

Loopstoornissen door neurologische aandoeningen

B.P.C. van de Warrenburg, A.H. Snijders, M. Munneke en B.R. Bloem

- Loopstoornissen komen veel voor en hebben vaak een neurologische oorzaak.
- De klinische aanpak bij een patiënt met een loopstoornis is lastig doordat er een groot aantal oorzakelijke aandoeningen is en doordat het moeilijk is om een loopstoornis te interpreteren.
- Bovendien zijn de beschikbare classificatiesystemen verwarrend.
- Loopstoornissen kunnen worden ingedeeld in de categorieën: antalgisch, paretisch-hypotonisch, spastisch, vestibulair, atactisch, hypokinetisch-rigide, voorzichtig en functioneel.
- Een juiste interpretatie van een loopstoornis is belangrijk, omdat de te overwegen onderliggende aandoeningen, het uit te voeren aanvullend onderzoek en de in te stellen therapie hier direct van afhangen.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:395-400

Loopstoornissen komen frequent voor. De prevalentie ervan neemt toe met de leeftijd: van 15% bij 60-jarigen tot maar liefst 82% bij 85-jarigen.¹⁻³ Loopstoornissen kunnen aanzienlijke gevolgen hebben, zoals een verminderde mobiliteit, toegenomen hulpbehoefte en een verhoogd risico om te vallen, met alle consequenties van dien.^{3,4}

Velerlei aandoeningen van zowel het centrale als het perifere zenuwstelsel kunnen tot een gestoord looppatroon leiden. Het herkennen van karakteristieke neurologische loopstoornissen is belangrijk omdat dit een directe aanwijzing kan geven voor de onderliggende aandoening in het zenuwstelsel.

In dit artikel belichten wij de neurologische loopstoornissen vanuit een praktisch, algemeen perspectief.

CLASSIFICATIE VAN NEUROLOGISCHE LOOPSTOORNISSEN

Bij de classificatie van neurologische loopstoornissen die wij hanteren volgen wij een praktijkgerichte benadering die bestaat uit 3 opeenvolgende stappen. De cruciale eerste stap gaat uit van het klinisch geobserveerde hoofdkenmerk van de gestoorde gang. De tweede stap behelst de herkenning van een aantal nevenkenmerken van het looppatroon, al dan niet in combinatie met het effect van een bepaalde provocatie, zoals oogsluiting. De derde stap omvat het zoeken naar essentiële aanvullende gegevens uit het lichamelijk onderzoek. Tezamen leidt dit tot een voorlopige, klinische classificatie van de loopstoornis. Om vervolgens tot een etio-

logische diagnose te komen is meestal, maar niet altijd, aanvullend onderzoek nodig.

In het navolgende bespreken wij kort enkele veel voorkomende of illustratieve loopstoornissen.

Antalgische gang. Kenmerkend van de antalgische gang is de verkorte duur van de standfase van het aangedane, pijnlijke been ('manken'). Dit kan gepaard gaan met een verminderde knie- en heupflexie tijdens de zwaafase ('stijf houden'). Vaak liggen hier aandoeningen van het bewegingsapparaat aan ten grondslag, zoals coxartrose. Neurologische oorzaken zijn lumbosacrale radiculopathieën of kleine neuromen van de Nn. plantares onder de voet (morton-neuralgie). Daarom noopt dit looppatroon tot een gedegen onderzoek van het bewegingsapparaat van de benen, tot het zoeken naar afwijkingen aan de voeten en tot het uitsluiten van een radiculair syndroom.

