties verwijzen naar de wijze waarop risicodragers de ervaringen met hun ouders - als het ware - met zich mee dragen. De wijze waarop dat gebeurt is van invloed op het volwassen functioneren. Met name de invloed van traumatische ervaringen met Huntington hierop is onderwerp van studie. In een pilotstudie bleek bij 30% van de deelnemers een sterke preoccupatie door traumatische ervaringen met de ziekte van Huntington. Dit uitte zich in ernstige aanpassingsproblemen in het dagelijks leven. Deze personen hadden weliswaar geen professionele begeleiding gezocht maar onderkenden wel dat zij zich met grote moeite konden handhaven, en zich beperkt voelden in een normale persoonlijke en relationele ontwikkeling.

Categoriale voorzieningen

Geachte toehoorders, patiënten met de ziekte van Huntington stellen grote en

specifieke eisen aan begeleiding, verzorging en verpleging in de diverse stadia van de ziekte. In Australië werd er reeds in de jaren zeventig een categoriale voorziening opgericht, het Arthur Preston Centre. Momenteel zijn er in Nederland minstens drie verpleeghuizen met een categoriale voorziening voor de ziekte van Huntington, te weten Hullenoord in Beekbergen, Overduin in Katwijk aan Zee en St. Jacob in Amsterdam. Deze verpleeginrichtingen hebben inmiddels langjarige ervaring met Huntington-patiënten. Toch hebben de diverse behandelteams vragen omtrent hetgeen zij deze specifieke groep te bieden hebben. Sommige patiënten lijken een opname goed te verdragen en te accepteren, anderen verzetten zich en geven grote problemen in de omgang. Het laatste is voor ons eenvoudiger voor te stellen: want wie verlangt er nu naar een opname in een verpleeginrichting? Toch is opname in de meeste gevallen onvermijdelijk op zeker moment omdat de patiënt niet meer thuis te handhaven is of omdat de zorg thuis het begeeft. Een toekomstige opname is met een deel van de patiënten bespreekbaar, hoe ingrijpend zo'n gesprek ook is. De verschillen in acceptatie kunnen worden toegeschreven aan de aard van het organisch hersenlijden, aan de persoonlijkheidskenmerken, of aan de kwaliteit van de relaties met dierbaren, of een combinatie van deze factoren.

De bovenregionale functies van de categoriale instellingen maken noodzakelijk dat er kennis en ervaring op systematische wijze wordt verzameld opdat deze kan worden overgedragen. Hiertoe is nodig dat er een onderzoekstraditie wordt ontwikkeld die nauw aansluit aan de zorgtraditie. Eén van de onderwerpen die aandacht behoeft is het maken van een goede syndroombeschrijving van de laatste stadia van de ziekte, want die bestaat nog niet. Daartoe wordt het toestands- en ziektebeeld van de populatie patiënten in de categoriale verpleeginrichtingen beschreven. Er wordt door middel van retrospectieve anamnese en heteronanamnese gezocht naar indicatoren die inzicht geven in het huidige toestandbeeld.

De machteloosheid van de hulpverlener

Ik heb reeds betoogd dat erfelijke ziekten een systeembenadering behoeven. Maar zodra patiënten en hun naasten met de hulpverlening in contact komen, wordt die hulpverlening ook deel van het systeem⁵⁴. Patiënten en hun familieleden hebben vaak verwachtingen en behoeften waaraan geen enkele hulpverlener kan voldoen. Dat stemt de betrokken hulpverlener onmachtig. Wanneer we de ervaringen optekenen van patiënten en hun naasten dan is er veel boosheid en verwijt jegens de hulpverlening – uitzonderingen bevestigen de regel – en algemeen kun je tussen de regels doorlezen dat de hulpverlening zich inderdaad onmachtig moet hebben gevoeld. Zij wist met deze onmacht niets anders te doen dan de patiënt af te wijzen en soms letterlijk te verwijderen uit zijn spreekkamer. Dit is een vorm van reactie-formatie. De hulpverlener kan de problemen van de patiënt ook ontkennen, net doen of zij niet bestaan, of niet herkennen hoezeer de patiënt onder zijn klachten lijdt. De hulpverlener kan ook de verantwoordelijkheid van zich afschuiven naar een andere discipline. Sommige hulpverleners vinden het uiterst moeilijk om te gaan met aandoeningen waar niets

