

Toepassing van de applicatielepel

Na zorgvuldige reiniging van de gebitselementen door middel van een borstel met fluoridehoudende tandpasta en tanddraad wordt de met gel gevulde applicatielepel over de gebitselementen heen geschoven, waarna de patiënt moet dichtbijten. Dit dichtbijten voorkomt namelijk het aanzuigen van lucht.

Het fluoride wordt gedurende 4 minuten geapplied. Daarna neemt de patiënt de lepel uit de mond, spoelt de mond voorzichtig schoon met zo min mogelijk water en reinigt de applicatielepel onder de kraan. De patiënt krijgt bovendien het advies gedurende het eerste uur niets te eten en te drinken. Deze behandeling dient iedere week te worden herhaald.

De auteur dankt de heer J. Doornenbal, hoofd van het Tandtechnisch Laboratorium van de Vrije Universiteit te Amsterdam, voor de verleende medewerking.

Summary:

Title: Self-application of fluoride gels by means of an individual tray for patients wearing removable partial dentures.

Since fluoridation of the public water supply has been cancelled, other methods have to be evolved to protect the teeth from caries.

Especially in patients with a mutilated dentition who wear removable prosthodontic appliances with natural teeth as abutments, the protection of the remaining teeth is of paramount importance.

A method to manufacture a partial individual fluoride gel application tray is described. The use of the tray is explained, and the advantages of this method are discussed.

Literatuur:

1. Backer Dirks, O., Houwink B., Kwant, G. W. (1974): A nine year study of topical applications with stannous fluoride in identical twins and the caries experience after ending the applications. *Caries Res* 8: 27.
2. Gülzow, H. J. (1973): Kariesprophylaxe durch lokale Applikation von Fluorid als Lösung, Lack oder Gel? *Dtsch Zahnärztl Zeitschr* 28: 592.
3. Horowitz, H. S. (1970): Reports of councils and bureau's. The current status of topical fluorides in dentistry. *J Am Dent Assoc* 18: 166.

4. Horowitz, H. S. (1973): A review of systematic and topical fluorides for the prevention of dental caries. *Comm Dent Oral Epid* 1: 104.
5. Hotz, P. (1972): Fluoride level in surface enamel after application of fluoride gel. *Helvetia Odont Acta* 16: 32.
6. König, K. G. (1967): Kariesprophylaxe durch lokale Fluoranwendung. *SMZ/RMSO* 77: 555.
7. Mellberg, J. R. (1973): The acquisition of fluoride by tooth enamel in vivo from self-applied APF gel and prophylaxis paste. *Caries Res* 7: 173.
8. Mellberg, J. R. (1973): Fluoride uptake and caries inhibition from self-application of an acidulated-phosphate-fluoride prophylaxis paste. *Caries Res* 8: 52.
9. Mühlmann, H. R. (1967): Die Kariesprophylactische Wirkung der Aminfluoride. *Sonderdruck aus Quintessenz* 18, Referat 3192, Hefte 5.
10. Stearns, R. I. (1973): Incorporation of fluoride by human enamel. III, In vivo effects of nonfluoride and fluoride prophylactic pastes and APF gels. *J Dent Res* 52: 30.

Juli 1977.

De Boelelaan 1115,
Amsterdam.

GENETIC ENGINEERING (III)

ETHIEK EN VEILIGHEIDSASPECTEN

A. RÖRSCH

Trefwoorden: Genetica

Inleiding

In voorgaande artikelen^{*)} werd een overzicht gegeven van de onconventionele methoden die thans in de moleculaire en somatische cel-genetica worden gebruikt. Hierin is naar voren gebracht dat een gedeelte van deze ontwikkelingen zich nog in het 'science fiction'-stadium bevindt, doch een ander gedeelte vandaag aan de dag een realiteit is waaraan moge-



Tigerhilia Terribilis

Uit het laboratorium voor Moleculaire Genetica van de rijksuniversiteit te Leiden

lijk voor de samenleving gevaren zijn verbonden.

Als algemene definitie voor 'genetic engineering' werd gekozen: elke genetische manipulatie die tot een nieuwe combinatie van erfelijke eigenschappen leidt, waarbij geen gebruik gemaakt wordt van de normale seksuele cyclus. Deze definitie is op zichzelf nog niet erg alarmerend, zolang met behulp van genetic engineering overeenkomstige nieuwe combinaties van erfelijke eigenschappen worden gemaakt, die ook langs de normale weg — met de seksuele cyclus — gevormd kunnen worden. De tijd dat de biologie vooral een beschrijvende wetenschap was, waarbij het experimentele gedeelte zich beperkte tot het een 'handje' helpen van

de natuur (bijvoorbeeld door het kweken van organismen onder laboratoriumomstandigheden), is echter voorbij. De biologie gaat thans een schepende fase in, vandaar ook de term 'genetic engineering'.