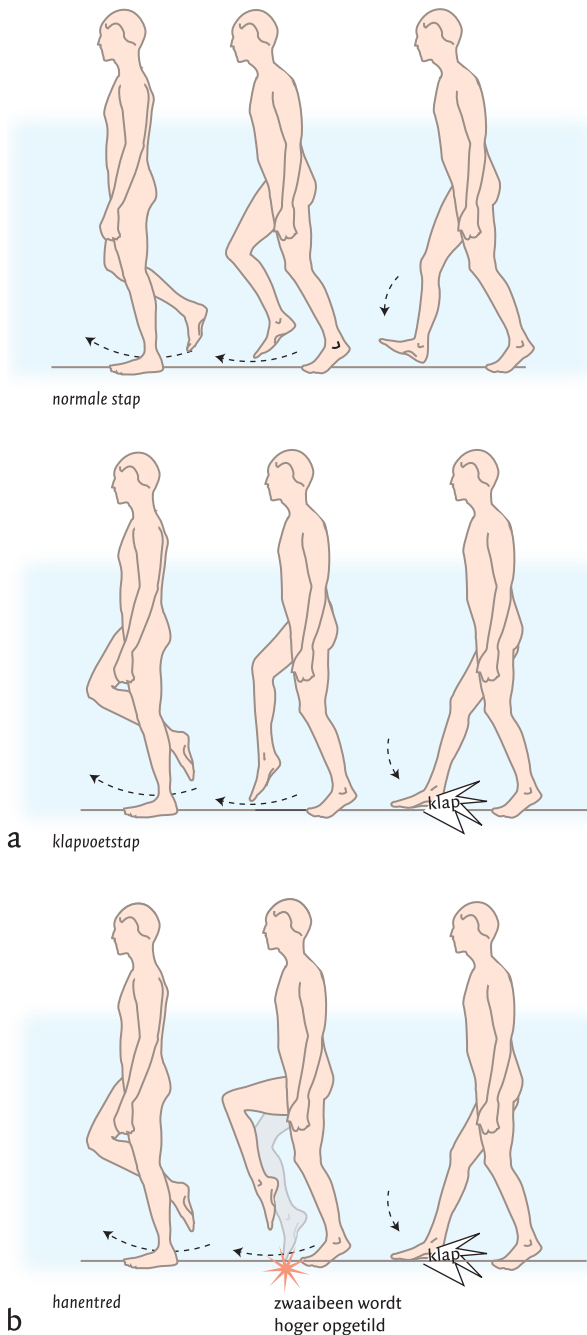
Paretische gang. Een paretische of hypotonische gang komt voor bij mensen met slappe (synoniem: hypotone) spieren. Er bestaan twee vormen: een distale en een proximale variant.

De distale variant van de hypotone gang treedt op bij zwakte van spieren in de onderbenen. Bij geringe zwakte van de voetheffers komt de voet na de zwaafase van het been met een doffe klap op de grond terecht: 'klapvoet' (figuur 1a). Als de zwakte van de voetheffers verder toeneemt, moet het been hoog worden opgetild tijdens de zwaafase en wordt het onderbeen als het ware vooruit geschopt om te voorkomen dat de tenen over de grond slepen: 'hanentred' (zie figuur 1b). Als deze loopstoornis éénzijdig aanwezig is, moet men bekijken of de voethefferszwakte berust op een neuropathie van de N. peroneus of op een radiculair syndroom van de wortel L5. In zeldzame gevallen is deze loopstoornis een eerste uiting van amyotrofe laterale sclerose, een ziekte van de motorische voorhoorncellen. Men moet dan verder letten op handspieratrofie, fasciculaties, een piramidaal reflexpatroon en regressiereflexen.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Neurologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Hr.dr.B.P.C.van de Warrenburg en hr.dr.B.R.Bloem, neurologen; hr.A.H. Snijders, assistent-geneeskundige; hr.dr.M.Munneke, fysiotherapeut en epidemioloog.

Correspondentieadres: hr.dr.B.R.Bloem (b.bloem@neuro.umcn.nl).



FIGUUR 1. Distale variant van de paretische of hypotonische gang: (a) bij een klapvoet komt de voet tijdens de afwikkelfase met een doffe klap op de grond terecht door zwakte van de voetheffers; (b) bij de hanentred heeft de voet door ernstiger zwakte van de voetheffers tijdens de zwaai fase een plantaire in plaats van een dorsale flexie, waardoor de patiënt het zwaaibeen hoger optilt om struikelen te voorkomen.

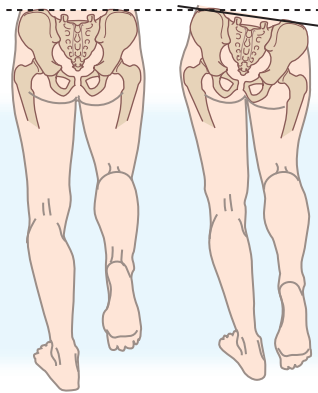
Bij een dubbelzijdige voethefferszwakte kan er polyneuropathie in het spel zijn.

