

Voorbeeldsamenvatting | Blok 1.1.1

Geneeskunde | Rijksuniversiteit Groningen

2022 - 2023

RGGK-54-612 | €0,00

Tentamengericht | Overzichtelijke structuur

Sinds 1994 | Beoordeeld met een 8,2





JOIN DE SLIM ACADEMY COMMUNITY HELEMAAL GRATIS!

- ✓ Gratis voorbeeldsamenvattingen
- ✓ Gratis oefenopdrachten
- ✓ Als eerste up-to-date van nieuwe acties
- ✓ WhatsApp met je medestudenten
- ✓ Stel vragen aan onze study experts

Ga naar www.SlimAcademy.nl/join of scan de QR code, laat je gegevens achter en krijg gratis toegang tot onze community!



Voorwoord

Beste student,

Leuk dat je dit jaar Geneeskunde gaat studeren! Voor je ligt de samenvatting van het vak Thema 1.1.1. Slim Academy heeft de belangrijkste studiestof voor je samengevat. Zo kun jij zo prettig mogelijk studeren. We wensen je alvast succes met studeren en natuurlijk met het behalen van jouw eerste studiepunten!

Nu 1 MAAND GRATIS bij een abonnement!

Wil jij de Slim Academy samenvattingen van jouw vakken altijd als eerste in huis hebben zodat jij op tijd kan beginnen met studeren? Gebruik dan de kortingscode STARTSLIM bij het afsluiten van een abonnement en krijg de eerste maand van jouw abonnement helemaal gratis!

Ga hiervoor naar www.slimacademy.nl en kies je jaar. Deze code is geldig t/m 30 september 2022.

Werken bij

Slim Academy is altijd op zoek naar gemotiveerde studenten! Lijkt het je leuk om bij ons aan de slag te gaan met het samenvatten en nakijken van samenvattingen? Dan is de rol van Studieheld zeker iets voor jou. Je kunt **werken vanuit huis**, krijgt een **riante vergoeding** en je hebt een studiegerelateerde bijbaan die **goed op je cv** staat. Heb je interesse? Stuur dan jouw motivatie en cv naar klantenservice@slimacademy.nl.

Auteursrechten voorbehouden

Houd er rekening mee dat onze samenvattingen beschermd zijn door de auteurswet. Dat betekent dat het doorverkopen of delen van onze fysieke en/of digitale samenvattingen illegaal is. Als je wilt dat wij samenvattingen kunnen blijven aanbieden, verzoeken wij je jouw eigen exemplaar te kopen. Als je vragen hebt of schendingen van het auteursrecht wilt melden, kun je contact met ons opnemen via klantenservice@slimacademy.nl.

Stay in touch

Wil je verder op de hoogte blijven van de ontwikkelingen bij Slim Academy? Kom in contact via:

www.slimacademy.nl

@SlimAcademy.nl

klantenservice@slimacademy.nl

010 214 32 45

We wensen je veel succes met studeren en bij het halen van jouw tentamens!

Team Slim Academy

P.S. De samenvatting is geschreven naar eigen inzicht van de auteur. Het is en blijft een samenvatting, die als aanvulling op de verplichte lesstof gezien moet worden en geen vervanging is van de verplichte lesstof.

Join de WhatsApp groep

- ✓ Chat met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw (studie)vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg extra oefenvragen om jouw kennis te testen
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen en supplementen

Scan de QR code hiernaast en blijf altijd up-to-date!

10.000
studenten
joinde
vorig jaar



Informatie over het vak

Je staat op het punt de voorbeeldsamenvatting van je eerste vak van de studie Geneeskunde te lezen. Hierin hebben we de eerste drie casussen opgenomen. De overige casussen vind je in de volledige samenvatting.

Studenten die starten met de studie Geneeskunde in Groningen vinden het vaak uitdagend om de diepgang te bepalen van de stof die je zult moeten leren voor het tentamen. Maar maak je geen zorgen, we hebben deze samenvatting geschreven met als doel je door dit vak heen te helpen. Meerdere topstudenten, die recentelijk dit vak hebben gevolgd, hebben hun expertise gedeeld en aan deze samenvatting gewerkt, om je te helpen met de dingen waar de meeste studenten mee worstelen bij het studeren van Geneeskunde.

We hebben gewerkt aan de volgende punten om je de beste hulp te bieden:

- Analyseren van oude examens om inzicht te geven in wat er wordt gevraagd;
- Eerstejaars studenten betrokken bij het maken van deze samenvatting, om ervoor te zorgen dat het is geschreven op een manier die het beste is voor jou om mee te studeren;
- Gebruiken van oefen- en voorbeeldoefeningen op examenniveau, zodat je de beste werkwijze krijgt.

Hoe kan je het beste studeren?

Tijdens het studeren voor dit vak, is het aanbevolen dat je ook delen uit het boek bestudeert voor een beter begrip, omdat het extra informatie biedt. Oefenen is ook de sleutel tot een goed cijfer voor dit examen. Om je goed voor te bereiden op het tentamen zou je veel oefenvragen kunnen maken. Zo kun je jezelf testen op je verworven kennis van de afgelopen periode. Op deze manier kun je beter de vragen van het examen beantwoorden. Je vindt een paar van zulke oefeningen in dit boekje.

Wat voor samenvattingen bieden we aan en wanneer kun je ze verwachten?

Voor Geneeskunde maken wij verschillende typen samenvattingen. Hieronder vind je een overzicht van deze samenvattingen en wanneer je deze kan verwachten deze periode.

Studiehulp	Wat houdt het in?	Wanneer?
Literatuur	Alle relevante tentamenstof uit de literatuur.	Twee weken voor het tentamen.
Hoorcolleges	Alle relevante tentamenstof uit de hoorcolleges.	Anderhalve week voor het tentamen.

Succes met studeren!

Inhoudsopgave

Voorwoord	1
Informatie over het vak	2
H1: Week 1: Genetica	4
H2: Week 1: Kindergeneeskunde	17
H3: Week 1: Gezondheidsrecht	22
Nawoord	24

H1: Week 1: Genetica

Introductie

Dit hoofdstuk komt overeen met de studiestof zoals deze is behandeld in *Medical genetics*, Jorde, 6thEd. Ch.2 (van "the cell cycle" tot einde hoofdstuk), Ch.4; Clinical commentary only to read, skip box 4.1, Ch. 5 (tot Beckwith wiedemann syndrome). Er wordt ingegaan op de celcyclus, overervingspatronen van autosomale en geslachtsgebonden aandoeningen en chromosoomafwijkingen.

De bouw van genen

Het genoom beschrijft de combinatie van alle erfelijke factoren. Onder het genoom wordt één complete set van chromosomen verstaan. De menselijke cellen zijn onder te verdelen in diploïde en haploïde cellen. **Haploïde cellen** bevatten 1 set chromosomen. Deze set bestaat uit 23 chromosomen. Hieronder vallen de gameten/geslachtscellen. **Diploïde cellen** bevatten 2 sets van chromosomen. Deze cellen hebben 23 paar chromosomen, oftewel 46 chromosomen. Hieronder vallen de somatische cellen. Dit zijn alle lichaamscellen behalve gameten/geslachtscellen. Elke diploïde cel bevat dus twee genomen, twee kopieën van ieder chromosoom. In deze cellen is één genoom afkomstig van de vader en één genoom afkomstig van de moeder.

De chromosomen bestaan uit een wirwar van opgerold DNA, **chromatine** genaamd. In niet-delende cellen is dit DNA niet zichtbaar. Vlak voordat een cel gaat delen, condenseert het DNA en worden de **chromosomen** zichtbaar. Gecondenseerde chromosomen zijn zichtbaar onder de microscoop.

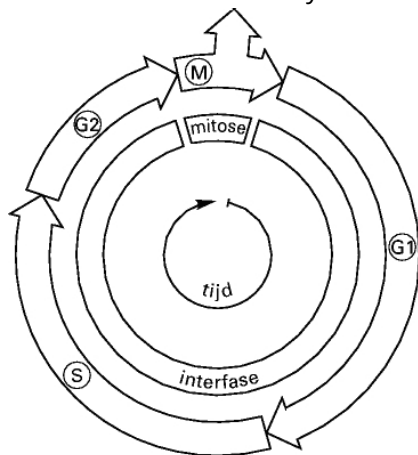
!!

Chromatine: lange DNA strengen.

Chromosoom: gecondenseerd DNA, zichtbaar. Bestaat uit deze chromatinstrengen.

De celcyclus

Tijdens de ontwikkeling van een individu vindt er continu celdeling plaats. Om deze celdeling te kunnen laten plaatsvinden, doorlopen de cellen continu een bepaalde cyclus om zich vervolgens te kunnen delen: de celcyclus.



De celcyclus. Bron: Slim Academy

Een cel bevindt zich het grootste gedeelte van zijn leven in de **interfase**. De interfase is de periode waarin de cel wordt voorbereid voor de daadwerkelijke celdeling: **de mitose**. De interfase bestaat uit drie fases:

- G1-fase: de cel groeit, er vindt synthese van RNA en eiwitten plaats;
- S-fase: DNA-replicatie;
- G2-fase: de cel groeit (zwellt op), beschadigd DNA wordt gerepareerd, de voorbereiding op de uiteindelijke celdeling. Aan het eind van de G2-fase bevat de cel twee identieke kopieën van alle 46 chromosomen.