Twee soorten experimenten verdienen daarbij vooral de aandacht: (1) de produktie van vele, genetisch identieke individuen (waaronder mensen), en (2) de constructie van genetische combinaties (nieuwe species) die in de natuur niet worden aangetroffen. De eerste soort experimenten, bij sommige dieren en bij vele planten reeds met succes uitgevoerd, is in de humane biologie nog onmogelijk, doch gezien de verstrekkende gevolgen die dit kan hebben verdienen deze experimenten zeker al de aandacht. De tweede soort experimenten heeft vooral betrekking op de constructie van bacteriën met genetische informatie die uit hogere organismen afkomstig is. Deze experimenten worden thans uitgevoerd zonder dat absolute zekerheid bestaat over de eigenschappen van de te construeren

^{*)} Genetic engineering I: Onconventionele methoden voor de constructie van nieuwe species. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 84 (1977), juli/aug. pag. 237.

Genetic engineering II: De inbouw van dierlijke genen in bacteriën. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 84 (1977), november pag. 378.

organismen. Gezien de urgentie die aan een stellingname inzake de tweede soort experimenten is gebonden, zal in dit artikel daarop de aandacht worden geconcentreerd.

Grenzen aan de wetenschapsbeoefening

'Wij hebben in onze tijd niet meer de behoefte om, als lang geleden, te klagen over de vloek der wetenschap. Maar wij voelen zeker evenmin lust om met een vorig geslacht te juichen over de zegeningen van de wetenschap. Wij zien de zaken wellicht nuchterder; wetenschap en onderwijs zijn niet anders dan het menselijk leven zelf in een hogere graad van bewustheid. Maar naar die bewustheid moet dan ook met alle kracht worden gestreefd', aldus de eerste minister van O.K. & W. na de oorlog, Prof. Dr. G. van der Leeuw, bij de installatie van de staatscommissie Reorganisatie van het Hoger Onderwijs, in 1946.

Mede naar aanleiding van de ontwikkelingen in de kernfysica is er overal in de wereld heftig gediscussieerd over de grenzen aan onze vrijheid van wetenschapsbeoefening, doch helaas moeten wij constateren dat de technische ontwikkeling door de eeuwen heen steeds is vooruitgelopen op ons vermogen en onze wil, die ontwikkeling te beheersen. De oorzaak van het onvermogen tot beheersing moeten wij vooral zoeken in de verdeeldheid in de wereld. Is enerzijds elk van de afzonderlijke ontwikkelde landen toch wel als een rechtstaat te beschouwen, die leefgemeenschappen vormen waarbinnen met vrucht regels zijn gesteld om de mensen tegen elkaar en tegen zichzelf te beschermen, anderzijds geldt tussen de staten onderling toch nog steeds het recht van de sterkste, ondanks de instelling van de Verenigde Naties. Een wereldrechtsorde is uiteindelijk ook voor de natuurwetenschappers de enige 'oplossing' om tot een beheersing van de wetenschapsbeoefening te komen. Het vooruitzicht daarop is vooralsnog gering. Er moet dus geroeid worden met de riemen die er zijn en dat zijn voor mij het tot stand brengen van

een zo intensief mogelijke internationale samenwerking op wetenschappelijk gebied en een vrije uitwisseling van experimentele gegevens. Iedere vorm van internationale wetenschappelijke samenwerking moet van harte worden toegejuicht. Aangezien dat echter geen enkele waarborg biedt tegen het zich onttrekken van bepaalde groeperingen aan eventueel overeengekomen regels, geraakt een toenemend aantal onderzoekers tot de overtuiging, naar analogie van de pacifistische beweging die éézijdige ontwapening vóórstaat, dat ook bepaalde richtingen van wetenschappelijk onderzoek eenzijdig dienen te worden afgeremd (zo dat al mogelijk is!). Naast deze 'duiven' is er uiteraard ook een toenemend aantal 'haviken', die uit rationele en emotionele overwegingen het tegendeel propageren omdat natuurwetenschappelijke onderzoekers geen betere of slechtere mensen zijn dan politici: niets menselijks is hun vreemd en *ambitie* is vaker de drijfveer tot wetenschappelijk onderzoek dan oprechte nieuwsgierigheid naar het hoe en waarom in de natuur.

Hoewel er sprake is van een zekere analogie, zit er in de discussie over de (eventueel eenzijdige) begrenzing van de wetenschapsbeoefening toch een aantal wezenlijk andere elementen dan in de discussie over de begrenzing van de wapening.