De proximale variant van de paretische of hypotonische gang wordt gekenmerkt door een waggelende gang, hetgeen duidt op bilaterale zwakte van de bekkengordelspiere. Hierbij kantelt het bekken tijdens het lopen naar de zijde van het standbeen. Deze manier van lopen is karakteristiek voor de meeste spierziekten, zoals de ziekte van Duchenne. Bij een waggelende gang moet men bij het lichamenlijk onderzoek letten op proximale spierzwakte bij weerstandtests en bij het opkomen uit een stoel, proximale spieratrofie, eventueel lage spierrekkingsreflexen, en een positieve uitslag van de proef van Trendelenburg: bij staan op één been ziet men aan de andere kant het bekken afzakken (figuur 2). Zwakte van de bekkengordelspiere kan ook éénzijdig voorkomen, zoals bij postoperatieve zwakte van vooral de *M. gluteus medius* na een totale heupvervanging, direct door spierletsel of indirect door een letsel van de *N. gluteus inferior*.⁵ Overigens kan ook een spastische gang een waggelend aspect hebben, waarbij de patiënt probeert om de circumductie te compenseren (zie hierna).

Spastische gang. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen de één- en de tweezijdige spastische gang. De oorzaak voor de spastische gang is een laesie in de tractus corticospinalis, dat is de piramidebaan, ergens in het traject tussen de motorische hersenschors en de motorische voorhoornen in het ruggenmerg. Een laesie van de piramidebaan gaat in de benen vooral gepaard met zwakte van de buigspieren en in de armen van de strekspieren. De spastische gang wordt vooral gekenmerkt door zogenaamde circumductie: het aangedane been is stijf en beschrijft tijdens de zwaai fase een soort halve cirkel buiten de looprichting (figuur 3). Wanneer dit tweezijdig voorkomt, krijgt de gang een scharend aspect. De unilaterale spastische gang wordt vooral gezien bij cerebrale laesies, met name na een herseninfarct of een hersenbloeding, waarbij er tijdens het lopen tevens 'vleugelen' van de aangedane arm kan zijn, dat wil zeggen abductie van de bovenarm bij elke stap, met flexie in de elleboog (zie figuur 3). Een bilaterale spastische gang komt voor bij patiënten met een cervicale of thoracale myelopathie, maar kan ook worden veroorzaakt door een erfelijke spastische paraplegie of een infantiele encefalopathie; dan spreken wij van diplegia spastica.

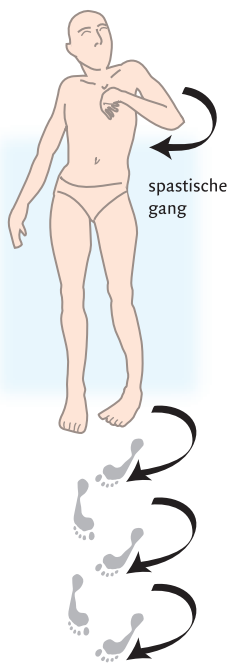
Bij de spastische gang is het belangrijk om klinisch de plaats van de laesie in de tractus corticospinalis vast te stellen, omdat dit richting kan geven aan de diagnose en bovendien bepalend is voor de keuze van het aanvullend onderzoek. Verworven aandoeningen van het ruggenmerg geven vaak een mengbeeld met elementen van zowel een spastische gang als een sensore ataxie.

Vestibulaire loopstoornis. Aandoeningen van het vestibulolabyrinthaire systeem veroorzaken meestal een ernstige balansstoornis met verandering van het looppatroon. Patiën-



proef van Trendelenburg

FIGUUR 2. Proef van Trendelenburg bij de proximale variant van de paretische of hypotonische gang: wanneer de patiënt één been optilt, zakt het bekken naar de kant van dat been als gevolg van zwakte van de M. gluteus medius die aan het standbeen zou moeten zorgen voor approximatie van de bekkenkam en de trochanter major.



FIGUUR 3. Spastische gang: weergegeven is een eenzijdig spastisch beeld met zogenaamd 'vleugelen' van de arm, dat wil zeggen flexie van de arm in elleboog en pols, en stijf houden van het homolaterale been dat tijdens het zwaaien een halve cirkel beschrijft.