aan te doen is. Nu is het zo dat het degeneratieve proces bij de ziekte van Huntington niet omkeerbaar is. Maar dat wil niet zeggen dat er niets te doen valt. Inspectie van deze hulpverleningservaringen leert dat de patiënt algemeen geen magische daden van de hulpverlener verlangt, maar hulp vraagt bij het onderzoeken en leren verdragen van de realiteit. Wat die realiteit is, is vaak niet direct onder woorden te brengen maar zal al doende gevonden moeten worden. Soms moet de realiteit stap voor stap het bewustzijn worden binnengehaald; soms moet de realiteit ontkend worden. Dat vraagt een deskundige inschatting en dat is het domein van de psychologie en psychotherapie. Pessimisme bij de hulpverleners over het gebrek aan behandelingsopties kan de perceptie van patiënten en hun naasten negatief beïnvloeden en er toe leiden dat patiënten de hulpverlening vermijden. Daarom zie ik als belangrijke taak het ontwikkelen van opleidingsactiviteiten voor hulpverleners die met erfelijke neuropsychiatrische ziekten van doen hebben. Een belangrijk onderdeel van de scholing zal zich moeten richten op enerzijds het leren verbreden van creatief potentieel van de patiënten en hun omgeving, en anderzijds het leren omgaan met gevoelens van onmacht.

Internet

De toekomst van mensen die met erfelijke ziekten van doen hebben kan niet meer zonder internet. Dit medium geeft toegang tot veel informatie, maar die informatie kan ook worden vervuild met onzin. Daar is nog niet veel tegen te doen, maar we kunnen er wel voor zorgen dat voor specifieke groepen een *site* wordt geopend die op inhoud wordt gecontroleerd door deskundigen. Zo heeft een risicodragers voor de frontaalkwab-dementie na een ongunstige uitslag van de voorspellend test een internet-site opgericht, www.Pick.nu.nl, waarin zowel informatie kan worden verkregen als contact kan worden gezocht met andere belanghebbenden. De geboden informatie wordt door ons – als een wetenschappelijke adviesraad - gescreend. Deze site heeft in de korte tijd dat hij bestaat reeds meer dan 1200 bezoekers gehad. Dat het werkt blijkt ondermeer uit de meest recente gesprekken met risicodragers, patiënten en partners die voor voorspellend onderzoek of voor bevestigende diagnostiek kwamen; een aantal had de site geraadpleegd en was goed geïnformeerd. Voor bijv. de ziekte van Huntington en de ziekte van Alzheimer zullen er ook dergelijke sites moeten worden geopend.

Implementatie

Het nieuwe modewoord in het land van “ZONderzoek” is implementatie. Men wil natuurlijk graag zien dat onderzoek ergens toe leidt. De kennis die wordt opgedaan moet worden toegepast en geëvalueerd. In samenwerking met de collega's Vervoort en Brommet van het steunpunt Huntington - onderdeel van Psychomedisch Centrum Parnassia in Den Haag - is gestart met een groepsinterventieprogramma waarin onderzocht wordt of een combinatie van dynamische groepspsychotherapie en psycho-educatie kan bijdragen aan het leren omgaan met een uitslag van voorspellend

onderzoek. Bij de groepspsychotherapie gaat het erom een sfeer te scheppen waarin ervaringen kunnen worden herbeleefd en uitgewerkt. Psycho-educatie beoogt mensen thematisch bij te scholen op basis van de ervaring, en kennis en inzichten die verkregen zijn uit het wetenschappelijk onderzoek. De eerste ervaringen van deelnemers zijn zeer positief. Deze vorm van begeleiding voorziet in een leemte en bevestigt dat de bestaande GGZ-voorzieningen te weinig zijn ingesteld op de specifiek erfelijke problematiek.

In dit verband is er een project in ontwikkeling in samenwerking met de GGZ in Dordrecht om een nauwere aansluiting te bevorderen van de GGZ, de klinische genetica, de neurologie en de huisarts. Het project voorziet in scholing van de GGZ-medewerkers op het terrein van de genetica, en er worden kortdurende stages aangeboden.

Conclusie

Mijnheer de Rector, dames en heren, ik bezet nu een leerstoel met de opdracht diverse erfelijke ziekten van de wieg tot het graf te bestuderen vanuit diverse perspectieven, en in diverse echelons van de gezondheidszorg. De belanghebbenden zullen heel snel resultaat willen zien. Ik denk aan de patiënten en hun families, aan de Vereniging van Huntington en aan de categoriale verpleeginrichtingen. We zullen niet direct aan alle verwachtingen kunnen voldoen. Wel zal ik hen optimaal betrekken in het werk dat wordt verricht. Zodra dat mogelijk is zullen de bevindingen worden ingebracht in het dagelijks werk.