De analogie manifesteert zich vooral in de mogelijkheid, naast het gevreesde nucleaire wapen nog meer chemische en biologische wapens te ontwikkelen dan er al zijn. De in ontwikkeling zijnde kern-chemie (dat is 'genetic engineering') biedt ongetwijfeld die mogelijkheid. Door bijvoorbeeld het gen voor tetanustoxine-productie uit *Clostridium* in *E.coli* te kloneren (zie het tweede artikel in deze serie) kan een organisme worden gemaakt dat zich bij routine-bacteriologisch onderzoek aan de waarneming onttrekt en een honderdvoudige productie van het dodelijke toxine levert. In het huidige stadium van de gewapende vrede (en randoorlogen) ziet de havik in de ontwikkeling van zo'n

organisme een mogelijkheid de krachtsverhoudingen in balans te houden, terwijl de duif de nadruk zal leggen op de betekenis ervan in de bewapeningswedloop.

Zoals door een vergissing de nucleaire oorlog kan losbarsten, kan bij toepassing – zelfs op kleine schaal – van een biologisch wapen een infectieziekte zich over de gehele wereld uitbreiden. Het gevaar van het terroristisch gebruik van zo'n 'wapen' mag men vooral niet onderschatten. Deze gedachtengang volgend, komt men voor zichzelf wellicht tot de conclusie dat zulks een reden moet zijn, niet aan een dergelijke ontwikkeling mee te werken. Dit brengt de discussie echter weer op een ander vlak, waarin de natuurwetenschappers het onderling ook nogal oneens zijn: hoe waarde-vrij is zuivere wetenschapsbeoefening? In het geval van genetic engineering kunnen we bijvoorbeeld de vragen stellen, wie heeft nu werkelijk de eerste stoot gegeven tot de mogelijkheid een nieuw gevaarlijk organisme te construeren en wat is in de ontwikkelingsgang de meest essentiële stap geweest? Waren dat de onderzoekers, die in 1944 voor het eerst bacterie-transformatie uitvoerden, of de Ph. D. studente, die in Stanford in 1967 voor het eerst een restrictie-enzym isoleerde dat naderhand nodig bleek om recombinant-DNA-moleculen te kunnen maken?

Of was het de heer Gratia, die 50 jaar eerder een nieuwe techniek bedacht om bacteriofagen te titreren? Of Pasteur misschien?

Aldus consequent door-redenerend komt men òf tot de conclusie dat men zich van alle wetenschapsbeoefening moet afwenden, òf men stelt uitsluitend het individu verantwoordelijk, dat daadwerkelijk het tetanustoxinegen naar *E. coli* overbrengt, daarmee een vrijbrief gevend aan alle *nuttige* toepassingen die uit overeenkomstig onderzoek kunnen voortvloeien. De eerste conclusie komt mij meer absurd voor dan de tweede, want in welke situatie zouden wij ons thans bevinden indien wij bijvoorbeeld in de vijftiger jaren hadden besloten

uitsluitend de bekende technologie toe te passen bij het opvangen van de slachtoffers van de polio-epidemieën door de constructie van steeds meer ijzeren longen, in plaats van met kracht het fundamentele virus-onderzoek voort te zetten?

Dit soort overwegingen leidt er toe dat men bij het zich bewust worden van elke nieuwe ontwikkeling in de wetenschap, mogelijke nuttige tegen evengoed mogelijke kwalijke toepassingen en gevaren gaat afwegen, voor zover men ze zich kan voorstellen. Het bijzondere element in de discussie tussen de duiven en de haviken waarop ik eerder doelde, zit in het volgende opgesloten.

In de biologische wetenschap zijn de experimentele mogelijkheden om onze kennis te vermeerderen nog haast onbegrensd. De ene benadering zal eerder tot een bepaald doel leiden dan de andere. We hebben ons inmiddels wel gerealiseerd dat de beschikbare middelen voor wetenschappelijk onderzoek niet onbegrensd zijn. Er moeten dus prioriteiten worden gesteld. Moeten we ons in eerste aanleg niet vooral gaan richten op dat soort wetenschappelijk onderzoek, dat bijdraagt aan de oplossing van problemen waar de huidige samenleving mee kampt (Heering, 1975)?