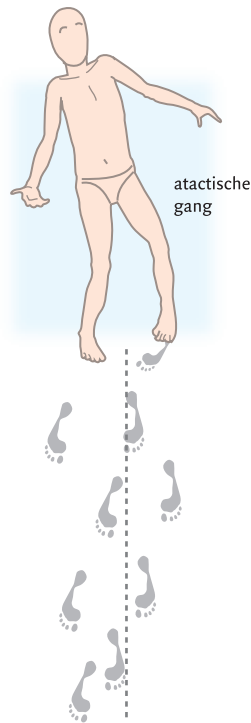
ten hebben een verbreed gangspoor met deviatie naar één zijde en zoeken naar steun om vallen te voorkomen. Bij acute, eenzijdige uitval is de deviatie naar de aangedane zijde, terwijl bij prikkeling de deviatie juist optreedt naar de contralaterale zijde. In de chronische fase kan de loopstoornis minder uitgesproken of zelfs verdwenen zijn. Dit kan wijzen op herstel van de afwijking, maar ook op compensatie, met name door visuele correctie. Als men de patiënt vraagt met de ogen dicht te lopen, komt die correctie aan het licht. Patiënten met een vestibulaire loopstoornis hebben vaak ook last van misselijkheid en braken en bij het lichamenlijk onderzoek moet men letten op nystagmus. Tot de oorzaken horen neuritis vestibularis, ziekte van Ménière, infarcering en traumatische contusie van het labrynt.

Atactische gang. Bij de atactische gang ('drunkenmangang') ziet men een wisselend verbreed gangspoor, een variabele staplengte en het afwisselend naar links en rechts deviëren van de loopricting (figuur 4). Voor de etiologische differentiaaldiagnose onderscheidt men de sensorische, de cerebellaire en de frontale atactische gang. Bij de sensorische ataxie wordt de loopstoornis veroorzaakt door een gebrekkige proprioceptieve terugkoppeling als gevolg van een laesie ergens in het sensibele systeem, meestal de perifere zenuw of de achterstrengen in het ruggenmerg. Patiënten kunnen deze loopstoornis gedeeltelijk compenseren door goed naar de benen te kijken tijdens het lopen: visuele compensatie. Typerend is dan ook dat de loopproblemen toenemen in het donker of als men de patiënt vraagt met gesloten ogen te lopen. Aanvullend lichamenlijk onderzoek toont een gestoorde uitslag van de proef van Romberg, dat wil zeggen dat de patiënt omvalt bij staan met gesloten ogen, alsmede stoornissen in de gnostische sensibiteit aan de benen, dat wil zeggen verminderde fijne tastzin, vibratiezin en bewegingszin. Eventueel zijn de knie- en achillespeesreflexen nauwelijks tot niet opwekbaar.

Bij de cerebellaire atactische gang is het effect van oogsluiting veel minder uitgesproken. Bovendien zijn er hierbij andere verschijnselen van cerebellaire disfunctie te vinden, zoals oogbewegingsstoornissen, dysartrie of ataxie van de armen: dysmetrie en intentietremor bij de wijsproeven. De frontale atactische gang wordt ingedeeld bij de hypokinetische gang.

Hypokinetische gang. Hypokinetische of hypokinetisch-rigide gang is waarschijnlijk de moeilijkste categorie van de neurologische loopstoornissen doordat velerlei aandoeningen met dit type loopstoornis gepaard kunnen gaan.⁶ Bovendien is de klinische uitdaging juist hierbij groot, omdat de nevenkarakteristieken in het looppatroon essentiële aanwijzingen geven over de mogelijke onderliggende neurologische ziekte.

Het hoofdkenmerk van de hypokinetische gang is het trage, schuifelende looppatroon met kleine passen, een verminderde staphoogte en het weinig meebewegen van de



FIGUUR 4. Atactische gang: de voetstappen vormen een brede basis met een variabele staplengte en -breedte en deviatie van de rechte lijn.