De duur van de celcyclus varieert per celtype. De M-fase (mitose-fase) is relatief kort, ongeveer een uur. De S-fase duurt veel langer. De groeifases, de G1-fase en de G2-fase, kunnen korter of langer duren, afhankelijk van de vereiste groei die nodig is voor de celdeling.

Wanneer de omstandigheden voor een celdeling erg ongunstig zijn, kan de cel in de G0-fase worden gezet. De cel bevindt zich dan voor een langere periode in een rusttoestand.

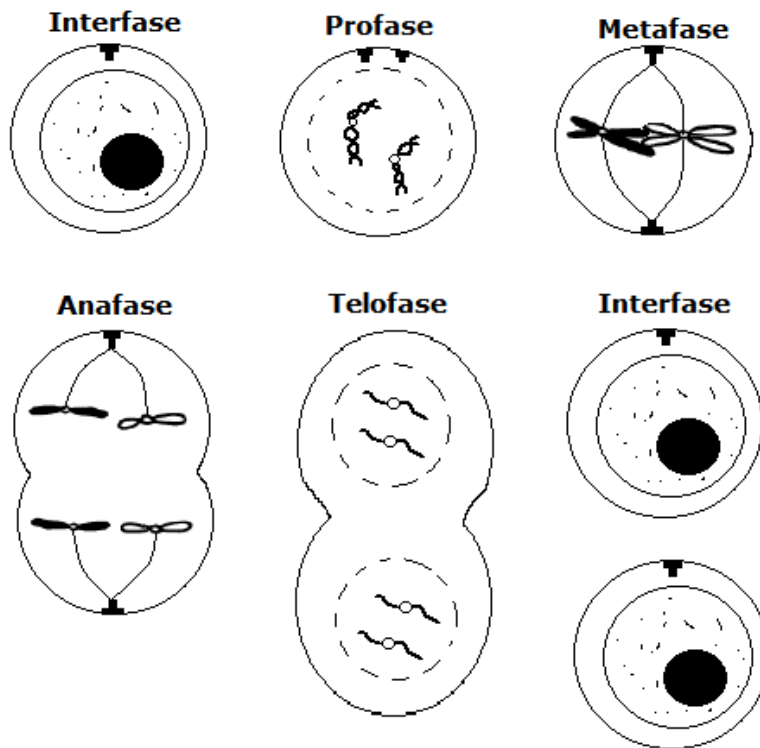
Belangrijk bij de celcyclus zijn de CDKs, de **cyclin-dependent kinases**. CDKs fosforyleren eiwitten welke betrokken zijn bij de celdeling, waardoor deze geactiveerd of geïnactiveerd worden. Ze spelen dus een belangrijke rol bij de regulatie van de celcyclus.

De celcyclus heeft ook een aantal checkpoints. Deze checks worden uitgevoerd door inhibitoren (*cyclin dependent kinase inhibitors*). Tijdens deze checkpoints wordt het DNA gecontroleerd. Dit voorkomt de vorming van gemuteerde dochtercellen die zich kunnen ontwikkelen tot kwaadaardige tumoren.

Mitose

De mitose is het proces waarbij één diploïde cel zich deelt tot twee identieke, diploïde dochtercellen. De mitose (of M-fase) kan worden opgedeeld in de **profase**, de **metafase**, de **anafase** en de **telofase**. Zie de figuur op de volgende pagina. De M-fase wordt voorafgegaan door de **interfase**, waarin al het erfelijk materiaal verdubbeld wordt.

- **Profase:** de eerste officiële fase van de mitose. Er vindt condensatie van de gerepliceerde chromosomen plaats. Ze worden nu zichtbaar onder de microscoop;
- **Prometafase:** terwijl de chromatiden condenseren, beginnen het kernmembraan en de nucleolus zich af te breken en te verdwijnen. Tegelijkertijd gaan de **centriolen** naar de tegenovergestelde uiteinden van de cel. vanuit hier beginnen spoeldraden te groeien die de chromatiden uiteindelijk uit elkaar trekken;
- **Metafase:** de spoeldraden hebben vanaf de centriolen de maximale lengte. Elke chromatide zit vast aan een spoeldraad die de chromatiden in hetzelfde vlak trekken, het **equatorvlak**. Het ordenen van de chromosomen is belangrijk om ervoor te zorgen dat elke nieuwe cel die gevormd wordt dezelfde en identieke hoeveelheid chromosomen krijgt. Ze zijn nu heel goed zichtbaar onder de microscoop;
- **Anafase:** scheiding van de gerepliceerde chromosomen. Elke chromosoom wordt door het spoelfiguur naar een van de polen getrokken;
- **Telofase:** de chromosomen bereiken de polen van het spoelfiguur. Om de twee chromosomensets worden nieuwe kernmembranen gevormd, waardoor twee nieuwe kernen met elk hun eigen materiaal ontstaan. De spoelfiguren verdwijnen en de chromosomen decondenseren.
- **Cytokinese:** de laatste fase van de mitose, vindt plaats doordat eiwitten in het midden van de cel zorgen dat er een insnoering ontstaat. Hierdoor ontstaan er twee losse cellen.



De M-fase/mitose. Bron: Slim Academy

Meiose

De meiose is het proces waarin een diploïde cel zich deelt tot haploïde gameten. Wanneer een eicel en een zaadcel bij elkaar komen om een zygote te vormen, worden hun chromosomen gecombineerd in een diploïde cel. Tijdens de meiose vinden er twee celdelingen plaats om haploïde cellen te kunnen vormen. Elke deling is verdeeld in fases met dezelfde namen als die van de mitose, maar het proces verschilt soms behoorlijk.

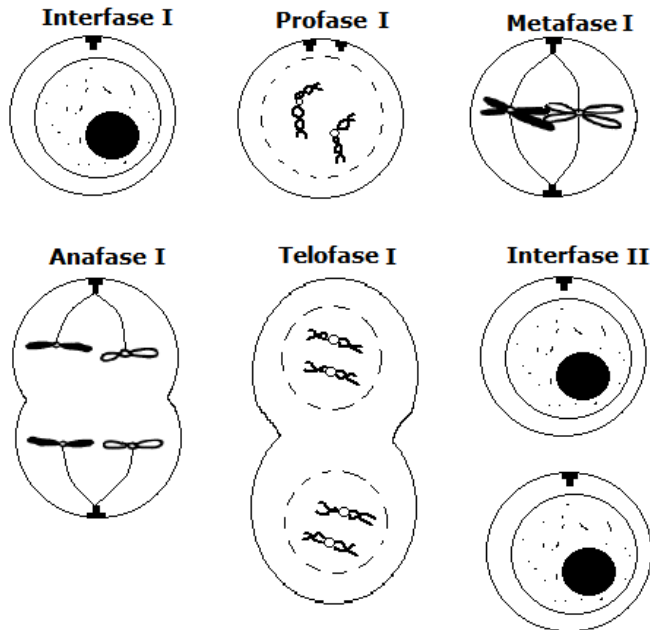
Tijdens de meiose I, de **reductiedeling**, worden twee haploïde cellen gevormd uit een diploïde cel. Deze diploïde cellen zijn de **oögonia** bij vrouwen en de **spermatogonia** bij mannen. Tijdens de meiose II, de **equationele deling**, wordt de haploïde cel gerepliceerd.

Meiose I

De meiose I verloopt als volgt:

1. **Interfase I**: replicatie van chromosomaal DNA vindt plaats;
2. **Profase I**: begint met de condensatie van chromosomen. Tijdens de synapsis vormen de homologe chromosomen paren. Dit gebeurt niet in de mitose. Wanneer profase I begint, verstrengelen de chromatiden van de twee chromosomen. Het tweede belangrijke element van de profase I is de vorming van **chiasmata**, verbindingen tussen de homologe chromosomen. Deze maken het mogelijk dat de chromosomen genetisch materiaal uitwisselen. Dit heet **crossing over**. Hierdoor worden chromosomen geproduceerd met veel genetische variëteit. Aan het einde van profase I beginnen de verstrengelde chromatiden zich te bewegen naar het equatorvlak en vervaagt het kernmembraan;
3. **Metafase I**: is net als bij de mitose gekarakteriseerd door het afronden van de spoeldraad aanmaak en de opstelling van de chromosomen, die nog steeds aan de chiasmata vastzitten. De twee centromeren van elk chromosomenpaar liggen aan tegengestelde kanten van het equatoriale vlak;

4. **Anafase I:** de chiasmata verdwijnen en de homologe chromosomen worden door de spoeldraden naar de tegenovergestelde zijden van de cel getrokken. In tegenstelling tot de mitose, verdubbelen en delen de centromeren hier niet. Hierdoor is dus nog maar de helft van het originele aantal van chromosomen over: één stuk van elk paar autosomen en één geslachtschromosoom;
5. **Telofase I:** begint wanneer de chromosomen elk een aparte zijde van de cel hebben bereikt. De chromosomen ontwinden zich licht en een nieuw kernmembraan vormt. De twee dochtercellen bevatten elk een haploïd aantal chromosomen en elk chromosoom heeft twee zusterchromatiden. Cytokinese vindt ook plaats. Bij mannen wordt het cytoplasma gelijkmatig verdeeld over de twee dochtercellen in de gameten. Bij vrouwen gaat bijna al het cytoplasma naar één dochtercel. Deze zal later de eicel worden. De andere dochtercel zal een poollichaampje worden.

