

VERHANDELING VAN HET
INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

XIV

HET RUBELLA-PROBLEEM
IN HET LICHT
VAN NEDERLANDSE ERVARINGEN

DOOR

Dr A. ELISABETH H. M. KAMERBEEK

MET MEDEWERKING VAN
HENRIETTE A. VAN GILSE, H. W. HILDERNISSE,
CH. A. G. NASS.



STENFERT KROESE — LEIDEN

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR
PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE - LEIDEN

HET RUBELLA-PROBLEEM
IN HET LICHT
VAN NEDERLANDSE ERVARINGEN

VERHANDELING VAN HET
INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

XIV

HET RUBELLA-PROBLEEM
IN HET LICHT
VAN NEDERLANDSE ERVARINGEN

DOOR

Dr A. ELISABETH H. M. KAMERBEEK

ARTS, INSPECTRICE BIJ HET GEM. GENEESKUNDIG SCHOOLTOEZICHT
TE ROTTERDAM

MET MEDEWERKING VAN

HENRIETTE A. VAN GILSE.
INTERNISTE

H. W. HILDERNISSE.
KEEL-, NEUS-, OORARTS

CH. A. G. NASS.
STATISTICUS



1949

H. E. STENFERT KROESE'S UITGEVERS-MIJ. N.V. — LEIDEN

INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE
GENEESKUNDE LEIDEN

VOORWOORD

Na de aandacht gevestigd te hebben op de ontdekking van Gregg betreffende het verband tussen aangeboren afwijkingen en rubella-infectie tijdens de eerste maanden der zwangerschap, riep Prof. Dr. P. H. G. van Gilse de medewerking van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde in, ten einde dit belangrijke vraagstuk in ons land te bestuderen en zo mogelijk preventieve maatregelen te treffen.

Ik heb gaarne aan dit verzoek voldaan en in gezamenlijk overleg is door het Instituut een werkgroep ingesteld, waarin clinici, sociaal-geneeskundigen en laboratoriumartsen zitting hadden en waarvan Prof. van Gilse het voorzitterschap en Mejuffrouw A. E. H. M. Kamerbeek het secretariaat waarnamen.

Bij het verschijnen van deze Verhandeling van het Instituut is een woord van dank aan de leden der werkgroep en zeer in het bijzonder aan haar secretaresse op zijn plaats. Zij toch heeft vrijwel alle werkzaamheden verricht en de verhandeling samengesteld. Het verheugt mij dan ook zeer dat Mejuffrouw Kamerbeek op dit onderzoek aan de Leidse Universiteit de graad van doctor in de geneeskunde hoopt te behalen.

Prof. J. P. BIJL.

Leiden, Juni 1949.

N. McAlister Gregg: I regard "Rubella and its Sequelae" as the title of but one chapter in the full story of congenital defects; many more chapters have yet to be written!

Medical Journal of Australia, 1945, I: 315.

INHOUD

INLEIDING

pagina

A. DE RODE HOND EN HET AANGEBOREN GEBREK

| | |
|---|----|
| I. LITERATUUROVERZICHT | 1 |
| de rode hond en het aangeboren gebrek | 16 |
| de prophylaxe | 18 |
| het virus-onderzoek | 20 |
| de rode hond zelf | 20 |
| andere vraagpunten | 23 |
| II. ENQUÊTES | |
| doofstommen | 36 |
| blinden | 45 |
| zwakzinnigen | 47 |
| kinderen met andere aangeboren gebreken | 49 |
| III. DE AARD DER GEVONDEN AFWIJKINGEN IN VERBAND MET HET TIJDSTIP DER INFECTIE. VERGELIJKING MET ENKELE PATHOLOOG-ANA- TOMISCHE ONDERZOEKINGEN | 68 |
| IV. STATISTISCHE BESCHOUWINGEN | |
| inleiding | 80 |
| verband tussen ziekte tijdens zwangerschap en aangeboren gebrek | 80 |
| kansberekening | 89 |