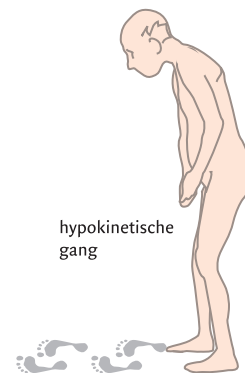
armen (figuur 5). De bekendste ziekte in deze categorie is de idiopathische ziekte van Parkinson. Bij deze aandoening is de romp voorovergebogen, zowel tijdens staan als lopen. De verminderde armzwaai vertoont een opvallende asymmetrie. Opvallend genoeg is de basis van de gang vrijwel nooit verbreed.

Als de basis van de gang daarentegen wel breed – en variabel – is, moet betrokkenheid van de frontaalkwabben overwogen worden, bijvoorbeeld bij frontale tumoren of uitgebreide ischemische veranderingen van de witte stof, maar ook bij de zogenaamde parkinson-plussyndromen. Onder deze laatste vallen onder andere: multipale systeematrofie, corticobasale degeneratie en vasculair parkinsonisme. De ‘frontale’ loopstoornis heeft een nogal variabele manifestatie, die veelal afhankelijk is van de ziekteduur. Vaak is een ernstige balansstoornis naar achteren waarneembaar, bijvoorbeeld bij het uitvoeren van de retropulsietest; daarbij geeft de onderzoeker, terwijl deze achter de patiënt staat, een ruk aan zijn of haar schouders. Ook vertonen patiënten vaak de neiging spontaan naar achteren te ‘deinzen’. Patiënten met frontale stoornissen kunnen soms een zekere mate van roekeloosheid vertonen, hetgeen in combinatie met de loopstoornis resulteert in frequente valincidenten met ernstige letsels.⁷ In uitgesproken situaties kan er

zelfs gangapraxie bestaan, waarbij de patiënten als het ware niet meer weten hoe zij moeten lopen. Hierbij treedt een opvallende discrepantie op tussen de ernst van de loopstoornis en het intacte vermogen tot normale beenbewegingen in liggende of zittende houding. Ernstig aangedane patiënten kunnen zonder hulp zelfs helemaal niet meer staan; dit noemt men astasia-abasia.

Soms wijzen specifieke kenmerken van de loopstoornis al in de richting van de juiste diagnose. Zo is een bekend verschijnsel bij vasculair parkinsonisme het relatieve sparen van de armen, die zelfs bij patiënten met een ernstige loopstoornis vaak nog vrij goed meebewegen tijdens het lopen; men spreekt daarom wel van onderlichaamparkinsonisme (‘lower body parkinsonism’).

Een bijzonder fenomeen in deze categorie van loopstoornissen is het optreden van ‘bevrozen’: het plotseling blokkeren van de benen, waarbij de patiënt zelf het karakteristieke gevoel heeft ‘alsof de voeten aan de vloer vastgekleefd raken’.⁸ Het plotse karakter van dit bevrozen is bijzonder invaliderend, omdat de patiënt zich niet goed kan aanpassen. Een volledige blokkade van alle bewegingen kan optreden, maar is relatief zeldzaam. Veel vaker ziet men de patiënt als het ware ritmische kleine passen maken op de plaats. Typische momenten waarop het bevrozen vaker voorkomt, zijn tijdens pogingen tot starten met lopen, tijdens het draaien om de lengteas, wanneer de patiënt door een nauwe passage wil lopen zoals een deur, of tijdens het uitvoeren van één of meer dubbeltaken tijdens het lopen, bijvoorbeeld praten of iets dragen in de handen. Voorovervallen is een berucht gevolg. Bevrozen treedt vaak op bij de ziekte van Parkinson, vooral in meer gevorderde stadia van de ziekte, maar wordt ook gezien bij vrijwel alle andere vormen van parkinsonisme. De enige uitzondering hierop is parkinsonisme dat is veroorzaakt door blootstelling aan medicatie.



FIGUUR 5. Bij de hypokinetische gang is het looppatroon schuifend, met een smalle basis en kleine stapjes, met verminderde of afwezige zwaaibeweging van de armen.