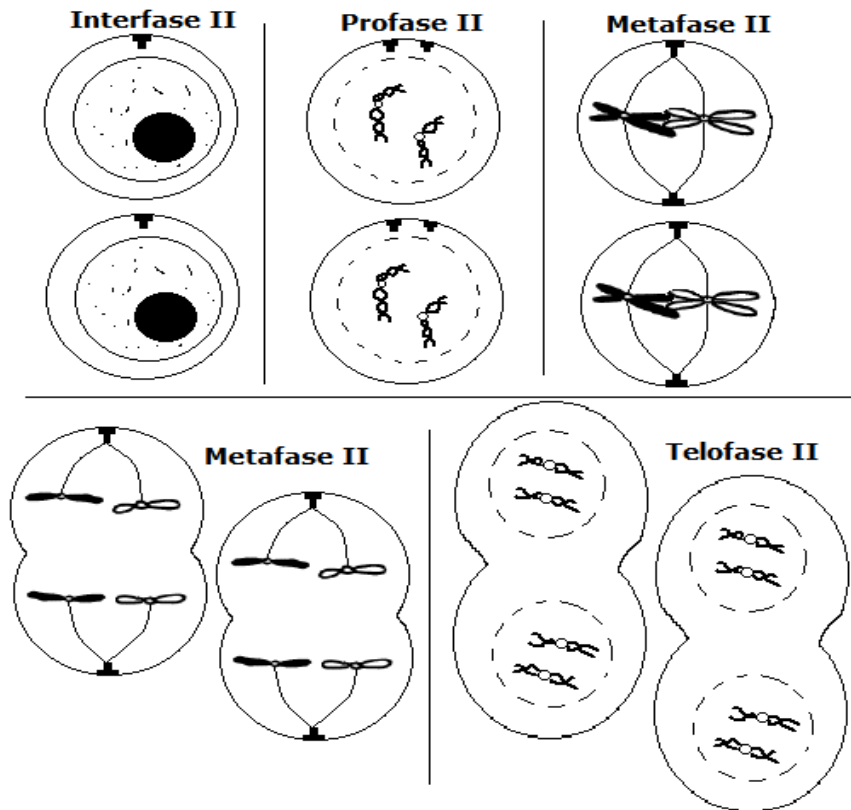


Meiose I. Bron: Slim Academy

Meiose II

Vervolgens zal de meiose II van start gaan. Dit bestaat uit de volgende fasen:

1. **Interfase II:** is in vergelijking met de Interfase I en is een korte fase. Er is **geen** sprake van DNA-replicatie;
2. **Profase II:** lijkt erg op de profase van de mitose, alleen dan met een haploïd aantal chromosomen. Deze condenseren, rollen op, het kernmembraan verdwijnt en er worden nieuwe spoeldraden gevormd;
3. **Metafase II:** de chromosomen gaan weer in het equatoriale vlak tussen de polen liggen;
4. **Anafase II:** de centromeren worden gesplitst en de chromatiden worden over de draden van de spoelfiguur naar tegenoverliggende polen getrokken. Door *crossing over* zijn de zusterchromatiden niet identiek;
5. **Telofase II:** er wordt een nieuw kernmembraan gevormd om elk van de vier nieuwe kernen, terwijl de chromosomen zich weer despiraliseren en cytokinese plaatsvindt.



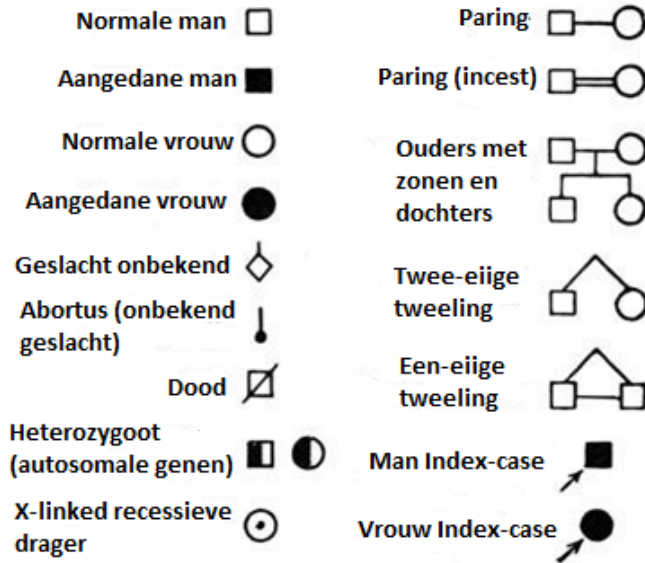
Meiose II. Bron: Slim Academy

Bij mannen worden alle vier de cellen een spermacel. De spermatogenese gaat continu door tijdens het leven van de man.

Bij de vrouw wordt maar één van de vier cellen daadwerkelijk een eicel. De andere drie cellen worden poollichaampjes, omdat deze nauwelijks cytoplasma bevatten. De eerste fase van de oögenese is al afgerond, voordat de vrouw is geboren. De tweede fase vindt pas plaats na de ovulatie.

Overerving

Om overerving in een familie weer te geven, wordt een stamboom gebruikt. Hierin wordt gebruik gemaakt van bepaalde symbolen, welke zijn weergegeven in onderstaande figuur.



Symbolen gebruikt bij de stamboom van overerving. Bron: Slim Academy

Een Index-case is de persoon in de familie waarbij de aandoening als eerste is ontdekt.

Genotype en fenotype

Het **genotype** is gedefinieerd als een genetische samenstelling van een individu op een bepaalde locus. Het **fenotype** is wat er daadwerkelijk lichamelijk of klinisch wordt waargenomen. Het fenotype is het resultaat van de interactie tussen het genotype en omgevingsfactoren. Een een-eiige tweeling heeft hetzelfde genotype, maar door invloed van omgevingsfactoren kunnen ze een verschillend fenotype hebben.

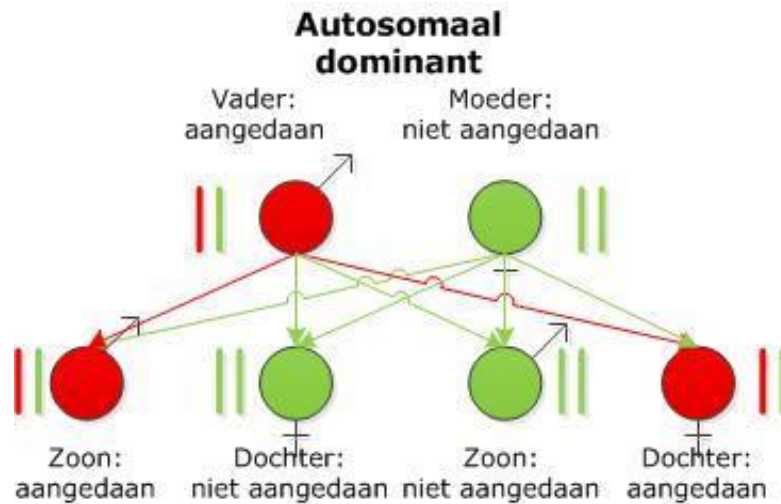
Wanneer een genotype wordt veroorzaakt door een enkel gen/locus, is het overervingspatroon vrij eenvoudig weer te geven. De overerving gaat dan volgens een *Mendeliaans* patroon. Er zijn verschillende manieren van overerving:

- **X-gebonden:** de informatie voor deze eigenschap ligt op het X-chromosoom;
- **Y-gebonden:** de informatie voor deze eigenschap ligt op het Y-chromosoom;
- **Autosomaal:** de informatie voor deze eigenschap ligt niet op een geslachtschromosoom;
- **Mitochondriaal:** de informatie voor deze eigenschap ligt op het mitochondriële DNA, losse stukjes DNA in de mitochondriën. Omdat mitochondriën alleen worden overgedragen via de moeder, kan alleen een moeder een dergelijk ziektebeeld overdragen;
- **Dominant:** de eigenschap komt tot uiting als het allel zich op één van beide loci bevindt. De eigenschap wordt dus *wel* gezien bij een **heterozygoot**;
- **Recessief:** de eigenschap komt alleen tot uiting als het allel zich op beide loci bevindt. De eigenschap wordt dus *niet* gezien bij een heterozygoot, alleen bij een **homozygoot**.

Dominant vs. recessief

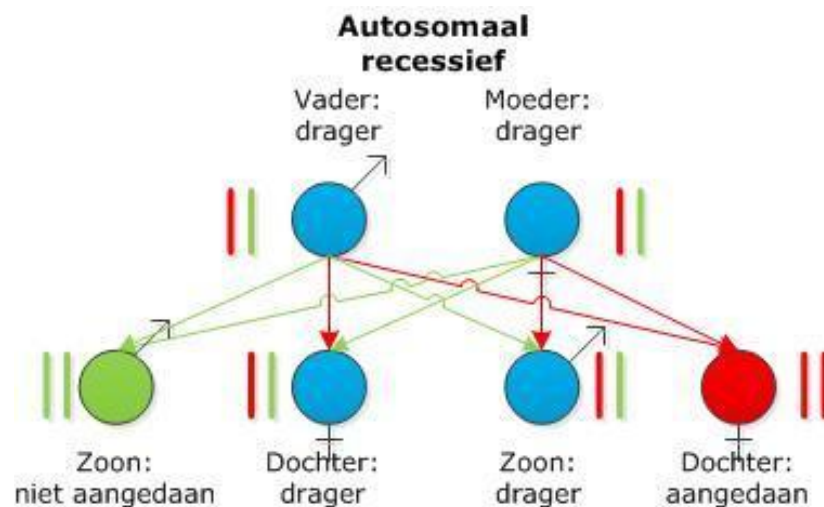
Autosomale dominante overerving wordt gekarakteriseerd door verticale overdracht patroon van het ziektefenotype; vrijwel alle generaties zijn aangedaan en zowel mannen als vrouwen zijn aangedaan. De overerving verloopt immers niet via de geslachtscellen.