Nederland en Leiden zijn in de wereld van de ziekte van Huntington uniek. Er is aan deze universiteit een lange traditie van onderzoek. Er is een groot archief waarin door collega Vegter-van der Vlis enkele honderden families in kaart zijn gebracht. Er is een actieve patiëntenvereniging. Wij moeten ons het belang van continuïteit in onderzoek blijvend realiseren. Ik roep alle betrokkenen, de patiëntenvereniging, de klinisch genetische centra, de afdelingen neurologie, de afdelingen voor fundamenteel onderzoek, enzovoorts op om samen te werken, van elkaar gebruik te maken en elkaar te ondersteunen.

Het is uniek in Nederland dat een klinisch psycholoog/psychotherapeut, met langjarige ervaring in de klinische genetica, als hoogleraar werd benoemd bij een afdeling Neurologie en het is visionair van de LUMC-bestuurders dat zij hiertoe besloten hebben. Het is ook geheel conform het mission-statement waarin het LUMC streeft naar een continue verbetering van de kwaliteit van de gezondheidszorg. Zij wil daarbij een nationaal en internationaal leidende rol vervullen. Ik zal mijn best doen aan die missie mijn bijdrage te leveren. Tot slot past de leerstoel in het Gamma-cluster, de vorig jaar ingezette samenwerking tussen de Faculteit Sociale Wetenschappen en het LUMC.

We staan aan de vooravond van de completering van de ordening van het menselijk erfelijk materiaal. Het periodiek systeem - zoals de humaan geneticus van Ommen dat noemt - van de menselijke erfelijke eigenschappen nadert zijn voltooiing. De hoop op therapie en genezing van erfelijke neuropsychiatrische ziekten is welis-

waar gerechtvaardigd maar voor onze generaties nog een illusie. In de vorige eeuw heeft de psychologie in belangrijke mate bijgedragen aan de medische wetenschap en de geneeskunde; ook de komende eeuw zal de psychologie - ik meen meer dan ooit - haar bijdrage leveren.

Dankwoord

Aan het einde gekomen van mijn rede wil ik graag een aantal instellingen en mensen bedanken die bijzonder hebben bijgedragen aan het feit dat ik hier nu sta:

De Stichting De Open Ankh, Het Prinses Beatrix Fonds, en de Stichting Hoogeland hebben de leerstoel mogelijk gemaakt. Ik ben hen zeer erkentelijk voor het in mij gestelde vertrouwen door mij in dit spannende tijdperk te benoemen tot hoogleraar. De leerstoel brengt me weer deels terug in het nest waar ik als psycholoog ben begonnen, in verpleeghuis Overduin in Katwijk aan Zee, destijds onderdeel van De Open Ankh; Het Prinses Beatrix Fonds heeft een belangrijke rol in het financieren van wetenschappelijk onderzoek naar alle aspecten van neurodegeneratieve ziekten. Zij heeft mijn start als wetenschappelijk onderzoeker - begin jaren negentig - financieel mogelijk gemaakt.

Mijnheer de Rector, leden van het college van Bestuur van de Universiteit Leiden, Leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, ik ben u zeer erkentelijk voor uw steun bij de totstandkoming van mijn benoeming. U heeft hoge verwachtingen en ik hoop uw vertrouwen niet te beschamen.

Hooggeleerde Roos, beste Raymund, in 1989 ontmoetten wij elkaar in het kader van de voorspellende test voor de ziekte van Huntington; wij hebben vaak gediscussieerd over de neurologie, de psychologie en de genetica en de academische taak van deze disciplines. Het is een grote eer binnen deze Universiteit waar al zoveel onderzoek naar de ziekte van Huntington is gedaan, deze leeropdracht op jouw afdeling te mogen vervullen. Ik dank je voor de ruimte en het vertrouwen dat ik op mijn eigen wijze een bijdrage kan leveren.

Hooggeleerde Wintzen, beste Axel, met mijn komst verheugde je je dat een lang bestaande wens in vervulling zou kunnen gaan: iets proberen te begrijpen van de ontwikkeling van een huwelijksrelatie waarbinnen één van de echtelieden aan de myotone dystrofie of de ziekte van Steinert lijdt of gaat lijden. Het is me een groot genoegen met jou dit project voort te zetten, en ook daarin de neurologie en de klinische psychologie te verbinden.