Voorzichtige gang. De voorzichtige gang, soms ook seniele loopstoornis genoemd, heeft veel overeenkomsten met de hypokinetische gang: de voortbeweging is langzaam, met een kleine paslengte, een stijve romp en vaak met een verbreed gangspoor. Dit looppatroon is vergelijkbaar met de manier waarop gezonde personen over een glad oppervlak of langs een afgrond lopen.² Bij het neurologisch onderzoek worden weinig tot geen afwijkingen gevonden. De oorzaak is voornamelijk gelegen in een angst om te vallen, die soms reëel is, bijvoorbeeld na een recente val of bij een daadwerkelijke onderliggende balansstoornis. De voorzichtige gang kan dan ook een eerste uiting zijn van onderliggende neurologische stoornissen, vaak cerebrovasculaire schade, en gaat samen met een hogere sterfte aan cardiovasculaire aandoeningen.⁹

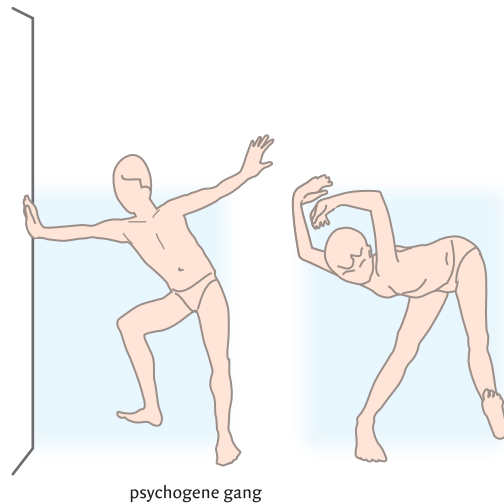
Het voorzichtige looppatroon is weliswaar een redelijk adequate strategie om het vallen te voorkomen, maar leidt weer tot een verminderde mobiliteit. Deze is een risicofactor voor secundaire cardiovasculaire ziekten, vallen, cognitieve achteruitgang en sterfte.¹⁰⁻¹⁴ Bij patiënten met een voorzichtige gang is dus specifieke aandacht gewenst voor enerzijds de mogelijkheid van onderliggende pathologische afwijkingen en anderzijds het voorkomen van immobiliteit.

Functionele loopstoornis. Functionele loopstoornissen zijn niet zeldzaam, zelfs niet bij oudere patiënten. De belangrijkste aanwijzing voor een functionele of psychogene loopstoornis is een looppatroon dat niet compatibel is met een bekende, organisch bepaalde loopstoornis. Opvallend is de vaak ernstig gestoorde gang, echter zonder dat de patiënt daadwerkelijk valt, hetgeen op een juist zeer adequate balans wijst (figuur 6). Bij het neurologisch onderzoek is het beeld vaak inconsistent. Afleiden van de patiënt kan de verschijnselen doen veranderen of verminderen. Bij de beoordeling kan men een functionele loopstoornis verwarren met bijvoorbeeld loopstoornissen bij frontaalkwab-aandoeningen.¹⁵

PRAKTISCHE BENADERING BIJ EEN PATIËNT MET EEN LOOPSTOORNIS

Voor een adequate beoordeling van het looppatroon moet de loopafstand voldoende zijn. Een eerste indruk kan men krijgen als men de patiënt observeert als deze uit de wachtkamer wordt opgehaald. Het is belangrijk om niet alleen het spontane looppatroon te beoordelen, maar ook te kijken naar het effect van 'interventies', zoals een rollator, waarmee het lopen moet verbeteren, of het opleggen van een dubbeltaak tijdens het lopen, waardoor de loopstoornis kan verergeren. Andere voorbeelden van provocaties zijn de patiënt met de ogen dicht of achteruit laten lopen.

De loop- en balansfunctie kan ook op semikwantitatieve wijze in kaart gebracht worden. Een bekend voorbeeld is het



FIGUUR 6. Psychogene gang: de patiënt neemt oneconomische en bizarre houdingen aan waarvoor zeer goede controle van beweging en evenwicht nodig is.

meten van de tijdsduur tussen het opstaan uit een stoel, 3 m lopen, omdraaien, teruglopen en weer gaan zitten.¹⁶

Volgens de klassieke neurologische benadering kan op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek een goede inschatting gemaakt worden waar de laesie in het zenuwstelsel gelokaliseerd moet worden. Voor een uiteindelijke etiologische diagnose is echter vaak aanvullend onderzoek noodzakelijk. Bij de voorzichtige en psychogene gangstoornis is, naast het uitsluiten van een mogelijke somatische oorzaak, aandacht nodig voor de psychische en emotionele context.