De waarschijnlijkheid dat een individuele nakomeling getroffen wordt door een ziekte, wordt het **herhalingsrisico** genoemd. Het herhalingsrisico voor een autosomaal dominante stoornis is **50%**.



Autosomaal dominante overerving. Bron: Slim Academy

Autosomale recessieve overerving wordt gekarakteriseerd door clustering van het ziektefenotype tussen broers en zussen, maar de ziekte wordt meestal niet gezien bij ouders of andere voorouders. De ouders zijn meestal **dragers** van het ziektegen, maar zijn niet aangedaan. Meestal worden gelijke aantallen van getroffen mannen en vrouwen gezien. Bloedverwantschap van de ouders vergroot de kans op een autosomaal recessieve aandoening. Het herhalingsrisico voor autosomale recessieve ziektes is normaal gesproken **25%**. Quasi dominante overerving, met een herhalingsrisico van 50%, wordt gezien wanneer een getroffen homozygoot en een heterozygoot samen voor nakomelingen zorgen.



Autosomaal recessieve overerving. Bron: Slim Academy

De meeste genetische ziektes variëren in de mate van expressie. In sommige gevallen heeft een individu wel een ziekte-gecorrleerd genotype, maar niet het fenotype.

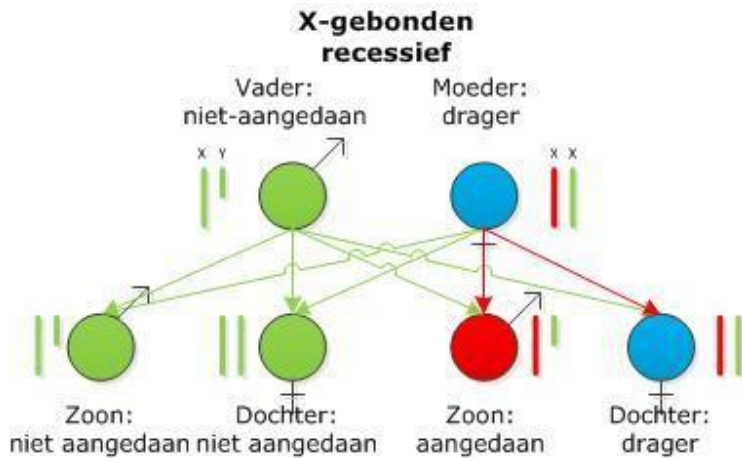
Ook worden soms bij individuen genetische ziektes gevonden, die tot dan toe niet in de familie voorkwamen.

Er zijn verschillende oorzaken die deze fenomenen kunnen verklaren.

- **De-novo mutatie:** een mutatie is niet overgeërfd van een van de ouders maar 'nieuw' ontstaan bij een individu. Het individu is de eerste binnen de familie bij wie de mutatie aangetoond kan worden. Het gen dat werd doorgegeven door één van de ouders, heeft een mutatie ondergaan, waardoor het een ziekte-veroorzakend allel werd. Het risico dat dit opnieuw gebeurt bij dezelfde ouders, is erg klein, maar het kind zelf heeft later wel kans om de ziekte door te geven;
- **Kiemcel mosaïcisme:** soms komt bij de embryonale ontwikkeling van een van de ouders een mutatie voor die wel in bijna alle kiemcellen terecht kwam, maar niet in de somatische cellen van het embryo. De ouder draagt de mutatie in zijn kiembaan, maar brengt de ziekte niet tot uiting omdat de mutatie in andere zijn of haar somatische cellen afwezig is. Daardoor kan de ouder de mutatie op meerdere nakomelingen overdragen. Hierdoor komt de mutatie wel in de zygote, maar is de ouder zelf niet aangedaan. Er zijn dan twee of meer kinderen met dezelfde ziekte, die verder niet in de familie voorkomt;
- **Verminderde penetrantie:** een persoon heeft wel het ziekte veroorzakende genotype maar heeft niet het zieke fenotype, terwijl hij/zij de ziekte wel door kan geven aan de volgende generatie;
- **Leeftijdsgerelateerde penetrantie:** de erfelijke ziekte is niet bij de geboorte al aanwezig, maar uit zich pas later (zoals de ziekte van Huntington, die zich pas rond het 30^e levensjaar presenteert);
- **Variabele expressie:** de ernst van een genetische aandoening varieert binnen een familie. Variabele expressie verschilt van verminderde penetrantie, doordat het bij penetrantie een kwestie is van het wel of niet hebben van een ziekte, terwijl bij expressie de ernst varieert. De expressie kan beïnvloed worden door omgevingsfactoren, interactie met andere genen, of mutaties van meerdere allelen op dezelfde locus (**allelic heterogeneity**). Een voorbeeld van variabele expressie is neurofibromatose: patiënten met een hoge expressie ervaren veel meer symptomen dan patiënten met een lage expressie;
- **Locus heterogeniteit:** een bepaalde ziekte wordt veroorzaakt door mutaties op verschillende loci in verschillende families. Er zijn dus meerdere genotypes die tot één ziekte (fenotype) leiden;
- **Pleiotropie:** genen die meer dan één effect op het lichaam hebben. Een mutatie in een dergelijk gen leidt dus tot een afwijking op diverse niveaus. Een voorbeeld is het Marfan Syndroom, wat leidt tot oog-, hart-, en botproblemen.

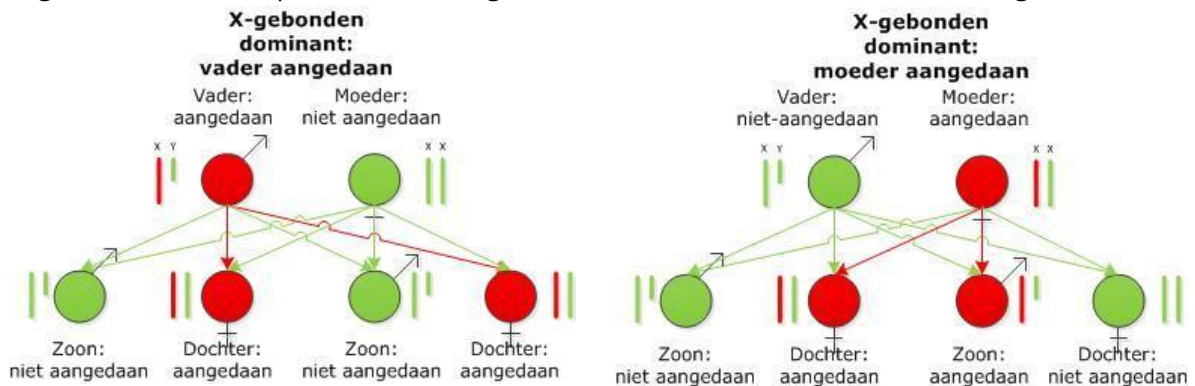
Geslachtsgebonden overerving

X-gebonden recessieve ziektes komen meer bij mannen voor dan bij vrouwen. Dit komt doordat vrouwen twee kopieën van het X-chromosoom hebben en mannen maar één. Vrouwen kunnen daardoor compenseren met het niet-aangedane X-chromosoom. Mannen zijn bij één ziekteallel al ziek, terwijl vrouwen er twee moeten hebben om ziek te worden. X-gebonden recessieve overerving wordt gekarakteriseerd door een afwezigheid van vader-op-zoon overerving, overgeslagen generaties wanneer genen doorgegeven worden via vrouwelijke dragers en een overtal aan getroffen mannen. Een voorbeeld is kleurenblindheid.



X-gebonden recessieve overerving. Bron: Slim Academy

X-gebonden dominante aandoeningen vertonen karakteristieke patronen van overerving. Ze komen twee keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen, overgeslagen generaties zijn ongewoon en vader-op-zoon overerving bestaat niet. Zie de twee onderstaande figuren.



X-gebonden dominante aandoening, vader/moeder is aangedaan. Bron: Slim Academy

X-inactivatie vindt plaats in elke cel van een vrouwelijk embryo. Eén van de twee X-chromosomen wordt willekeurig geïnactiveerd, zodat de hoeveelheid genproducten tussen mannen en vrouwen ongeveer gelijk blijft. Het geïnactiveerde X-chromosoom blijft nog voor 10-15% actief. Dit komt ongeveer overeen met het aantal actieve genen op het veel kleinere Y-chromosoom. Het inactieve X-chromosoom is zichtbaar als het **Barr-lichaampje** aan de rand van de celkern. Het XIST-gen is verantwoordelijk voor X-inactivatie. X-inactivatie is willekeurig, vast, en onvolledig. Dit laatste kenmerk helpt verklaren waarom, ondanks X-inactivatie, de meeste personen met een abnormaal aantal geslachtschromosomen een ziektefenotype hebben.