Hooggeleerde Niermeijer, beste Martinus, je bent de rode draad in mijn wetenschappelijke loopbaan geweest, je was mijn onzichtbare promotor. Je stimuleerde me steeds weer en elke volgende spannende stap die ik deed werd vooraf gegaan door jouw gevoel van vanzelfsprekendheid. Jij leerde me mijn vak voor medici toegankelijk te maken.

Hooggeleerde Verhagen en mijn promotor, beste Frans, met groot genoegen besef ik vaak hoe jij me psychoanalytisch hebt leren kijken naar wat zich in de klinische genetica afspeelt.

Hooggeleerde Galjaard, je hebt de klinische genetica in Nederland groot gemaakt, het vak tot een specialisme gemaakt, en je hebt je vanuit een grote visie ingezet voor de medisch psychologische aspecten van de genetica. Het is een grote eer dat mijn gedachten en bevindingen door jou wereldwijd worden uitgedragen. Ik dank je voor de kansen die je me hebt gegeven binnen jouw afdeling.

Hooggeleerde Passchier en Trijsburg, beste Jan en Wim, met jullie is het goed voorttrekken in een tijd waarin de psychologie steeds belangrijker lijkt te worden, ondanks de oprukkende genetica. De afdeling Medische Psychologie en Psychotherapie is van grote betekenis geweest in de ontwikkeling van mijn onderzoekslijn. Met name dank ik Hugo Duivenvoorden voor de methodologische rode draad in ons werk.

Hooggeleerde Breuning en jouw voorganger - tevens mijn promotor - van de Kamp, beste Martijn en Jacques, ik ben jullie en jullie medewerkers zeer erkentelijk voor hetgeen jullie voor me hebben betekend in de aanloop tot deze leeropdracht. Ik zie uit naar een verdere intensivering van onze samenwerking.

Hooggeleerde Spinhoven en Maes, beste Philip en Stan, er liggen grote kansen voor ons vakgebied in de samenwerking tussen het LUMC en de FSW. Ik verheug me op nauwe samenwerking waar dat mogelijk is, zowel klinisch als gezondheidspsychologisch.

Beste collega's in Rotterdam en Leiden, met jullie intellectuele en emotionele inzet krijgt de leeropdracht gestalte. Er zijn zoveel aspecten aan deze opdracht, neurologisch, genetisch, klinisch- ontwikkelings- en neuropsychologisch dat elk van jullie bijdrage weer een opwindende en uitdagende opdracht is. Ik dank jullie daarvoor. Er is ook voor ieder wel wat te beleven. Mijn opdracht is de samenhang van de onderscheiden onderdelen te bevorderen en te bewaken, mijn plezier is gelegen in het welslagen.

Mijn ouders, jullie hebben mij zowel door jullie aard - jullie '*nature*' - als door jullie zorg - jullie '*nurture*' - de liefdevolle omstandigheden geboden waarin ik mij op mijn eigen wijze kon ontplooiën. Ik dank jullie daarvoor.

Tot slot mijn vrouw, Elise: in ons nog maar korte gezamenlijke bestaan hebben wij al veel in elkaar aangesproken ten behoeve van onszelf, van elkaar en van de jongens. Dat geeft diepe voldoening en inspiratie aan ons werk, leven en gezin (een gezinsvolgorde). Dank je wel.

Dames en heren, heeft de hype van de eeuwwende me onberoerd gelaten? Nee, omdat zij voor mij verbonden is met het vaderschap, een ervaring die ook mijn werk een extra dimensie heeft gegeven. Deze rede draag ik dan ook op aan onze zoon Daniël die er intellectueel nog niets van begrijpt maar die het afgelopen jaar zeker gevoeld heeft dat zijn vader zich een gelukkig mens weet, die veel door te geven heeft.

Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Thomassen R, Tibben A, Niermeijer MF, Does E van der, Kamp JJP van de, Verhage F. Attitudes of Dutch General Practitioners towards Presymptomatic DNA-testing for Huntington's disease. *Clin Genet* 1992; 43:63-68
2. Beukers JMMC. Chorea hereditaria adultorum. Academisch Proefschrift Leiden 1890
3. Harper PS (ed). Huntington's disease. Saunders Company Ltd London 1991
4. Roos RAC, Vegter-vd Vlis M, Hermans J, Elshove HM, Moll AC, Kamp JJP vd, Bruyn GW: Age at onset in Huntington's disease: effect of line of inheritance and patient's sex. *J Med Genet* 1991;28:515-519
5. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, Watkins PC, Ottina K, Wallace MR, Sakaguchi AY, Young AB, Soulson I, Banilla E, Martin JP: A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington disease. *Nature* 1983;306:234-239
6. Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971-983
7. World Federation of Neurology, Working Group on Huntington Disease, Proceedings 18th Meeting, Den Haag/Leiden 1999
8. Fitzgerald Scott F. Tender is the night. New York: Scribners, 1934
9. Shedler J, Mayman M, Manis M. The illusion of mental health. *Am Psychol* 1993; 48:1117-1131
10. Huntington G. On chorea. *The Medical and Surgical Reporter* 1872; XXVI: 320-321
11. Tibben A, Timman R, Bannink E, Duivenvoorden HJ. Three-year follow-up after presymptomatic testing for Huntington's disease in tested individuals and partners. *Health Psychology* 1997; 16:20-35
12. Lannfelt L, Axelman K, Lilius L, Basun H. Genetic counseling in a Swedish Alzheimer family with amyloid precursor protein mutation. *Am J Hum Genet* 1995;56(1):332-335
13. Maguire CP, Kirby M, Coen R. Family member's attitudes toward telling the patient with Alzheimer's disease their diagnosis. *Brit Med J* 1996; 313:529-531
14. Tibben A, Stevens M, Wert GMWR de, Niermeijer MF, Duijn CM van, Swieten JC van. Preparing for presymptomatic DNA-testing for early onset Alzheimer disease/cerebral haemorrhage and hereditary Pick disease. *J Med Genet* 1997;34:63-72
15. Markel DS, Young AB, Penney JB: At risk persons' attitude toward presymptomatic and prenatal testing of Huntington Disease in Michigan. *Am J Med*

16. Meissen GJ, Berchek RL: Intended use of predictive testing by those at risk for Huntington disease. *Am J Med Genet* 1987;26:283-293
17. Kessler S, Field T, Worth L, Mosbarger H: Attitudes of persons at risk for Huntington Disease toward predictive testing. *Am J Med Genet* 1987;26:259-270
18. Brandt J, Quaid KA, Folstein SE, Garber P, Maestri NE, Abbott MH, Slavney PR, Franz ML, Kasch L, Kazazian HH: Presymptomatic diagnosis of delayed-onset disease with linked DNA markers. The experience in Huntington's disease. *J Amer Med Ass* 1989;261:3108-3114
19. Craufurd D, Dodge A, Kerzin-Storarr L, Harris R: Uptake of presymptomatic predictive testing for Huntington's disease. *Lancet* 1989;ii:603-05
20. Bloch M, Fahy M, Fox S, Hayden MR: Predictive testing for Huntington Disease: II. Demographic characteristics, life-style patterns, attitudes and psychosocial assessments of the first fifty-one test candidates. *Am J Med Genet* 1989;32:217-224
21. Wiggins S, Whyte P, Huggins M, Adam S, Theilman JT, Bloch M, Sheps SB, Schechter MT, Hayden MR. The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. *New Engl J Med* 1992;327:1401-1405
22. Tibben A. What is knowledge but grieving. On psychological effects of pre-symptomatic DNA-testing for Huntington's disease. *Academisch Proefschrift Erasmus Universiteit Rotterdam* 1993
23. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Cassiman JJ, Cloostermans T, Demyttenaere K, Dom R, Fryns JP, Van den Berghe H. Prediction of psychological functioning one year after the predictive test for Huntington's disease and impact of the test result on reproductive decision making. *J Med Genet* 1996;33:737-43
24. Bloch M, Adam S, Wiggins S, Huggins M, Hayden MR: Predictive testing for Huntington disease in Canada: the experience of those receiving an increased risk. *Am J Med Genet* 1992;42:499-507
25. Bunday S. Few psychological consequences of presymptomatic testing for Huntington disease. *Lancet* 1997;349:4
26. Tibben A, Roos RAC, Niermeijer MF. Psychological consequences of presymptomatic testing for Huntington's disease. *Lancet* 1997;349:809
27. Codori AM, Brandt JA. Psychological costs and benefits of predictive testing for Huntington's disease. *Am J Med Genet* 1994;54, 174-184
28. Hans MB, Koeppen AH. Huntington's chorea: its impact on the spouse. *J Nerv Mental Dis* 1980;168:209-214
29. Quaid KA, Wesson MK. Exploration of the effects of predictive testing for

