

toren overgevoelig raken en dat tegelijkertijd de dopamine-afgifte gestimuleerd wordt tijdens blokkade van de receptoren.<sup>7</sup> Als de receptorbezetting afneemt, vindt zo een relatieve overactivering plaats. Zo wordt begrijpelijk dat ook levodopa dystone reacties kan geven, en dat een middel als haloperidol hierbij paradoxaal effectief kan zijn. De rol van de verschillende dopaminereceptoren en van andere neurotransmitter-evenwichten (met name acetylcholine) dient verder te worden onderzocht.

Dames en Heren, bijwerkingen van een geneesmiddel kunnen de dokter voor acute problemen stellen; het kan dat hij de bijwerkingen niet herkent of er geen rekening mee houdt. Zeker geldt dit als de inname van het medicijn wordt verzweigd, als de verkeerde naam van de ingenomen tablet wordt gegeven en als de inname van het middel enkele dagen geleden heeft plaatsgevonden. In het circuit van drugverslaafden bestaat een levendige handel in psychotrope stoffen, naast de bekende soft en hard drugs (het is een publiek geheim dat deze handel ook in gevangenisplaatsen plaatsvindt). Vaak gaat het om haloperidol en aanverwante medicijnen, die als 'valium' worden verkocht.<sup>8</sup> Acute dystone reacties komen frequent voor binnen deze groep; ze worden in de binnenstad van de grote steden veelvuldig waargenomen. Op onze afdeling Eerste Hulp zien wij gemiddeld 1 patiënt per 2 weken. De combinatie van torticollis en trismus leidt soms tot de diagnose 'epilepsie', zoals bij patiënt A. In het geval van opisthotonus of retrocollis kan verwarring ontstaan met meningeale prikkeling. Vaak ook houdt men het beeld voor hysteric, zoals bij patiënt B, omdat het bizar en wisselend is en kan toenemen door externe stimuli en emoties.

Het gaat hier echter in principe om een onschuldige, voorbijgaande, maar angstaanjagende en pijnlijke aan-doening, die met een injectie van een anticholinergicum zoals biperiden is te couperen. Men kan voorts een langer werkend anticholinergicum in tabletvorm meegeven om recidief te voorkómen. In het geval van twijfel over de mogelijkheid van een (focale) epileptische aanval doet men geen kwaad met het geven van diazepam of clonazepam per suppositorium of intraveneus, aangezien deze middelen ook effectief zijn bij de dystonie. Men wake ervoor te snel de diagnose 'hysteric' te stellen bij vreemde verschijnselen, zeker als die zich voordoen bij jonge mannen die bekende druggebruikers zijn.

#### LITERATUUR

- 1 Simpson GM, Pi EH, Sramek JJ. Neuroleptics and antipsychotics. In: Dukes MNG, ed. Meyler's side effects of drugs. 11e ed. Amsterdam: Elsevier, 1988: 108-11.
- 2 Lakke JPWF. Classification of extrapyramidal disorders. *J Neurol* 1981; 51: 311-27.
- 3 Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reactions with metoclopramide. *Br Med J* 1985; 291: 930-2.
- 4 Roos RAD, Bruyn GW. Symptomatic dystonias. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. Handbook of clinical neurology. Vol 49. Amsterdam: Elsevier, 1986: 541-7.
- 5 Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reactions to prochlorperazine and haloperidol in the United Kingdom. *Q J Med* 1986; 230: 549-56.
- 6 Rupniak NMJ, Jenner P, Marsden CD. Acute dystonia induced by neuroleptic drugs. *Psychopharmacology* 1986; 88: 403-19.
- 7 Kolbe H, Clow A, Jenner P, Marsden CD. Neuroleptic-induced acute dystonic reactions may be due to enhanced dopamine release on to supersensitive postsynaptic receptors. *Neurology* 1981; 31: 434-9.
- 8 Demetropoulos S, Schauben JL. Acute dystonic reactions from 'street valium'. *J Emerg Med* 1987; 5: 293-7.