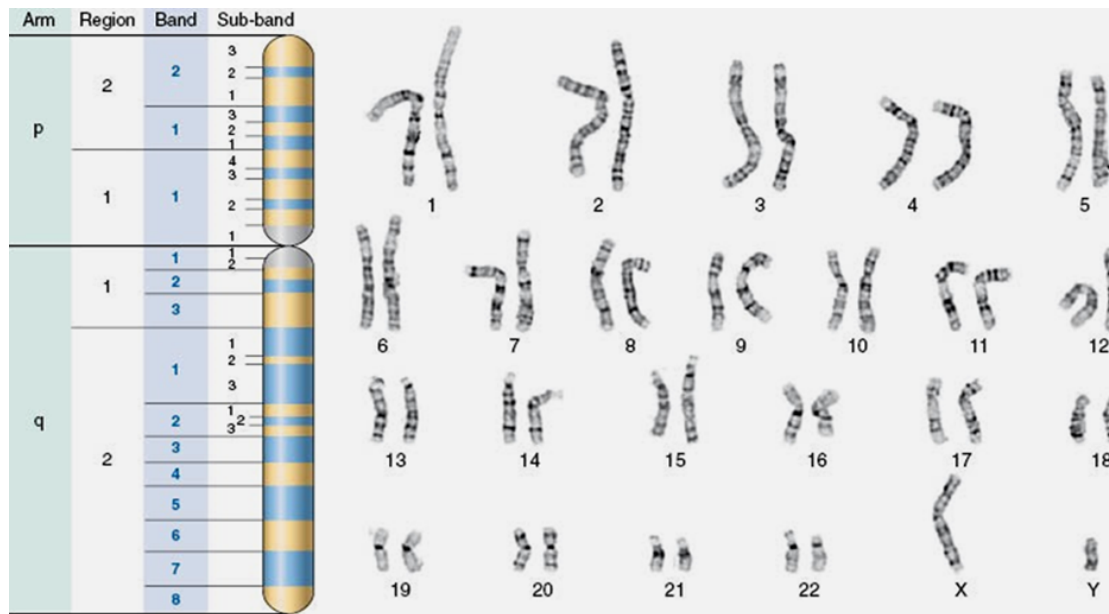
Het Y-chromosoom bevat enkele tientallen **Y-gebonden**, of **holandrische** (*holandric*), genen. Deze genen kunnen alleen van vader op zoon worden doorgegeven.

Mitochondriën hebben hun eigen DNA-moleculen; mtDNA. Het mitochondriaal genoom codeert twee ribosomale RNA's (rRNA's), 22 transfer RNA's (tRNA's), en 13 polypeptiden die betrokken zijn bij oxidatieve fosforylering. Omdat mtDNA zich in het cytoplasma bevindt, vindt **mitochondriale overerving** altijd van moeder op kind plaats. Kinderen van een aangedane vader zijn nooit aangedaan en kinderen van een aangedane moeder zijn altijd aangedaan. Echter, mitochondriale aandoeningen zijn extreem variabel binnen een familie.

Sommige aandoeningen hebben een andere expressie wanneer ze overgeërfd zijn van de vader dan van de moeder. Dit heet **genomic imprinting**, wat veroorzaakt wordt door inactivatie van van sommige genen door methylatie en DNA en chromatine condensatie. Dit is afhankelijk van welke ouder het allel afkomstig is. Als een bepaald allel bijvoorbeeld van de moeder komt, is het inactief, maar wanneer het van de vader komt, is het actief. Dit kan dus bij dezelfde overerving wel twee verschillende ziektes veroorzaken. Een voorbeeld is een deletie van een deel van chromosoom 15, die van de vaders kant het Prader-Willi syndroom veroorzaakt, maar van moeders kant het Angelman syndroom.

Cytogenetica

Ziektes ontstaan niet alleen door fouten in enkele genen. De studie naar chromosomen en hun abnormaliteiten heet **cytogenetica**. In een **karyotype** of **karyogram** worden chromosomen geordend naar lengte. Karyotypering wordt gebruikt om de individuele chromosomen en structurele abnormaliteiten te identificeren.



Normaal karyogram. Source: <https://www.ucsfhealth.org/medical-tests/karyotyping>.

Een andere onderzoeksmethode binnen de cytogenetica heet **fluorescentie-in-situ-hybridisatie (FISH)**. Dit is een techniek waarbij chromosoom(delen) aangekleurd worden en onder een fluorescentiemicroscop bestudeerd kunnen worden. Hiermee kan missend of extra chromosoom materiaal of veranderingen in de genetische volgorde van het chromosoom ontdekt worden. Kleinere deleties of duplicaties kunnen ontdekt worden door **comparative genomic hybridization (CGH)**.

Chromosoomafwijkingen

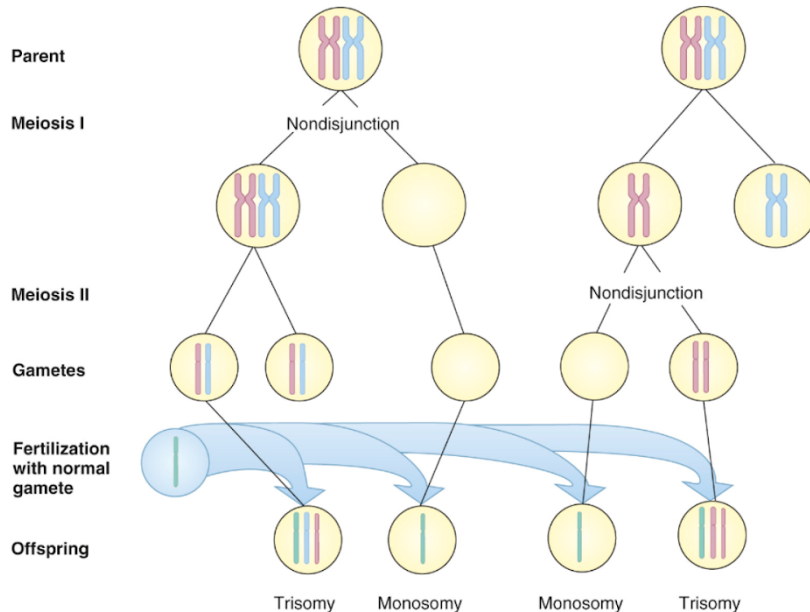
Onder chromosoomafwijkingen worden numerieke of structurele afwijkingen verstaan. 50% van de spontane abortussen zijn het gevolg van chromosomale afwijkingen, welke niet levensvatbaar zijn. Bij 80% van de kinderen met het syndroom van Down treedt een spontane abortus op. Kenmerken die kunnen duiden op een chromosoomafwijking zijn een laag geboortegewicht, een verminderde groei, een ontwikkelingsachterstand en de aanwezigheid van drie of meer congenitale afwijkingen.

Numerieke afwijkingen

Een cel met het normale aantal chromosomen (haploïde 23 en diploïde 46) heet **euploïd**. Wanneer een cel een extra set chromosomen heeft, bijvoorbeeld triploïde (69 chromosomen) of tetraploïde (92), wordt dit **polyploïdie** genoemd.

Cellen die missende of toegevoegde individuele chromosomen bevatten worden **aneuploïd** genoemd. Vaak leidt dit tot een monosomie (maar één kopie van het chromosoom) of een trisomie (drie kopieën van een chromosoom).

Autosomale monosomieën zijn vaak niet levensvatbaar, maar een aantal trisomieën wel. Blijkbaar kan het lichaam beter tegen een overschot aan genetisch materiaal dan een tekort. De belangrijkste oorzaak van aneuploïdie is **non-disjunctie** (zie onderstaand figuur). Hierbij falen de chromosomen om uit elkaar te gaan tijdens de meiose. Dit kan zowel gebeuren tijdens de meiose I als meiose II. Meestal bevat zo'n aneuploïde cel dan een monosomie of een trisomie.



Non-disjunctie tijdens meiose I of II kan leiden tot een monosomie of trisomie Bron: *Medical genetics, 5th edition, Jorde*

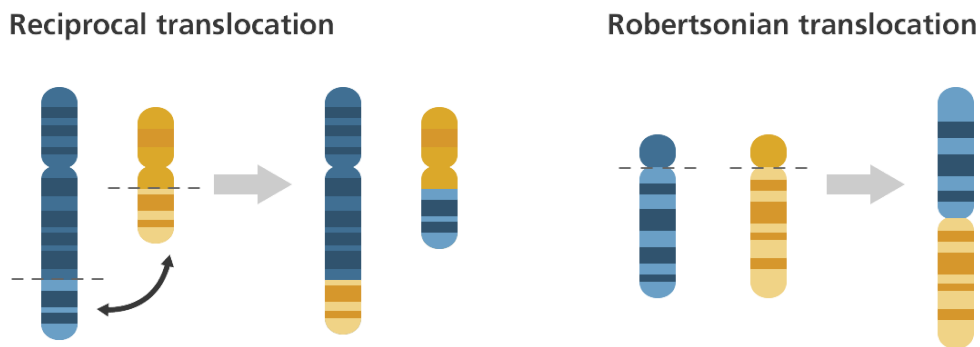
Een voorbeeld van een trisomie die kan overleven is **trisomie 21**. Individuen met deze trisomie hebben het **Down syndroom**. Andere levensvatbare trisomieën zijn **trisomie 13** (Patau syndroom) en **trisomie 18** (Edward's syndroom). Onder de levend geboren baby's heeft ongeveer 1 op de 400 jongens en 1 op de 650 meisjes een bepaalde vorm van een aneuploidie van de geslachtschromosomen.

Structurele afwijkingen

Naast hele chromosomensets, kunnen ook delen van de chromosomen aangedaan zijn. Zulke structurele afwijkingen kunnen **ongebalanceerd** of **gebalanceerd** zijn. Bij ongebalanceerde afwijkingen is er een winst of verlies aan chromosomaal materiaal. Bij gebalanceerde afwijkingen is er geen winst of verlies vanwege gelijkmatige uitwisseling. Alteraties van de chromosoomstructuur kunnen ontstaan wanneer de homologe chromosomen niet goed positioneren tijdens de meiose, waardoor genetisch materiaal ongelijk uitwisselt. Ook kunnen chromosomen breken waarna de structuur kan veranderen.