B. DE PROPHYLAXE

| | |
|---|-----|
| I. ENKELE IN DE LITERATUUR VERMELDE EXPERI- MENTEN TER RODE HOND-PRAEVENTIE IN HET ALGEMEEN | 102 |
| II. DE IN DE LITERATUUR AANBEVOLEN METHODEN TER RODE HOND-PRAEVENTIE MET BETREKKING TOT HET AANGEBOREN GEBREK | 103 |
| III. HISTORISCHE ONTWIKKELING VAN DE ORGANI- SATIE DER PROPHYLAXE IN ONS LAND | 105 |
| IV. VOORLOPIGE RESULTATEN VAN DE SERUM- TOEDIENING | 114 |

| | pagina |
|--|--------|
| C. HET VIRUS-ONDERZOEK | |
| I. DE IN DE LITERATUUR BEKENDE ARTIKELLEN IN VERBAND MET DE RODE HOND-VERWEKKER | 117 |
| II. PROEFNEMINGEN ELDERS IN VERBAND MET DIT PROBLEEM | 121 |
| III. HET ONDERZOEK IN NEDERLAND | 121 |
| D. DE RODE HOND | |
| I. GESCHIEDENIS VAN HET ZIEKTEBEELD „RODE HOND” | 124 |
| II. HET ZIEKTEBEELD EN DE DIFFERENTIELE DIAG- NOSE | 129 |
| III. DE COMPLICATIES | 148 |
| IV. EPIDEMIOLOGISCHE BESCHOUWINGEN | 156 |
| SAMENVATTING | 169 |
| SUMMARY | 173 |
| RÉSUMÉ | 177 |
| ZUSAMMENFASSUNG | 181 |
| KLINISCHE BIJLAGE | 185 |
| LITERATUUR | 200 |

ERRATA

| Pag. | |
|------|---|
| 18 | 18e regel van boven .. men leze i.p.v. Hoofdst. A III A IV. |
| 34 | Vakje 10 1e kolom .. " " „ Franceschette Franceschetti |
| 62 | Vakje 13 1e kolom .. " " „ Karstens Carstens. |
| 111 | 3e regel van onder .. " " „ Rering Reerink. |
| 111 | voetnoot 3 laatste regel .. " " „ v. Zuilen v. Zuiden. |

INLEIDING

Toen in het najaar van 1945 uit buitenlandse literatuur bleek dat, volgens de opzienbarende ontdekking van de Australische oogarts Gregg, de oorzaak van een reeks van aangeboren anomalieën bij een in oorlogstijd door Prof. van der Hoeve en Prof. van Gilse waargenomen patiëntje ¹⁾, met zeer grote waarschijnlijkheid berustte op rubella ²⁾, door de moeder vroeg in de zwangerschap doorgemaakt, werd enige maanden later het nadere onderzoek van het probleem in ons land ter hand genomen.

A. Of deze samenhang werkelijk bestaat voor die schijnbaar onschuldige ziekte die in ons land met „rode hond” betiteld wordt, was de eerste vraag die wij ons stelden. Om te trachten een antwoord op deze vraag te geven kan men werken:

- a) in het verleden,
- b) in de toekomst.

a) Het onderzoek in het verleden houdt in een enquête: nl. uitgaande van het vaststaande feit van een aangeboren gebrek, bij de moeder een onderzoek instellen naar het beloop der graviditeit, in casu naar het doorgemaakt hebben van ziekten in de eerste maanden. Dit kan beter mondeling, zij het vlugger schriftelijk, geschieden.

Men kan zich wenden tot de diverse inrichtingen en instituten voor doofstommen, blinden, zwakzinnigen; men kan ook de hulp inroepen van huisartsen en specialisten: kinderartsen, oogartsen, keel-, neus- en oorartsen, en als men zo volledig mogelijk wil werken ook van hartspecialisten, zenuwartsen, chirurgen en orthopaedisten.

Wij zijn ons zeer wel bewust dat er verschillende bedenkingen aan te voeren zijn tegen de gegevens, op deze wijze verzameld:

1) retrospectief is de diagnose „rode hond” nooit met volkomen zekerheid te stellen. We moeten vertrouwen of op de gegevens van een al af niet ontwikkelde patiënte, (hoe uitgebreider

¹⁾ Dit patiëntje is Code S. 80 in Tabel X p. 52; om bepaalde redenen zijn de gevallen niet in chronologische volgorde geplaatst = Zie voor nadere beschrijving van dit geval onder Geraadpleegde Literatuur: van Gilse en van Gilse—Kamerbeek.