CONCLUSIE

Loopstoornissen komen veel voor in de dagelijkse neurologische praktijk. Het aantal onderliggende aandoeningen is groot. Toch kan men met een systematische benadering en zorgvuldige determinatie van de loopstoornis vaak een anatomische of functionele diagnose stellen. Aanvullende gegevens uit de anamnese en het gerichte lichamelijke onderzoek sturen de verdere differentiaaldiagnose en daarmee het in te zetten aanvullend onderzoek. De behandeling, die wij hier niet bespraken, heeft algemene pijlers, zoals lichaamsbeweging, fysiotherapie en een revalidatietraject; daarnaast kunnen, afhankelijk van de onderliggende aandoening, ziektespecifieke interventies nodig zijn.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: B.R. Bloem en A.H. Snijders werden financieel ondersteund door het Prinses Beatrix Fonds.

Aanvaard op 10 oktober 2006

Literatuur

- 1 Jankovic J, Nutt JG, Sudarsky L. Classification, diagnosis, and etiology of gait disorders. *Adv Neurol.* 2001;87:119-33.
- 2 Bloem BR, Haan J, Lagaay AM, Beek W van, Wintzen AR, Roos RA. Investigation of gait in elderly subjects over 88 years of age. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1992;5:78-84.
- 3 Verghese J, LeValley A, Hall CB, Katz MJ, Ambrose AF, Lipton RB. Epidemiology of gait disorders in community-residing older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:255-61.
- 4 Suzuki M, Ohyama N, Yamada K, Kanamori M. The relationship between fear of falling, activities of daily living and quality of life among elderly individuals. *Nurs Health Sci.* 2002;4:155-61.
- 5 Downing ND, Clark DI, Hutchinson JW, Colclough K, Howard PW. Hip abductor strength following total hip arthroplasty: a prospective comparison of the posterior and lateral approach in 100 patients. *Acta Orthop Scand.* 2001;72:215-20.
- 6 Bloem BR, Bhatia KP. Gait and balance in basal ganglia disorders. In: Bronstein AM, Brandt T, Nutt JG, Woollacott MH, editors. *Clinical disorders of balance, posture and gait.* 2th ed. Londen: Arnold; 2004. p. 173-206.
- 7 Bloem BR, Munneke M, Mazibrada G, Schrag A, Viswanathan R, Lees AJ, et al. The nature of falling in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* 2004;19:359-60.
- 8 Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord.* 2004;19:871-84.
- 9 Bloem BR, Gussekloo J, Lagaay AM, Remarque EJ, Haan J, Westendorp RGJ. Idiopathic senile gait disorders are signs of subclinical disease. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1098-101.
- 10 Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel CM, Ross GW, Rodriguez BL, White LR, et al. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med.* 1998;338:94-9.
- 11 Day L, Fildes B, Gordon I, Fitzharris M, Flamer H, Lord S. Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *BMJ.* 2002;325:128-34.
- 12 Manson JE, Greenland P, Lacroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 2002; 347:716-25.
- 13 Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA.* 2004; 292:1447-53.
- 14 Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 2006;144:73-81.
- 15 Bhatia KP. Psychogenic gait disorders. *Adv Neurol.* 2001;87:251-4.
- 16 Podsiadlo D, Richardson S. The timed 'Up & Go': a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39: 142-8.

Abstract

Gait disorders due to neurological conditions

- Gait disorders are seen frequently and often have a neurological cause.
- The clinical management of patients presenting with a gait disorder is often complicated due to the large number of diseases that can cause a gait disorder and to the difficulties in interpreting a specific gait disorder properly.
- In addition, the currently available classification systems are confusing.
- Gait disorders can be classified into the following categories: antalgic, parietic-hypotonic, spastic, vestibular, ataxic, hypokinetic-rigid, cautious, or functional.
- A correct interpretation of the gait disorder is important as this determines the diseases to be considered, the auxiliary investigations that have to be carried out, and the selection of rational therapeutic options.

Ned Tijdschr Geneesk. 2007;151:395-400