- Huntington disease on intimate relationships. *Am J Med Genet* 1995;57:46-51
30. Evers-Kiebooms G, Swerts A, Van den Berghe H. Partners of Huntington patients: implications of the disease and opinions about predictive and prenatal diagnosis. *Genetic Counseling* 1990;1:151-159
 31. Bungener C, Jouvent R, Delaporte C. Psychopathological and emotional deficits in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(3):353-6
 32. Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:510-5
 33. Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1998; 55(5):635-40
 34. Heutink P, Stevens M, Rizzu P, Bakker E, Kros JM, Tibben A, Niermeijer MF, Duijn CM van, Oostra BA, Swieten JC van. Hereditary Fronto-Temporal dementia is linked to chromosome 17q21-q22. A genetic and clinico-pathological study of three Dutch families. *Ann Neur* 1997; 41(2):150-159
 35. Rizzu P, Van Swieten JC, Joosse M, Hasegawa M, Stevens M, Tibben A, Niermeijer MF, Hillebrand M, Oostra BA, Goedert M, Van Duijn M, Heutink P. High prevalence of mutations in the microtubule associated protein tau in a population study on Frontal Temporal Dementia in the Netherlands. *Am J Hum Genetics* 1999;64:414-21
 36. Stevens M, Swieten JC van, Duijn CM van, Tibben A, Niermeijer MF. Familiaire vormen van frontotemporale demantie. *Ned Tijdschr v Geneesk* 1995;139 (17):871-875
 37. Stevens M. Fronto-Temporal dementia; a clinical and genetic epidemiological study. *Academisch Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam* 1998.
 38. Almqvist EW, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden MR, on behalf of an international Huntington disease collaborative group. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1999;64:1293-1304
 39. Maio L Di, Squitieri F, Napolitano G, Campanella G, Trofatter JA, Conneally PM. Suicide risk in Huntington's disease. *J Med Genet* 1993;30:293-295
 40. Dudok de Wit, AC. To know or not to know. *Academisch Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam* 1997
 41. Gezondheidsraad, Commissie DNA-diagnostiek, Den Haag, 1998
 42. Ministerie Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Beleidsnotitie Geestelijke Gezondheidszorg 1998; 25 424
 43. Tibben A, Vegter-v.d. Vlis M, Niermeijer MF, Kamp JJPvd, Roos RAC, Rooijmans HGM, Frets PG, Verhage F. Testing for Huntington's disease with support for all parties. *Lancet* 1990; 335:553.

44. Huggins M, Bloch M, Wiggins S, Adam S, Suchowersky O, Trew M, Klimek ML, Greenberg CL, Eleff M, Thompson LP, Knight J, MacLeod P, Girard K, Theilmann J, Hedrick A, Hayden MR. Predictive testing for Huntington disease in Canada: adverse effects and unexpected results in those receiving a decreased risk. *Am J Med Genet* 1992;42:508-515
45. Folstein SE. Huntington's disease. A disorder of families. The Johns Hopkins University Press, Baltimore 1991
46. Brown FH. The impact of death and serious illness on the family life cycle. In: Carter B and McGoldrick M (eds): *The changing family life cycle*. Allyn and Bacon 1989, London; 457-482
47. Rolland JS. Chronic illness and the family life cycle. In: Carter B and McGoldrick M (eds): *The changing family life cycle*. Allyn and Bacon 1989, London; 433-455
48. Fanos JH. Developmental tasks of childhood and adolescence: implications for genetic testing. *Am J Med Genet* 1997;71:22-28
49. Steenstraten IM vd, Tibben A, Roos RAC, Kamp JJP vd, Niermeijer ME. Predictive DNA-testing for Huntington disease: nonparticipants compared with participants in the Dutch program. *Am J Hum Genet* 1994;55:618-625
50. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Cassiman JJ, Cloostermans T, Demyttenaere K, Dom R, Fryns JP. Psychological functioning before predictive testing for Huntington's disease: the role of the parental disease, risk perception, and subjective proximity of the disease. *J Med Genet*, in press
51. Bowlby J. *Attachment and loss: Vol 1,2 and 3*. Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis 1973; Penguin Books 1991
52. Main M, Goldwyn R. *Adult attachment scoring and classification systems*. University of California, Berkeley. Unpublished manuscript 1985/1999
53. Schuengel C, Bakermans-Kranenburg MJ, IJzendoorn IMHvan. Frightening maternal behavior linking unresolved loss and disorganized infant attachment. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:54-63
54. Martindale B. Huntington's chorea. Some psychodynamics seen in those at risk and in the responses of the helping professions. *Br J Psychiatry* 1987;150:319-323