*) Wij stellen voor om voortaan naast de Nederlandse naam „rode hond” als internationale naam „rubella” te gebruiken en nooit meer „rubeola” of „rubeolae”, daar sommige Amerikaanse schrijvers deze naam geven aan mazelen (= morbilli). Door algemeen de naam „rubella” in te voeren zou er veel verwarring kunnen worden voorkomen. De Franse vorm voor „rubeola”(e), nl. „rubéole” geeft ook aanleiding tot misverstand door verwarring met het er fonetisch op gelijkende rougeole (= morbilli). Dat rubella ook voor morbilli wordt gebruikt, vonden wij in de hedendaagse literatuur niet. Echter geeft — helaas — de bekende Medical Dictionary van Dorland als 2de betekenis toch ook weer „measles” zonder meer.

het epidemiologisch verhaal luidt, des te betrouwbaarder de gegevens!) of op de diagnose van de huisarts, die veelal zijn klinische bevindingen nog niet staaft met de gegevens van het bloedonderzoek.

2) Het tweede bezwaar, dat ook in de literatuur telkens weer aangevoerd wordt tegen dergelijke enquêtes is het volgende:

Uitgaande van het aangeboren gebrek vergaart men met moeite enige gevallen, waarbij rode hond in de zwangerschap der moeder voorafging („positieve” gevallen te noemen), doch natuurlijk niet de „negatieve” gevallen, waarbij na rode hond geen aangeboren gebrek bij het kind optrad. Hieruit valt dus niet te berekenen de kans op een aangeboren gebrek na rode hond.

b) Het werk in de toekomst:

Hiertoe zouden alle Nederlandse artsen mede kunnen en moeten werken, door iedere gravida, die een exantheem vertoont, dat aan rode hond doet denken, op al de diagnostische kentekenen nauwkeurig te onderzoeken, een bloeduitstrijkje bij haar te maken en dit na te (laten) kijken op „plasmacellen” en andere typische veranderingen; deze graviditeit te blijven controleren, de pasgeborene te observeren en zowel positieve als negatieve uitkomsten aan ons te melden.

Echter heeft ons moreel verantwoordelijkheidsbesef ons genoopt de gegevens die op deze wijze prachtig verzameld zouden kunnen worden, te vertroebelen door reeds direct in onze eerste hulp-oproep van Maart 1946 te wijzen op de mogelijkheid en de wenselijkheid van de inspuiting met reconvalescenten-serum. Hiermee hebben we ons reeds begeven op het tweede terrein van onderzoek:

B. Mochten we met onze prophylactische maatregelen wachten totdat vraag A van alle zijden belicht, en de samenhang onomstotelijk is vast komen te staan, of zijn we verplicht nu reeds te trachten de a.s. moeders te beschermen tegen het doormaken van de nu gevreesde rode hond?

a) Wij hebben gemeend geen moment te mogen wachten met pogingen tot prophylaxe, ook al zouden deze ons zuiver wetenschappelijk onderzoek vertragen en vertroebelen!

Naar analogie van de toediening van mazelenreconvalescenten-serum om het uitbreken van deze ziekte te voorkomen, hebben wij vrouwen, die in één der eerste vier kalendermaanden van hun graviditeit aan rode hond-besmetting waren blootgesteld (en die niet met zekerheid konden aangeven de ziekte reeds te hebben doorgemaakt) ingespoten met bloed van herstelde lijders aan deze ziekte.

b) Een veel eleganter prophylaxe, en op veel algemener schaal, zou kunnen worden toegepast indien we de beschikking hadden over een vaccin tegen rode hond. Hiermee naderen we het 3e terrein van onderzoek:

C. Het virus-onderzoek werd te Leiden ter hand genomen door coll. Hildernisse, onder leiding van Prof. Verlinde. Gewerkt moet worden met keelspoelsel van verse rode hond-gevallen; het allerbeste zou zijn om „contacten” te laten spoelen op één der laatste dagen van het incubatie-tijdperk. Alleen met de hulp van de huisartsen kan er in deze richting iets bereikt worden!