Een **translocatie** is een uitwisseling van genetisch materiaal tussen niet-homologe chromosomen. Bij een ongebalanceerde translocatie gaat er erfelijk materiaal verloren, bij een gebalanceerde translocatie niet. Er zijn verschillende soorten translocaties: bij een **reciproke translocatie** zijn er breuken ontstaan in twee chromosomen, waarna deze delen zijn uitgewisseld. Het deel van het ene chromosoom is op het andere chromosoom terecht gekomen en omgekeerd. De drager heeft een normaal fenotype, maar nakomelingen kunnen wel voor een gedeeltelijke monosomie of trisomie overerven.

Bij een **Robertsoniaanse translocatie** fuseren de lange armen van twee chromosomen tot één chromosoom, waarbij de korte armen verloren gaan. Er wordt één groot chromosoom gevormd, waarna de drager dus nog maar 45 chromosomen over heeft. Het fenotype van de drager is normaal (het genetische materiaal op de korte armen valt te verwaarlozen), maar nakomelingen kunnen een extra of missende lange arm erven.

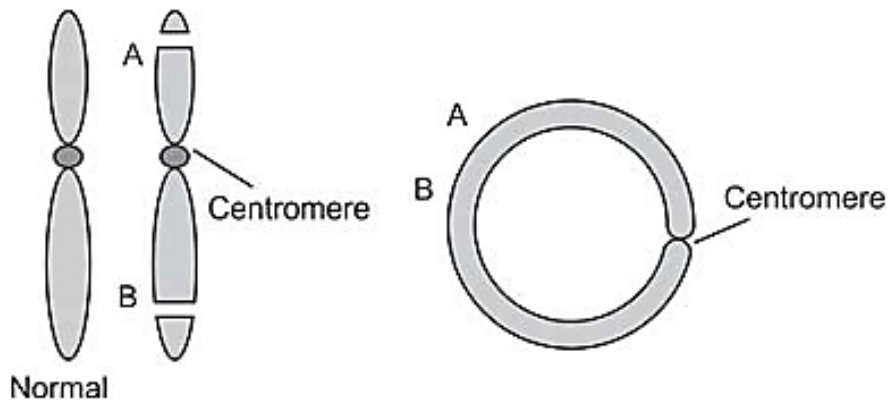


Reciproke translocatie en Robertsoniaanse translocatie.

Bron: Yourgenome via <https://www.yourgenome.org/facts/what-is-a-chromosome-disorder>

Enkele andere structurele afwijkingen (mutaties) zijn:

- **(Micro)deletie:** een deel van een chromosoom gaat verloren;
 - Terminale of interstitiële deletie: bij terminale deletie gaat het uiteinde van een chromosoom of de telomeerregio verloren. Interstitiële deletie is het verlies van een deel van het chromosoom wanneer 2 breuken optreden en de tussenliggende regio verloren gaat.
 - Microdeletie: dit is een type chromosoomdeletie die kleiner is dan 5Mb en die vaak te klein is om microscopisch te worden waargenomen; daarom worden deze gedetecteerd met hoge resolutie banding, FISH, aCGH-technieken;
- **Insertie:** een stuk DNA plakt zich aan het chromosoom;
- **Inversie:** omdraaiing van een gedeelte van een chromosoom
- **Duplicatie:** verdubbeling van genetisch materiaal in een gen of chromosoom.
- **Ringchromosoom:** deleties komen soms aan beide uiteinden van een chromosoom voor. De overgebleven chromosoom uiteinden kunnen dan samensmelten en een ringchromosoom vormen.



Normal
Ringchromosoom. Bron: <https://almerja.net/reading.php?i=0&ida=791&id=708&idm=23468>.

H2: Week 1: Kindergeneeskunde

Introductie

Dit hoofdstuk komt overeen met de studiestof zoals deze is behandeld in Nelson *Essentials of Pediatrics*, 8th Edition Ch. 49 en Jorde *Medical Genetics*, 5th Edition Ch. 6. Er wordt ingegaan op de veel voorkomende chromosomale afwijkingen zoals het syndroom van Down, trisomie 18 en 13, geslachtschromosomale afwijkingen en afwijkingen veroorzaakt door chromosomale deleties zoals het Cri-du-chat syndroom.

Chromosoomafwijkingen

Chromosoomafwijkingen zijn de grootste oorzaak van spontane miskramen. Ongeveer 10-20% van alle concepties heeft een chromosomale afwijking, waarvan bij 95% een miskraam volgt. 50% van de concepties met een chromosoomafwijking omvat een trisomie, 20% een monosomie en 15% een triploidie. Het overige deel bestaat uit tetraploidie en structurele abnormaliteiten.

Trisomieën

Syndroom van Down

De belangrijkste trisomie is trisomie 21, het **syndroom van Down**. Dit syndroom komt voor bij 1 op de 1000 pasgeborenen. In 92,5% van de gevallen is dit het gevolg van non-disjunctie. Vaak is dit extra chromosoom 21 afkomstig van de moeder. In ongeveer 5% van de gevallen is het extra chromosoom onderdeel van een Robertsoniaanse translocatie met een fusie van chromosoom 14 en 21. Bij 1-2% van de kinderen treedt **mosaïcisme** op, waarbij een deel van de cellen wel de afwijking bezit en een deel van de cellen niet. Kinderen met deze vorm van het syndroom van Down zijn vaak minder aangedaan.

De diagnose van Down wordt vaak vlak na de geboorte al gesteld. Deze kinderen hebben weliswaar een normaal geboortegewicht en lengte, maar hebben wel specifieke kenmerken die wijzen op de aandoening:

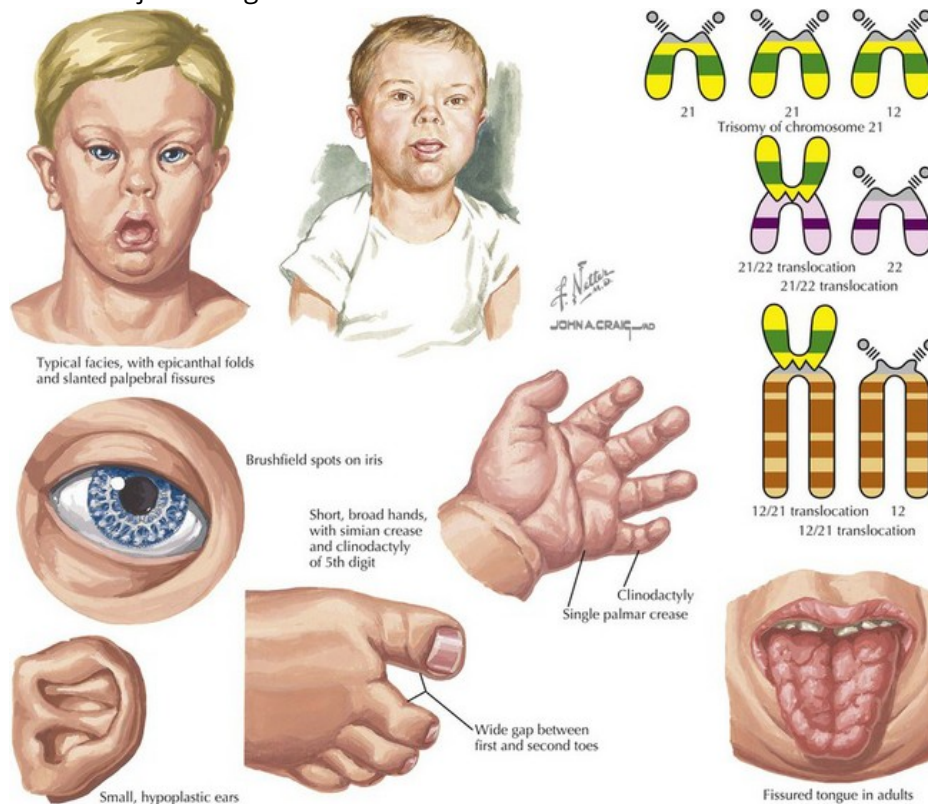
- Brachycefalie: zeer breed hoofd met een afplatting aan de gehele achterzijde van het hoofd;
- Afgeplatte neusbrug;
- Hypoplasie van het middengezicht: bovenkaak, wangen en oogkassen zijn minder gegroeid dan de rest van het gezicht;
- Schuin omhooglopende palpebrale fissuren;
- Epicanthusplooi: een verticale huidplooi boven het oog die voor de binnenste ooghoek langsloopt;
- Vergrote tong;
- Doorlopende handlijnen;
- Korte nek;
- Korte en brede handen.

Een aantal bijkomende aandoeningen die voor kunnen komen bij het syndroom van Down zijn:

- **Congenitale hartafwijkingen** (50%): **septum defecten** en valvulaire ziekten;
- **Gastro-intestinale afwijkingen** (10%):
 - Oesofagusatresie (slokdarm niet volledig aangelegd);
 - Pancreas annulare (ringvormige formatie van pancreasweefsel die de twaalfvingerige darm omvat en kan afsluiten);
 - Anus imperforatus (geen doorgang bij de anus);
- **Hypothyreoïdie** (vaak op adolescente leeftijd);
- **Leukemie** (15-20x hoger risico dan normale populatie);
- **Gehoorproblemen**;
- **Verstandelijke beperking** (IQ van 25-70)
- Vatbaar voor **infecties** (met name de luchtwegen);
- **Oogproblemen**: verhoogd risico op ontwikkeling cataract;
- **Instabiliteit wervelkolom**: meer ruimte tussen de eerste en tweede cervicale wervel verhoogt de kans op letsel aan de ruggengraat;
- Ziekte van Alzheimer.