Deze gedachtengang heeft ons inmiddels de kreet 'maatschappelijk relevant onderzoek' opgeleverd, hetgeen dan nog iets anders is dan toegepast onderzoek. Onder het eerste verstaat men mede het zuiver wetenschappelijk onderzoek dat nog nodig is om het daarop volgende toegepast onderzoek mogelijk te maken. Deze kretologie brengt ons niet ver, omdat een dusdanige definiëring van maatschappelijk relevant onderzoek een overschatting inhoudt van de mogelijkheden het zuiver wetenschappelijk onderzoek daadwerkelijk te sturen. De wildgroei van het wetenschappelijk onderzoek, veroorzaakt door allerhande toevallige factoren, is een feit dat niet is weg te praten. Het in alle richtingen uitdijen van de wetenschappelijke kennis is ook noodzakelijk om het toegepaste onderzoek van tien jaar na nu niet

volledig te steriliseren. Het is buitengewoon moeilijk om in het vlak van het zuiver wetenschappelijk onderzoek enige andere prioriteit te stellen dan: het gebied is rijp voor experimentele benadering en veelbelovend. Daarnaast is er natuurlijk een prioriteits-bepaling nodig om mankracht te verdelen over zuiver wetenschappelijk en toegepast onderzoek, zowel vanwege economische als vanwege ethische motieven. Ik ben daarom van mening dat de grens in de vrijheid van wetenschapsbeoefening tussen zuiver wetenschappelijk en toegepast onderzoek moet worden getrokken. De samenleving moet wennen aan het idee, dat alles wat technisch – op grond van door wetenschappelijk onderzoek verkregen kennis – mogelijk is, nog niet zonder meer mag worden toegepast.

Te veronderstellen dat op korte termijn daarvoor werkelijk regels komen, waaraan men zich over de gehele wereld ook houdt, is tamelijk naïef. We moeten daar wel naar streven, want het komt mij nog naiever voor dat men werkelijk over de gehele wereld de wetenschappelijke nieuwsgierigheid van alle onderzoekers ooit onder controle zou kunnen krijgen. Het is in deze geest dat in februari 1975 te Pacific Grove, op initiatief van de National Academy of Science van de Verenigde Staten, 150 wetenschappelijke onderzoekers uit de gehele wereld bijeen kwamen, om zich te beraden op de gedragsregels voor het kloneren van DNA.

Het embargo op moleculaire klonering
Spoedig nadat het eerste hybride DNA-molecuul (van bacteriofaag lambda en het dierlijk virus SV40) in de V.S. was geconstrueerd, realiseerde men zich het potentiële gevaar indien dit molecuul in *E.coli* werd gebracht, daarna uit het laboratorium zou kunnen ontsnappen en zich vervolgens over de wereld zou kunnen verspreiden. Bij verscheidene conferenties in de V.S. onstonden hierover heftige discussies, die uiteindelijk resulteerden in een verklaring van Paul Berg et al., 1974, waarbij de onderzoekers in de hele wereld werd ver-

zocht twee typen experimenten voorlopig op te schorten:

1. het inbrengen van tumorvirus-DNA in bacteriën;
2. het tot stand brengen van koppeling tussen plasmiden die resistenties tegen antibiotica bepalen en die nog niet in de natuur zijn aangetroffen.

Door dit embargo behoefde men zich in eerste aanleg niet weerhouden te voelen andere stukjes DNA van dierlijke of menselijke oorsprong in bacteriën te brengen, maar hier zit toch wel een adder onder het gras. In het vorige artikel is het zogenaamde 'shot gun experiment' beschreven, waarbij een dierlijk DNA in kleine stukjes wordt geknipt die elk vervolgens aan een bacteriële vector worden gekoppeld. Indien in het 'normale' dierlijke of menselijke genoom, DNA-stukken voorkomen van latente virussen, zoals dat bij bacteriën het geval kan zijn, is het theoretisch niet uitgesloten dat we onopgemerkt een dierlijk virus DNA in een bacterie brengen.

De verklaring van Berg et al. heeft niet nagelaten in de wetenschappelijke wereld en daarbuiten indruk te maken. Het was niet eerder voorgekomen, dat een groep wetenschappelijke onderzoekers zich op deze wijze tot alle collegae richtte met het verzoek zich beperkingen inzake hun wetenschappelijk onderzoek op te leggen. De 'nobele' daad werd echter spoedig ook van verschillende zijden belachelijk gemaakt, met name door specialisten op het gebied van de medische microbiologie en ecologie (Anderson, 1974; Brownlee, 1974; Edwards, 1974), die de angst van de Amerikaanse onderzoekers als nogal overdreven kenmerkten.