D. Het prophylactische werk, te voren onder B aangeduid, moet om verschillende redenen van wetenschappelijk gezichtspunt uit voorbarig genoemd worden, en wel niet alleen omdat we er reeds mee begonnen vòordat op vraag A een antwoord inhoudend een klemmend bewijs, gegeven was, — maar ook, omdat we eigenlijk van de ziekte die we willen voorkomen, nog zo buitengewoon weinig weten. We hebben daarom gemeend nog een 4e veld van onderzoek te moeten onderscheiden, nl. de bestudering van de rode hond zelf, die daarom zo nodig is, omdat er tot nu toe geen pathognomonisch kenmerk gevonden is waaraan iedere medicus houvast voor de diagnose zou hebben (zoals b.v. de Widal bij typhus).

Er werd dus aandacht geschonken aan het ziektebeeld, historisch, klinisch en epidemiologisch.

Dank zij de grote krachtadige steun, die we gedurende ons onderzoek mochten ontvangen van de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst te Rotterdam, waren wij in de gelegenheid alle bij deze dienst aangegeven gevallen van rode hond zelf te bezoeken, de klinische verschijnselen te bestuderen, een bloeduitstrijkje te maken en door voortgezet huisbezoek de verspreiding der ziekte in het gezin en op school na te gaan.

A. DE RODE HOND EN HET AANGEBOREN GEBREK

I. LITERATUUROVERZICHT

Tegen het einde van de 19e eeuw, toen het woord „praeventief” in het algemeen nog niet met „geneeskunde” was verbonden, lag er over het gehele gebied van de aangeboren misvormingen een dichte sluier, waarvan één tip enigszins opgelicht werd o.a. door gynaecologische theorieën over amnionstrengen (later door Streeter bestreden) en een andere door de leer der erfelijkheid. De oudere studies op dit gebied hebben waarschijnlijk de uitwendige omstandigheden, die inwerken op het zich ontwikkelende embryo, te weinig in geding gebracht. Des te merkwaardiger is de uitspraak van Ballantyne in 1902(!), aangehaald door Landtman (1948): „There is good reason for believing that malformations and monstrosities are the product of morbid agents acting during the embryonic period.”

Deze 2 standpunten in verband met aangeboren gebreken, de erfelijke factoren aan de ene kant en de uitwendige omstandigheden inwerkend op het foetus aan de andere kant, vinden hun weerspiegeling in het volksgeloof. Bij onze mondelinge enquête viel het ons op hoevele ouders van een kind met een of meer aangeboren gebreken, gebukt gaan onder de angst hetzelfde gebrek op te zullen zien treden bij volgende progenituur; bij anderen is de causaliteitsbehoefte zó groot dat alle mogelijke en onmogelijke uitwendige factoren worden aangevoerd, zoals ver-zien, schrik, val, etc. (misschien ook is deze behoefte eveneens terug te voeren op angst voor erfelijkheid?)

Sinds het begin van de 20e eeuw heeft zich met grote sprongen een nieuwe wetenschap ontwikkeld, de experimentele embryologie, die ons de ogen geopend heeft voor de grote betekenis van uitwendige factoren bij het ontstaan van aangeboren gebreken in het dierenrijk. „Een boek over experimentele embryologie lijkt wel een sprookjesboek” aldus een gynaecoloog, die hiermede zijn bewondering te kennen gaf.

Het ligt ver boven onze competentie en ook ver buiten het bestek van dit geschrift om een overzicht te geven van dit zo boeiende onderzoeksterrein; hiervoor verwijzen wij liever naar het korte glasheldere overzicht van de bij uitstek deskundige Warkany in de „Advances in Pediatrics” Vol. II, 1947.

In verband met ons eigenlijke onderwerp, ontdekt immers door een oogarts, zij het ons vergund één enkele draad door de geschiedenis even te vervolgen: er leent zich blijkbaar één orgaan bij uitstek voor onderzoek zowel voor de onderzoekers naar erfelijke eigenschappen, als voor de experimenterende embryologen, n.l. het oog. Het gelukte aan von Hippel en Pagenstecher reeds in 1907 om een zoogdier-jong cataract te bezorgen door *bestraling* van het moederdier tijdens de zwangerschap. Warkany noemt talloze onderzoekers die hierop verder hebben gewerkt. Het meest bekend is ons wel Murphy, die samen met Goldstein een uitvoerig onderzoek instelde naar de invloed van Röntgenbestraling van de bekkenorganen tijdens de zwangerschap bij de mens.