Aanvaard op 26 juni 1991

## Commentaren

### *Welk nut heeft een onderzoekstage in de tropen voor Nederlandse studenten geneeskunde?*

B. GRYSSELS

Als wetenschappelijke mededeling is het artikel van Engelsbel et al. in de eerste plaats relevant voor Ecuador, hoewel het ook voor Nederlandse artsen nuttig is geconfronteerd te worden met de schrijvende gezondheidstoestand in ontwikkelingslanden. Ongetwijfeld roept het onderzoek bij velen ook methodologische en inhoudelijke vragen op, maar daar ga ik slechts zijdelings op in. Inderdaad dient het artikel ook, en misschien wel vooral, gelezen te worden als het verslag van een bijzondere persoonlijke ervaring. Heel wat studenten in de genees-

Zie ook het artikel op bl. 2428.

kunde of biomedische wetenschappen kiezen ervoor om of zelfs meer van hun onderzoekstages in ontwikkelingslanden door te brengen. De motivaties lopen uiteen: interesse voor vreemde culturen en ontwikkelingsproblematiek, het verlangen zelfstandig en origineel onderzoek uit te voeren, de verstandige wens een vermeende roeping naar ontwikkelingswerk aan een praktijktest te onderwerpen, en, waarom niet, de drang naar een exotisch avontuur. Sommigen regelen hun tropenstage zelf, via een persoonlijke relatie of door het aanschrijven

Rijksuniversiteit, Laboratorium voor Parasitologie, Postbus 9605, 2300 RC Leiden.  
Dr. B. Gryssels, arts-parasitoloog.

an een reeks instituten; anderen worden ingeschakeld in een lopend samenwerkingsverband van de uitzendende afdeling met een onderzoeksgroep in de tropen.

Heeft een tropenstage zin in de opleiding van een Nederlands arts of biomedicus? Voor degenen die een tropencarrière ambiëren, is het antwoord duidelijk. De kandidaat-ontwikkelingswerker zal zijn motivatie en geschiktheid ongetwijfeld beter kunnen beoordelen na een confrontatie met de werkelijkheid, die ontvuchtend, maar ook inspirerend kan werken. Maar ook voor studenten die dergelijke plannen (nog) niet koesteren, is een onderzoekstage in ontwikkelingslanden meestal een zinvolle ervaring.

Planning, uitvoering en rapportage van een dergelijk onderzoek vereisen een grote mate van initiatief en zelfstandigheid. Het onderwerp en de benodigde kennis en technieken vallen veelal buiten de routineopleiding en vragen een aanzienlijke extra inspanning van de student. Ook Engelsbel vermeldt de moeizame totstandkoming van de stage; men blijft er nieuwsgierig naar hoe het ten slotte gelukt is en wat de achtergrond van het onderzoek was.

De praktische voorbereiding en de fondswerving (de meeste studenten betalen zelf een deel van de onkosten), de reis op zich en het leven en werken met vreemde mensen in een totaal andere omgeving, stellen hoge eisen aan stressbestendigheid, inlevings- en aanpassingsvermogen. Een respectvolle instelling tegenover plaatselijke collega's, medestudenten en bevolking is essentieel. Het leren spaarzaam omgaan met geringe en eenvoudige middelen vergde ook volgens Engelsbel veel aanpassing. Het zou interessant geweest zijn om te lezen hoe het samenwerken en -leven met de Ecuadoraanse studenten verliep. In ieder geval zal haar kennis van het Spaans erop vooruitgegaan zijn: elk tropenonderzoek is onvermijdelijk een intensieve taalstage. De persoonlijke eigenschappen en de algemene kennis die van nut zijn voor een tropenonderzoek komen dus in elke carrière van pas.

Hoewel dit vaak betwijfeld wordt, kan onderzoeksmatig wel degelijk heel wat geleerd en gepresteerd worden in een tropenstage. Het formuleren van een precieze doelstelling en van een adequaat maar realistisch protocol is van nog groter belang dan voor Nederlandse stages. Er is immers weinig ruimte voor vergissingen en aanpassingen; in dit geval was het bijvoorbeeld niet mogelijk achteraf nog gauw even de BCG-status van de patiënten na te kijken. Meestal zullen geen al te ingewikkelde technieken toegepast of aangeleerd worden. Juist in de tropische gezondheidszorg kunnen echter nog veel basale vragen met eenvoudige middelen beantwoord worden, hoewel zeker bij kortere stages de verwachtingen en vooral de pretenties niet al te hoog gespannen moeten zijn. Op basis van het beschreven onderzoek kan de regionale gezondheidsdienst van Chimborazo zich een – blijkbaar toch nog verrassend – idee vormen van de ernst van het tuberculoseprobleem. Het hanteren van praktische problemen onder logistiek slechte omstandigheden is vaak leerzamer dan het routinematig toepassen van technieken in een goed uitgerust laboratorium onder

uitgebreide supervisie. Ongetwijfeld kwam Engelsbel terug met een zeer praktische ervaring aangaande kleurmethoden, microscopie en kweekbodems. Een bijzondere aandacht voor houdbaarheidsdata zal haar wellicht levenslang bijblijven.