Mensen met het syndroom van Down kampen vaak ook met sociale problemen. Dit komt vooral door hun achterstand in de motorische en mentale ontwikkeling en hun spraakproblemen als gevolg van de vergrote tong. Dit kan bijdragen aan de miscommunicatie tussen patiënten met het syndroom van Down en hun omgeving.

Het risico op een kind met het Down syndroom neemt opvallend toe met het toenemen van de leeftijd van de moeder. Omdat de meeste vrouwen met syndroom van Down onvruchtbaar zijn, kunnen vrijwel alle gevallen van trisomie 21 worden beschouwd als de novo (nieuwe) mutaties.



Karakteristieken van Down syndrome. Bron: <https://obgynkey.com/trisomy-21/>.

Edward's syndroom

Trisomie 18 (Edward's syndroom) is na Down syndroom de meest voorkomende trisomie met een prevalentie van 1-7500 geboorten. Trisomie 18 is vaak snel fataal; minder dan 10% overleeft het eerste levensjaar. Kenmerken zijn groeiachterstand, laag geboortegewicht, hypotonie, klein hoofd met prominent achterhoofd, micrognathie, laag gezette oren, kort borstbeen, verstandelijke achterstand, hartafwijking, overlappende vingers, ingetrokken grote teen en een grote hak.

Patau syndroom

Trisomie 13 (Patau syndroom) wordt gekenmerkt door afwijkingen in het gezicht, vaak een hazenlip, kleine ogen, cyclopie, microcephalie, (vaak) meer dan tien tenen/vingers (polydactyly), hart-, nier- en darmafwijkingen, ernstige verstandelijke beperking en laesies op het achterhoofd. Slechts 8,6% overleeft het eerste levensjaar.

Geslachtschromosomale afwijkingen

Syndroom van Turner (45, X)

Het **syndroom van Turner** is een monosomie bij pasgeboren meisjes. Het is het enige voorbeeld van een monosomie dat kan overleven, alhoewel 99% van de concepties resulteert in een spontane abortus. Vrouwen met de aandoening hebben een normale intelligentie en een normale levensverwachting.

Symptomen zijn:

- Proportioneel kort postuur;
- Afwezigheid secundaire geslachtskenmerken;
- Infertiliteit;
- Driehoekig gezicht;
- Oren naar achteren gedraaid;
- Brede "webbed" nek;
- Schildvormige thorax;
- Lymfoedeem aan handen en voeten;
- Congenitale hartafwijkingen;
- Structurele nierafwijkingen in 50% (zoals hoefijzernier).

Bij ongeveer 60-80% van de gevallen wordt het X-chromosoom van de vader niet doorgegeven. Vrouwen met het syndroom van Turner, die het X-chromosoom ontvangen van hun vader, hebben hogere verbale IQ-scores en betere sociale cognitie dan degenen die het X-chromosoom van hun moeder krijgen. Dit verschil verklaart de aanwezigheid van een *genomic imprinting* effect op een specifiek gebied van het X-chromosoom.

Slechts 1/3 wordt gediagnosticeerd na de geboorte, vooral door de aanwezigheid van congenitale hartziekten en fysieke karakteristieken. Daarnaast wordt 1/3 gediagnosticeerd als kind, voornamelijk omdat ze kleiner zijn dan normaal. De volgende 1/3 wordt ontdekt tijdens de puberteit vanwege de afwezigheid van secundaire geslachtskenmerken en menstruatie.

Syndroom van Klinefelter (47, XXY)

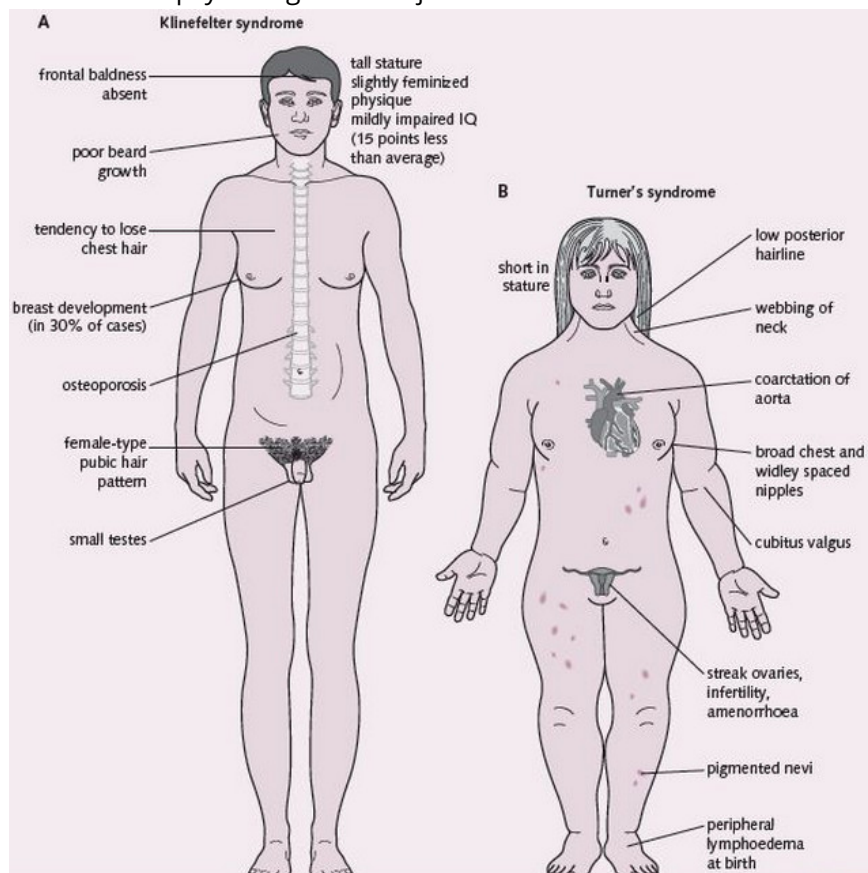
Komt voor bij 1:500/1.000 levendgeboren mannen. Meer dan 50% van de baby's met Klinefelter wordt echter dood geboren.

Symptomen passend bij het syndroom van Klinefelter:

- Kleine testes;
- Infertiel (atrofie van de testes);
- Laag testosteron;
- Gynaecomastie (borstgroei) bij 1/3^e van de mannen;
- Weinig lichaamshaar (vaak wordt de diagnose pas op 15/16 jaar vastgesteld);
- Verminderde spiermassa;
- Predispositie voor leerproblemen en een verminderd verbaal IQ;
- Geen mentale retardatie (gemiddeld 10-15 punten lager IQ);
- Langer dan gemiddeld met disproportioneel lange armen en benen.

Het extra X-chromosoom komt door non-disjunctie van de spermacel of eicel. Hoe meer X-chromosomen, hoe groter het risico op mentale retardatie en dysmorfe kenmerken (door mosaïcisme kunnen er meerdere X-chromosomen zijn). Prepubertale jongens met Klinefelter zien er normaal uit. De diagnose wordt meestal gesteld als de jongen 15-16 jaar oud is, wanneer secundaire geslachtskenmerken zoals de vorming van schaam- en okselhaar en testiculaire groei afwezig blijft. Tijdens adolescentie of volwassenheid komt gynaecomastie voor.

Testosteron wordt gegeven als therapie tijdens mid-adolescentie, zodat de secundaire geslachtskenmerken meer tot uiting komen. Ook vermindert het de kans op osteoporose en verbetert het psychologisch welzijn.



A) Klinefelter syndroom, en B) Turner syndroom. Bron: <http://www.dbmhresource.org/klinefelter.html>.

Trisomie X (47, XXX)

Trisomie X komt voor bij ongeveer 1/1000 vrouwen en heeft meestal weinig consequenties. Onvruchtbaarheid, onregelmatige menstruatie of milde cognitieve problemen kunnen voorkomen. Meer dan drie X-chromosomen kunnen ook voorkomen, waarbij elk extra X-chromosoom meer abnormaliteiten oplevert.

47, XYY syndroom

Mannen met 47, XYY zijn vaak groter dan normaal en hebben een verminderd IQ. Milde gedragsproblemen, zoals hyperactiviteit, AD(H)D en leerproblemen komen vaker voor.

Chromosomale deleties

Cri-du-Chat syndroom is het gevolg van een deletie in de korte arm van chromosoom 5. Als gevolg van tracheale hypoplasie huilen deze kinderen in het begin op een katachtige manier. Grotere deleties leiden over het algemeen tot een ernstiger beeld. Vaak is sprake van 'de novo' mutaties en vaak wordt het chromosoom geërfd van de vader.

Williams syndroom is het gevolg van een deletie op chromosoom 7q11.2. In 80% van de gevallen is sprake van een congenitale hartafwijking. Een belangrijk kenmerk is het "Elven gezicht": breed voorhoofd, gezwollen oogleden, wipneusje, ovale oren, volle lippen, een smalle kin, blauwe irissen en een smal gezicht. De meeste kinderen met het Williams syndroom hebben een de novo deletie.

Prader Willi syndroom is een deletie van de lange arm van chromosoom 15 van vaders kant. Er is sprake van hypotonie, voedingsproblemen, amandelvormige ogen, cryptorchisme, kleine handen en voeten, milde mentale retardatie en obesitas. Obsessieve, repetitieve handelingen zijn veel voorkomend, net als koppigheid en een instabiel humeur.