Het is inderdaad een feit dat vele medische microbiologen, overal in de wereld, dagelijks levensgevaarlijke micro-organismen, op daartoe geëigende wijze, hanteren, die bij eventueel ontsnappen uit het laboratorium een wezenlijk gevaar voor de samenleving zouden kunnen opleveren. In eerste aanleg hebben de moleculair-

biologen het gevaar van hun kunstprodukt wellicht overschat, de vraag is echter of de sceptische medici voldoende doordrongen waren van het feit dat een vergelijking tussen bestaande en bekende, zeer pathogene bacteriën en nieuwe kunstproducten in een belangrijk opzicht niet opgaat. Een door verrregaande slordigheid uit het laboratorium ontsnapte *Pasteurella pestis* manifesteert zich spoedig door zijn ziekmakend (en dodelijk) vermogen. Zo'n ongeluk kan in het uiterste geval tot een ramp uitgroeien, maar biedt toch ook bekende mogelijkheden tot inperking. Indien tumorvirus-DNA bevattende bacteriën uit het laboratorium ontsnappen, merkt men dat niet snel op. Wanneer deze bacteriën zich om één of andere reden sneller zouden vermenigvuldigen dan het wilde type, zou verbreiding over een groot gebied mogelijk zijn zonder dat dit werd opgemerkt.

Hierop geattendeerd reageerden de sceptici met de mededeling het erg onwaarschijnlijk te achten dat een dergelijke bacterie met extra tumorvirus-DNA werkelijk grote overlevingskansen zou hebben in de vrije natuur en voorts dat de tumorvirussen waarmede wordt gewerkt (bijvoorbeeld SV40) zelf een zeer lage infectiviteit hebben en dat die van het DNA nog wel enige ordes van grootte minder zou zijn. Nu is het een feit dat in de vijftiger jaren meer dan honderdmiljoen mensen onopgemerkt zijn ingespoten met SV40 virus en tot op heden zonder opvallende gevolgen. Dit virus kwam namelijk voor in de eerste polyomelitis vaccins die op apeniercellen werden bereid.

Wanneer Berg et al. zich niet met zoveel tam-tam tot de pers had gewend, zou door deze reacties de kwestie waarschijnlijk als een storm in een glas water zijn beschouwd. Men kon echter de publikatie van de – zeker wel bekende – moleculairbiologen niet negeren en het gevolg is dan ook een reeks van symposia over dit onderwerp geweest, alwaar de nodige relevante maar ook irrelevante discussies werden gehouden. Verwarring bleef vooral bestaan, omdat

tot deze bijeenkomsten weinig of geen medische microbiologische en ecologische experts werden uitgenodigd.

Het Ashby report

In Groot-Brittannië echter werd de zaak van overheidswege spoedig op een professionele manier aangepakt. Een staatscommissie onder leiding van Lord Ashby werd ingesteld. Deze bestond wél uit experts en bovendien betrachtte men de zorgvuldigheid geen van de leden zelf direct belang te laten hebben bij de nieuwe wetenschappelijke ontwikkeling. Deze commissie kwam in januari 1975 tot de uitspraak

1. dat, zoals bij elke nieuwe constructie, aan de constructie van micro-organismen met recombinant DNA ongetwijfeld gevaren kunnen kleven;
2. dat men deze echter moeilijk kan schatten vóór de organismen eenmaal zijn gemaakt en getest; doch vooral
3. dat ongetwijfeld voldoende adequate veiligheidsmaatregelen getroffen kunnen worden om de eventuele potentiële gevaren te bezweren.

Het Ashby report benadrukte tevens de enorme nieuwe mogelijkheden die de techniek bood, zoals deze ook in het vorige artikel zijn uiteengezet. Het rapport signaleerde ook de lacune die er in de wetgeving bestaat ten aanzien van voorschriften voor het hanteren van potentieel gevaarlijk microbiologisch materiaal.

De Conferentie van Pacific Grove

Ook bij de conferentie van Pacific Grove (februari 1975) heeft men zich veel moeite getroost onderzoekers van uiteenlopende disciplines bijeen te brengen; daarnaast waren ook juristen en een tiental wetenschapsjournalisten uit de Verenigde Staten aanwezig. Reeds vóór het verschijnen van het Engelse Ashby report had men zich ook in de V.S. gerealiseerd dat een ongeconditioneerd handhaven van het embargo niet realistisch zou zijn. Door een aantal subcommissies waren reeds enige maanden vóór de eigenlijke conferentie pre-advie-

zen opgesteld, die in feite kunnen worden gezien als een nadere uitwerking van het Ashby report omdat concrete voorbeelden van te treffen veiligheidsmaatregelen voor verschillende typen experimenten worden gepresenteerd.