Een onderzoek in de tropen heeft veelal een epidemiologische en statistische component, bepaald nuttige wetenschappelijke oefeningen voor iedere student geneeskunde. Meer diepgang op dit gebied had het hier beschreven werk een extra dimensie kunnen geven. Misschien had een parallel onderzoek in een willekeurige steekproef van de bevolking niet alleen een idee gegeven van de ware prevalentie, maar door vergelijking met de nu bekomen cijfers ook van de doeltreffendheid van het toneelstukje als wervingsprocedure.

Dit laatste onderdeel van het onderzoek illustreert hoe de socioculturele aspecten van ziekte en gezondheid in ontwikkelingslanden veel duidelijker naar voren komen dan in de meeste Nederlandse stages. Het besluit dat niet alleen medische verbeteringen, maar ook hygiënische vooruitgang nodig is om tuberculose te bestrijden, stond ongetwijfeld ook in de syllabus, maar is voor de auteur nu in elk geval wel een doorleefde overtuiging geworden.

Ten slotte plaatst een tropische onderzoekservaring de gezondheidsproblematiek van ons rijke Westen in een ander, nuttig perspectief. Vele van onze luxeproblemen krijgen een relatief karakter als men de dagelijkse medische praktijk in een ontwikkelingsland meemaakt heeft. De noodzaak om scherpe prioriteiten te stellen was blijkbaar ook voor Engelsbel een bijna schokkende openbaring. De beslissing van het Ecuadoraanse ministerie alleen patiënten te behandelen in grotere dorpen was waarschijnlijk ingegeven door de noodzaak de geringe middelen zo efficiënt mogelijk in te zetten. Ook in onze maatschappij zijn 'keuzen in de zorg' van toenemend belang. De 'uitvergroete' schaal van een ontwikkelingsland zou wellicht voor heel wat verantwoordelijken in dezen een nuttige denkoefening opleveren. Bij de in het artikel voelbare teleurstelling over de matige respons van het Ecuadoraanse ministerie komt niet alleen de dualiteit tussen individuele geneeskunde en volksgezondheidszorg, maar tevens fundamentele ontwikkelingsproblematiek om de hoek kijken. Behalve goede diagnostica en geneesmiddelen (die lang niet altijd beschikbaar zijn) vereist een bestrijdingsprogramma goed opgeleide mankracht, bestendige structuren en haalbare strategieën. De successen van een kleinschalig 'pilot'-project leiden tot niets, ja zelfs tot ontmoediging, als de opzet niet past in de planning van de beschikbare gezondheidsdiensten.

Een stage in een ontwikkelingsland kan dus zeker bijdragen aan de vorming tot onderzoeker, arts, mens. Het is verheugend dat zo vele jongeren de interesse en de motivatie opbrengen om hun blikveld en ervaring te verruimen. Vele problemen en beperkingen van een tropenonderzoek heb ik niet belicht. De studenten moeten beseffen dat een tropenstage een gunst is; veelal is hun opvang en begeleiding voor de supervisor ter plaatse een aanzienlijke extra last, die niet opweegt tegen het

mogelijk behaalde resultaat. Hen past dus erkentelijkheid en bescheidenheid. Voor een tropencarrière op langere termijn zijn tenslotte maar weinigen uitverkoren. Maar terwijl de meeste van onze levensjaren verglijden in

vergetelheid, zullen ook slechts enkele tropenmaanden een onuitwisbare herinnering blijven.

Aanvaard op 2 december 1991

## *Duplicatie van DNA bij hereditaire motorische en sensibele neuropathie (ziekte van Charcot-Marie-Tooth) type Ia*

J. E. HOOGENDIJK, F. BAAS, M. DE VISSER EN P. A. BOLHUIS

Onderzoek naar erfelijke ziekten is de laatste jaren ingrijpend veranderd door het beschikbaar komen van nieuwe moleculair-genetische technieken. Gemuteerde genen kunnen worden gelokaliseerd door middel van genetisch koppelingsonderzoek met chromosomale DNA-markers. Op basis van lokalisatieonderzoek kan worden getracht het gen en de mutatie te identificeren. Bij de hereditaire motorische en sensibele neuropathie type I (HMSN I, ziekte van Charcot-Marie-Tooth type I) wordt sinds enkele jaren genetisch koppelingsonderzoek verricht. Onlangs is door onderzoekers van de Universiteit van Antwerpen en van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam, en onafhankelijk van hen, door onderzoekers in Houston, een ontdekking gedaan die het verdere onderzoek drastisch beïnvloedt en kan worden toegepast bij het oplossen van klinische problemen.