Het **Angelman syndroom** wordt veroorzaakt door een deletie van de lange arm van chromosoom 15 afkomstig van de moeder. Het is geassocieerd met obsessies en compulsies, geen of een verminderde spraak, hyperactiviteit, rusteloosheid, eet- en slaapproblemen en autisme. Episodes van onaangepast lachen zijn kenmerkend en kinderen met het Angelman syndroom hebben altijd een vrolijk aangezicht.

!!

Het **AngelMan** komt door een deletie op het chromosoom 15 afkomstig van **Mama**.
Prader Willi komt door een deletie op het chromosoom 15 afkomstig van **Papa**.

H3: Week 1: Gezondheidsrecht

Introductie

Dit hoofdstuk komt overeen met de studiestof zoals deze is behandeld in *Leerboek Gezondheidsrecht*, Engberts: Geheimhouding, 2.2.6, p. 37-47. Er wordt ingegaan op verschillende regels en wetten waar je je als arts aan dient te houden zoals de geheimhoudingsplicht en het verschoningsrecht.

De geheimhoudingsplicht

Zowel de maatschappij als de patiënt hebben belang bij de geheimhoudingsplicht. Geheimhouding van gegevens van de patiënt door de arts, geldt ten opzichte van iedereen. Alleen tegenover de patiënt is dit niet geldig. Deze heeft immers recht op begrijpelijke en volledige informatie over zijn of haar gezondheid. Een vertegenwoordiger van een wilsonbekwame of minderjarige patiënt vormt een uitzondering op de geheimhoudingsplicht. Soms zijn hier echter wel beperkingen aan verbonden.

Het **algemeen belang** van het beroepsgeheim houdt in dat iedereen zich ongehinderd tot een arts kan wenden voor hulp en bijstand. Dit draagt bij aan 'het gelijke recht op gezondheidszorg' voor iedereen. Het **individuele belang** houdt in dat de patiënt weet dat hij volledig open kan zijn tegenover zijn arts. Hij weet dat de informatie die hij aan zijn arts verschaft, niet zonder toestemming voor andere doeleinden kan worden gebruikt of aan derden kan worden gegeven.

De kennis die de artsen in het kader van hun beroepsuitoefening verwerven, valt onder het beroepsgeheim. Dit geldt ook wanneer niet de patiënt zelf, maar iemand anders, de arts in vertrouwen heeft genomen over de betreffende patiënt.

De grenzen van het beroepsgeheim worden gelegd binnen de hoedanigheid als arts. Buiten die hoedanigheid kan een arts mensen die een misdaad plegen, ook als dit zijn patiënten zijn, aangeven bij de politie.

Onder de geheimhoudingsplicht valt de zwijgplicht en het verschoningsrecht. De **zwijgplicht** geeft de arts de plicht om te zwijgen over alles wat hem tijdens zijn rol als arts over een patiënt bekend wordt. Dit betekent dat hij zowel moet zwijgen over alles wat hij over een patiënt tijdens een behandeling te weten is gekomen, als dat hij moet zwijgen over het feit dat de patiënt bij de arts onder behandeling is.

Het verschoningsrecht

Het **verschoningsrecht** houdt in dat de arts kan weigeren wanneer hij of zij als getuige wordt opgeroepen door bijvoorbeeld een rechter of iemand van politie en justitie. Wanneer de arts een beroep doet op het verschoningsrecht, is het aan de rechter of het beroep zal worden gehonoreerd. Is dat niet het geval, dan zal de arts alsnog moeten spreken. Het verschoningsrecht van een arts heeft twee belangrijke consequenties:

- **Geen aangifteplicht:** de arts is op grond van het verschoningsrecht vrijgesteld van de aangifteplicht. Iedere burger in Nederland heeft de plicht om aangifte te doen bij de politie wanneer men weet van een gepleegd ernstig misdrijf;
- **Geen inbeslagneming dossiers:** bij personen die een verschoningsrecht hebben, mogen brieven of andere geschriften waarop de geheimhoudingsplicht rust niet in beslag worden genomen. Een medisch dossier mag dus niet in beslag worden genomen door de politie, het openbaar ministerie of de rechter-commissaris, tenzij de arts daar toestemming voor geeft.

De Hoge Raad heeft echter bepaald dat inbeslagneming wél mag plaatsvinden in zeer uitzonderlijke omstandigheden, waarin het belang van de waarheid zo groot is, dat de schending van het beroepsgeheim gerechtvaardigd is.

De zwijgplicht kan alleen doorbroken worden als er sprake is van:

- Toestemming van de patiënt;
- Wettelijke plicht tot spreken. Hieronder vallen de **Wet op de lijkbezorging** en de **Wet publieke gezondheid**;
- Conflict van plichten. Met het vrijgeven van informatie kan een acuut en direct gevaar voor de veiligheid of het leven van de patiënt of anderen worden voorkomen. Bij het maken van een keuze moet de arts zich de volgende vragen stellen:
 - Is het mogelijk toestemming aan de patiënt te vragen?
 - Kan de patiënt het probleem zelf oplossen?
 - Is er een reëel risico op acuut en direct gevaar (voor anderen)?
 - Wordt het risico daadwerkelijk weggenomen door politie/justitie te informeren?
 - Is er geen andere weg om de dreiging weg te nemen?
 - Is er een redelijke verhouding tussen middel en doel?
 - Hoe wordt het geheim zo min mogelijk geschonden?

Wanneer de arts moet kiezen om de geheimhoudingsplicht wel of niet te verbreken, moet hij de beginselen van subsidiariteit en proportionaliteit meewegen. Met **subsidiariteit** wordt bedoeld dat de arts zich moet afvragen of de veiligheid van het slachtoffer ook op minder ingrijpende wijze kan worden beschermd dan de politie in te lichten. Wanneer dit het geval is, moet de arts kiezen voor het minder ingrijpende alternatief. Wanneer direct gevaar alleen kan worden opgeheven door de geheimhoudingsplicht te verbreken, is dat toegestaan.

Met **proportionaliteit** wordt bedoeld dat de schade als gevolg van de schending van de geheimhoudingsplicht in verhouding moet staan tot het voordeel dat de schending met zich meebrengt. Wanneer deze inschatting lastig is voor de arts, kan hij een vertrouwelijk overleg plegen met een collega of met de infolijn van de KNMG-artsen.

Beroepsgeheim overledenen

Er zijn geen wettelijke regels vastgelegd over het beroepsgeheim ten aanzien van overleden patiënten, maar de consensus is dat het medisch beroepsgeheim en het verschoningsrecht ook gelden voor de gegevens van overleden patiënten. Verder is van belang dat erfgenamen geen inzage mogen hebben in het medisch dossier van de overledene op basis van het zijn van erfgenamen. Alleen personen waarvan de arts inschat dat deze toestemming zouden hebben gekregen van de overledene, mogen het dossier inzien. Dit wordt **veronderstelde toestemming** genoemd. Dit betekent dat een verzoek om inzage in het dossier van een overledene altijd moet worden gemotiveerd. Ook uitdrukkelijke machtiging van de overledene, geeft de gemachtigde toestemming tot inzage van het medisch dossier.

Nawoord

Hèhè, het is je gelukt! Je hebt jouw samenvatting uitgelezen.

Wil je meer vertrouwen tanken voor het tentamen? Geen paniek! Wij kunnen je verder helpen in de vorm van handige abonnementen. Met een abonnement ontvang jij de samenvattingen altijd met korting en als eerste in huis! Nieuwsgierig geworden naar een abonnement? Bekijk dan onze website!

Nu 1 MAAND GRATIS bij een abonnement!

Wil jij de Slim Academy samenvattingen van jouw vakken altijd als eerste in huis hebben zodat jij op tijd kan beginnen met studeren? Gebruik dan de kortingscode STARTSLIM bij het afsluiten van een abonnement en krijg de eerste maand van jouw abonnement helemaal gratis!

Ga hiervoor naar www.slimacademy.nl en kies je jaar. Deze code is geldig t/m 30 september 2022.

Werken bij

Slim Academy is altijd op zoek naar gemotiveerde studenten! Lijkt het je leuk om bij ons aan de slag te gaan met het samenvatten en nakijken van samenvattingen? Dan is de rol van Studieheld zeker iets voor jou. Je kunt **werken vanuit huis**, krijgt een **riante vergoeding** en je hebt een studiegerelateerde bijbaan die **goed op je cv** staat. Heb je interesse? Stuur dan jouw motivatie en cv naar klantenservice@slimacademy.nl.

Kom in contact met Slim Academy

Wil je op de hoogte blijven van de ontwikkelingen bij Slim Academy? Kom in contact via:

www.slimacademy.nl

@SlimAcademy.nl

klantenservice@slimacademy.nl

010 214 32 45

We wensen je veel succes met studeren en het halen van jouw tentamens!

Team Slim Academy



Join de WhatsApp groep

- ✓ Chat met jouw mede-studenten
- ✓ Stel al jouw (studie)vragen aan onze studie-experts
- ✓ Krijg extra oefenvragen om jouw kennis te testen
- ✓ Krijg gratis voorbeeldsamenvattingen en supplementen

Scan de QR code hiernaast en blijf altijd up-to-date!

10.000 studenten joinde vorig jaar

The banner features a blue circular badge with the text '10.000 studenten joinde vorig jaar'. In the background, there are three smartphones displaying WhatsApp chat messages. A large QR code is overlaid on the right side of the banner.