Ook na deze conferentie bleef er nog wel degelijk een verzoek tot embargo rusten op die experimenten, welke men bij de huidige kennis van zaken potentieel werkelijk gevaarlijk acht en waarvoor het uit wetenschappelijk oogpunt niet zo dringend is dat deze onmiddellijk worden uitgevoerd. In deze klasse vallen experimenten waarbij genen voor werkelijk gevaarlijke toxinen en DNA van notoir gevaarlijke virussen in *E. coli* worden gekloneerd. Daarnaast worden ruwweg drie andere klassen onderscheiden, die elk om specifieke veiligheidsmaatregelen vragen. (a) Experimenten waarbij organismen betrokken zijn waarvan bekend is dat hun pathogeniteit zeer gering is vergen slechts normale routinemaatregelen in het laboratorium, zoals: laboratoriumkleding dragen, niet eten en drinken in de laboratoriumruimte, desinfectie van alle gebruikte materialen. (b) Experimenten waarbij de eigenschappen van het produkt niet met zekerheid zijn te voorspellen, maar waarvoor een eventuele pathogeniteit en mogelijkheid tot epidemische verspreiding klein geacht mogen worden, vergen niettemin stringentere maatregelen, zoals het gebruik van handschoenenkasten, zeker zo lang de onschuld van het produkt niet bewezen is; een 'shot gun'-experiment (zoals in het vorige artikel beschreven) zou zeker in deze klasse vallen. (c) Experimenten met dierlijke- of humane virussen met geringe tot matige infectiviteit dienen te worden uitgevoerd onder absoluut voor ongelukken gevrijwaarde condities. Hiervoor zijn geïsoleerde laboratoriumruimten waarin onderdruk heerst noodzakelijk, zoals die reeds bestaan voor de studie van bepaalde zeer pathogene organismen.

Te Pacific Grove werd ter vergadering veel aandacht geschonken aan

mogelijkheden tot biologische isolatie ('biological containment'), waarbij in het bijzonder werd gedacht aan het mogelijke gebruik voor DNA-kloning van micro-organismen waarvan zeker is dat zij zich in de vrije natuur niet zullen kunnen handhaven, zodat bij een eventueel ontsnappen uit het laboratorium geen epidemische verspreiding kan optreden. Het gebruik van zogenaamde 'veilige' bacteriestammen en klonerings-vectors kan er echter weer toe leiden, dat men bepaalde veiligheidsmaatregelen gaat veronachtzamen.

Dit laatste is een reëel risico, omdat in het onderzoekgebied fysici en chemici werkzaam zijn die geen training in medische microbiologie hebben gehad. Wanneer men ziet hoe in sommige laboratoria met – weliswaar onschuldige, maar niettemin grote hoeveelheden – micro-organismen wordt omgesprongen, rijzen bij medici soms de haren te berge.

Dat er richtlijnen moesten komen voor het hanteren van microbiologisch materiaal in het laboratorium, zoals deze reeds geruime tijd bestaan voor het hanteren van radioactieve materialen en zware vergiften, stond als een paal boven water. Dit is de belangrijkste aanbeveling welke door de conferentie te Pacific Grove werd gedaan. Bij deze gelegenheid heeft men ook de wenselijkheid van een in de wereld uniforme inrichting van die richtlijnen bepleit. Dit dwingt de verantwoordelijke autoriteiten aan de internationale conferentietafel plaats te nemen.

De Reglementering

In de Verenigde Staten werd de reglementering van de experimenten opgenomen door het National Institute of Health, hetgeen leidde tot de zogenaamde NIH-richtlijnen. In Groot-Brittannië verscheen in augustus 1976 het 'Report of the working party on the practice of genetic manipulation', het zogenaamde 'Williams report'.

In navolging werden ook elders in Europa en daar buiten (Japan, de

USSR) nationale commissies ingesteld die het probleem van de reglementering onder de loep namen, met meestal als uitkomst dat werd aanbevolen óf de NIH-richtlijnen óf die, aangegeven in het Williams rapport te volgen. Deze twee typen richtlijnen verschillen namelijk op één belangrijk punt: in de Engelse richtlijnen wordt aanzienlijk minder waarde gehecht aan de zogenaamde 'biological containment' dan in de Amerikaanse. Gehoopt moet worden dat deze divergentie binnen niet al te lange tijd door internationaal overleg uit de wereld wordt geholpen. Dit is de zorg van een aantal internationale commissies, binnen Europa bijvoorbeeld 'The ad hoc committee on recombinant DNA research' en de 'Standing Advisory Committee on recombinant DNA research of the European Molecular Biology Organization', en wereldwijd overeenkomstige commissies van de International Council of Scientific Unions en de World Health Organization van de Verenigde Naties. In Nederland werd op gezag van Staatssecretaris Klein door de Koninklijke Academie van Wetenschappen eveneens een commissie ingesteld, belast met het toezicht op genetische manipulatie, een commissie die middels de Gezondheidsraad in februari 1977 tevens rapporteerde aan de Minister en Staatssecretaris van Volksgezondheid en Milieuhygiëne. De behandeling van dit rapport wordt in de maand juni in de nieuw gekozen Tweede Kamer tegemoet gezien.