HMSN is een vooral motorische polyneuropathie met een geschatte prevalentie van 1:5000.<sup>1,4</sup> De klinische verschijnselen beginnen meestal voor het 20e levensjaar en het beloop is langzaam progressief. De ernst varieert: sommige patiënten hebben vrijwel geen symptomen, anderen vertonen ernstige atrofie en parese van de onderbeenspieren en hebben voetmisvormingen zoals holvoeten en klompvoeten. Bij deze patiënten zijn de handen ook vaak aangetast. Op grond van overervingsvorm, neurofysiologische en neuropathologische bevindingen en eventuele bijkomende klinische symptomen worden verschillende typen onderscheiden.<sup>1</sup> Type I komt het frequentst voor en wordt gekenmerkt door sterk vertraagde zenuwgeleidingssnelheden en demyeliniserende afwijkingen, zichtbaar bij histologisch onderzoek van een zenuwbiopsie.

In 1989 is genetische koppeling gevonden tussen het HMSN I-gen en twee markers op de korte arm van chromosoom 17,<sup>5</sup> wat betekent dat het ziektegen zich in de buurt van deze markers bevindt. Deze koppeling is daarna snel bevestigd door onderzoek bij vele andere families.<sup>6-10</sup> Sindsdien is het onderzoek gericht op het

nauwkeuriger lokaliseren van het HMSN I-gen met andere markers in dit gebied van het DNA.<sup>9-12</sup> Een van deze markers toonde een onbekend fenomeen. Sommige onderzochte patiënten bleken namelijk niet homozygoot (twee kopieën van één allel), of heterozygoot (één kopie van twee allelen) te zijn, maar hadden drie allelen. Tevens hadden heterozygote patiënten één van de twee allelen in grotere hoeveelheid dan het andere (figuur). De verklaring hiervoor is dat een DNA-fragment op één van beide chromosomen is gedupliceerd.<sup>13,14</sup> Dat deze duplicatie de mutatie is die de ziekte veroorzaakt, en niet een coincidentie, is aannemelijk omdat de duplicatie aanwezig bleek bij alle patiënten, en afwezig bij alle gezonde familieleden uit 19 families.<sup>13,14</sup>

Uit genetisch oogpunt is dit een interessante vondst, omdat verreweg de meeste tot dusverre gerapporteerde mutaties puntmutaties of deleties zijn. Over het effect van duplicatie is dan ook nog maar weinig bekend. Als het HMSN I-gen door de duplicatie wordt onderbroken, zullen de transcriptie van dit gen en dus het gevormde eiwit onvolledig zijn. Als daarentegen het gen geheel binnen het gedupliceerde DNA-fragment valt, dan zou de ziekte kunnen worden veroorzaakt door een overmaat aan genproduct ('gen-dosiseffect'). Het onderzoek is nu gericht op het bepalen van de grenzen (breekpunten) van de duplicatie. Van hieruit zal gezocht kunnen worden naar het ziekte locus. Voorlopige resultaten wijzen er echter op dat de duplicatie een grote omvang heeft, voldoende om meerdere genen te bevatten.

Een belangrijk winstpunt van deze ontdekking heeft betrekking op de genetische heterogeniteit van de ziekte. Bij verreweg de meeste onderzochte HMSN I-families is de erfgang autosomaal dominant en ligt het gen op chromosoom 17 (HMSN Ia), maar er zijn ook families met de autosomaal dominante erfgang beschreven met een mutatie op chromosoom 1 (HMSN Ib) of op een ander, nog niet geïdentificeerd chromosoom.<sup>7,10,15</sup> Bovendien zijn er geslachtsgebonden en autosomaal recessieve vormen, die fenotypisch niet van de autosomaal dominante vormen zijn te onderscheiden.<sup>2,16</sup> Bij afwezigheid van man-naar-manovererving kan niet met zekerheid worden gedifferentieerd tussen de autosomaal dominante en de geslachtsgebonden vormen. Dit blijkt wel mogelijk te zijn door middel van koppelingsonderzoek, maar dat is alleen uitvoerbaar met grote families.

Academisch Medisch Centrum, afd. Neurologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Mw. J. E. Hoogendijk en mw. dr. M. de Visser, neurologen; dr. F. Baas en dr. P. A. Bolhuis, moleculair biologen.

Correspondentie-adres: mw. J. E. Hoogendijk.