Samenvatting van de gevaren

Samenvattend kunnen drie soorten gevaren worden onderscheiden:

1. Dat bewust misbruik wordt gemaakt van de verworven kennis.

Hiertegen is geen kruid gewassen, zolang bij de huidige gewapende vrede geen politieke overeenstemming wordt bereikt over internationale controle.

2. Dat per ongeluk een organisme met gevaarlijke eigenschappen aan de controle ontsnapt.

Gezien de experimentele ervaring van de medische microbiologen met gevaarlijke organismen, moet dit door het nemen van de juiste maatregelen absoluut kunnen worden voorkomen. Een verbetering van de opleiding in dit opzicht van de experimentatoren in het vakgebied moet worden nagestreefd. Voorts moeten niet urgente, gevaarlijke experimenten niet worden uitgevoerd.

3. Dat de experimentator een infectie oploopt.

Het is duidelijk dat de experimentator ook tegen zichzelf moet worden beschermd door middel van overeenkomstige richtlijnen die vanwege punt 2 moeten worden gegeven. Toch wordt dit facet afzonderlijk genoemd, omdat mijns inziens de experimentator toch een zekere bereidheid moet tonen zelf enig risico te nemen zonder deze nu direct tot de status van Held te verheffen. Heel weinig laboratoriumwerk is totaal ongevaarlijk; de chemicus die een nieuwe verbinding synthetiseert met nog onbekende eigenschappen, is zich dat steeds bewust. Werd in het voorgaande gesteld dat de 'kern-chemicus' iets te leren heeft van de medische microbioloog, de experimentele bioloog die 'genetic engineer' gaat worden heeft wat geestelijke instelling betreft ook zeker iets te leren van de synthetiserende chemicus.

Voortzetting onderzoek naar potentiële gevaren

Het is van zeer groot belang dat het voorgezet onderzoek naar potentiële gevaren met kracht ter hand wordt genomen. Ter Conferentie in Pacific Grove is reeds gebleken dat de moleculaire klonering ook op zich interessante ecologische studies naar bijvoorbeeld het gedrag in de darm van de bekende *E. coli* bacterie heeft gestimuleerd, waaraan men tot op heden weinig aandacht heeft besteed. Een aantal van de zogenaamde sceptische medici die het embargo bekritiseerden, redeneerde sterk vanuit de visie dat het onwaarschijnlijk is dat in het laboratorium een organisme zou

kunnen worden geconstrueerd met hoge overlevingskansen in de vrije natuur, dat in de loop van de evolutie niet al eens was ontstaan. Die visie is waarschijnlijk wel juist maar de kritische buitenstaander mag terecht om meer garantie vragen dan uitsluitend de visie van een expert.

De recente ecologische onderzoekingen aan het moleculair biologisch 'huisdier' *E. coli* K 12 zijn geruststellend (Anderson, zie Ashby report) maar nog slechts een begin. De verwachting is gerechtvaardigd dat in de loop van tien jaar steeds gecomplieerdere klonerings-experimenten zullen worden uitgevoerd en dat bijvoorbeeld genetische informatie van zeer verschillende bronnen in één cel bijeen zal kunnen worden gebracht. Er zal op deze wijze een *experimenteel* evolutie-onderzoek worden ontwikkeld, waarvan het einde niet is te overzien. Toch zal men op die ontwikkeling thans reeds moeten anticiperen.

Aanbevelingen van de Commissie belast met het Toezicht op de Genetische Manipulatie in Nederland, uitgebracht in februari 1977

1. Gezien het grote wetenschappelijk belang van recombinant DNA-onderzoek dient dit ook in Nederland tot ontwikkeling te worden gebracht.
2. Dit onderzoek dient onder stringente voorzorgen, volgens duidelijke richtlijnen te worden uitgevoerd.
3. Voor dit onderzoek dient op korte termijn in de vorm van een *lex specialis* een wettelijke regeling te worden getroffen. Deze regeling dient te voorzien in een verplichte registratie van onderzoekprojecten op dit gebied en moet een bindend karakter geven aan de richtlijnen en de controle op de uitvoering.
4. In het kader van deze wettelijke regeling wordt overgegaan tot de instelling van een uit de verschillende wetenschappelijke disciplines en geledingen van de maatschappij samengesteld Toezichthoudend Orgaan voor Recombinant-DNA-onderzoek, dat de werkzaamheden van de huidige commissie zal voortzetten.
5. Voor proeven waaraan een groot potentieel risico wordt toegekend, dient gebruik gemaakt te worden van laboratoriumvoorzieningen welke in Europees verband worden ingericht.
6. In Nederland dienen adequate laboratoria te worden ingericht voor de uitvoering van proeven waaraan een minder groot potentieel risico wordt toegekend.

7. Financiële en materiële steun moet worden verleend aan de opleiding en training van onderzoekers, werkzaam op het gebied van recombinant-DNA.

Literatuur:

1. *Ashby report* (1975): Presented to Parliament by the Secretary of State for Education and Science by Command of Her Majesty. Londen Her Majesty's Stationery Office. Cmnd. 5880.
2. *Anderson, E. S.* (1974): The indiscriminate use of antibiotics has exerted more pressure on the bacterial population than could be wielded by all research workers in the field put together. *Nature* 250: 279-280.
3. *Berg, P., D. Baltimore, H. W. Boyer, S. N. Cohen, R. W. Davis, D. S. Hogness, D. Nathans, R. Roblin, J. D. Watson, S. Weissman N. D. Zinder* (Committee on recombinant DNA molecules) (1974): Editorial, NAS ban on plasmid engineering. *Nature* 250: 175.
4. *Brownlee, G. G.* (1974), Genetic engineering with viruses. *Nature* 251: 463.
5. *Heering, H. J.* (1975): In: Grenzen aan de vrijheid van wetenschappelijk onderwijs en onderzoek. Uitgave RU Leiden.

Mei 1977. Adres: Prof. Dr. Ir. A. Rörsch, Biochemisch Laboratorium, Wassenaarseweg 64, Leiden.

TANDHEELKUNDIG RELEVANTE ASPECTEN VAN DE ALGEMENE GEZONDHEIDSTOESTAND VAN DE PATIËNT*)

I. VAN DER WAAL (Vrije Universiteit, Amsterdam)

Trefwoorden: Diagnostiek - Anamnese

Door uitbreiding van kennen en kunnen ontstaat een voortdurend groter worden de groep van mensen die, medisch gezien, als patiënt moeten worden beschouwd. Deze patiënten kunnen in twee groepen worden onderscheiden, een groep mét medicijnen en een groep zonder medicijnen. Van beide voorgenoemde categorieën zullen enkele voorbeelden worden besproken die door de frequentie of de belangrijkheid ervan de aandacht van de algemeen-practicus behoeven. Voor de patiënten met medicatie kan

vooral een bloedige ingreep en in veel mindere mate de toediening van een lokaal anaestheticum een verhoogd risico inhouden. Toch zal dit zelden tot onoverkomelijke situaties behoeven te leiden. Het gegeven bijvoorbeeld dat een patiënt anticoagulantia gebruikt, mag op zich geen reden zijn een patiënt voor één of meerdere extracties zonder meer naar een collega-kaakchirurg te verwijzen. In het kort zullen enkele veel gebruikte medicijnen en hun eventueel belang voor de tandheelkundige behandeling worden besproken. Een overzicht van alle in Nederland verkrijgbare geneesmiddelen blijkt daarbij onontbeerlijk vanwege het grote aantal medicijnen en de talrijke merknamen.

Bij sommige patiënten die geen medicijnen gebruiken, moeten bij tandheelkundige ingrepen toch bepaalde voorzorgsmaatregelen worden getroffen. Dit geldt

bijvoorbeeld voor patiënten met aangeboren of verworven klepgebreken van het hart en voor patiënten met stollings- of bloedingsstoornissen. Bij twijfel over de medische status van de patiënt dient de tandarts contact op te nemen met de huisarts of met de behandelende medisch-specialist. Op grond van de in 1947 in medische zin sterk uitgebreide tandheelkundige opleiding mag van de tandarts een behoorlijke interpretatie van de anamnese en beoordeling van de gezondheidstoestand van zijn patiënt worden verwacht en moet hij een goede gesprekspartner kunnen zijn voor eerder genoemde huisarts en medisch-specialist.

De tot nu toe besproken problemen betreffen steeds een mogelijk gevaar voor de patiënt. In toenemende mate komt de tandarts zelf echter bloot te staan aan risico's voor zijn eigen gezondheid, niet alleen zoals in de eerste helft van deze eeuw door besmetting via specifieke ulcera van het mondslijmvlies, maar ook door het steeds vaker voorkomende hepatitis-B-antigeen, ook wel Australië-antigeen genoemd. De in dit opzicht verdachte patiënten zijn drugsputters, patiënten die meerdere bloedtransfusies hebben ondergaan, patiënten met het syndroom van Down en patiënten lijdende aan chronische nierinstufficiëntie, ziekte van Hodg-

*) Samenvatting voordracht gehouden in het kader van de herdenking Honderd Jaar Tandheelkundig Onderwijs in Nederland (Sectie Diagnostiek van de mondholte) op 29 september 1977 te Utrecht. Herplaatsing wegens onvolledige weergave in Ned Tijdschr Tandheelkd 84 (1977), september: pag. 279.