Vervolgens denken wij aan de proeven met naphthaline op zwangere konijnen van v. d. Hoeve, die hierover in 1916 een boeiende voordracht hield voor de oogartsenvereniging, afgedrukt in het Ned. T. v. G. No. 13, van 1916:

In een konijnenhok werd de lucht bezwangerd met naphthalinedamp. Konijnen, die in dit hok zwanger werden, wierpen jongen waarvan sommige behept waren met aangeboren cataract en zelfs enkele met microphthalmus en coloboma, afwijkingen dus, die in die tijd nog beschouwd werden als zuiver erfelijke.

In hetzelfde tijdschriftnummer wijst Weve, naar aanleiding van een door hem beschreven geval van microphthalmus, orbitopalpebraalcysten en tevens linkszijdige hazenlip op de proeven van von Scily e.a. waarbij het gelukte door inspuiting van bepaalde scheikundige stoffen in het kippenei één- en dubbelzijdige anophthalmus, microphthalmus en cyclopeenvorming te doen ontstaan. Bovendien bleek hoe ten gevolge van deze kunstbewerking sterke vaatveranderingen en bloedingen optraden in het kippenembryo. Merkwaardig is dat Weve zich toen reeds afvroeg of het ontstaan van deze misvormingen juist niet zou samenhangen met primaire beschadiging (toxisch) der embryonale vaten, met embryonale bloedingen, eventueel ook met embryonale vaatafsluiting door embolie of thrombose!

Verschillende *toxische stoffen*, inwerkend op bevruchte eieren tijdens het zelfde ontwikkelingsstadium, deden dezelfde aangeboren misvormingen ontstaan. Stockard toonde dit aan bij de vis-embryonen, die dezelfde oogafwijkingen vertoonden bij gebruik van magnesiumzout, aether, chloreton en alcohol. Op de recente onderzoekingen van Gillman, Gilbert en Spence in Zuid-Afrika (1948), die met trypaanblauw-inspuitingen bij ratten vóór de zwangerschap en in verschillende stadia van de zwangerschap aangeboren afwijkingen wisten op te wekken bij de jongen, zij op deze plaats voorlopig gewezen.

Doch niet alleen toxische stoffen hadden deze werking; ook het weglaten van bepaalde bestanddelen uit de *voeding* van zwangere dieren had het optreden van aangeboren afwijkingen o.a. op het terrein der ogen ten gevolge. De proeven van Moore bij kalve-

ren (zie Warkany), die blind geboren werden tengevolge van vitamine A tekort in de voeding tijdens de zwangerschap, zijn bekend. Hale experimenteerde met varkens; hij gaf aan zeugen reeds 160 dagen vóór en 30 dagen na de dekking een diëet, waaraan vitamine A ontbrak; bij de meeste biggen ontstond macroscopisch anophthalmus. Het bijzondere van Hale's proeven is, dat het hem gelukte onomstotelijk te bewijzen, dat erfelijke invloeden hiermee niets te maken hadden. Door Warkany en medewerkers werden soortgelijke proeven genomen met ratten; bij alle embryonen, die voortijdig in utero afstierven en bij alle jonge ratten werd in het oog dezelfde afwijking gevonden n.l. „a retrolental membrane replacing the vitreous, and consisting of fibrous tissue formed around the branches of the hyaloid artery.” — Andere oogafwijkingen waren wisselend.

Indien wij de invloed van vitaminen overwegen, dan gaan onze gedachten als vanzelf uit naar die andere groep van onmisbare stoffen, de *hormonen*.

Dat gebrek aan insuline-vorming bij de zwangere moeder grote invloed heeft op het zich ontwikkelende kind is al sinds lang bekend; hoe ernstig de invloed van thyroxine-tekort bij de zwangere moeder kan zijn, is kort geleden in ons land vastgesteld in de publicatie van Pasma (1947), waarin een apart hoofdstuk is gewijd aan de oogaandoeningen.

Hoewel wij ervan overtuigd zijn dat men op grond van verschillende dier-experimenten, waarbij aangeboren afwijkingen zijn opgewekt, niet mag aannemen, dat nu precies deze zelfde factoren een rol spelen bij de aangeboren afwijkingen bij de mens, mogen wij toch wel de woorden onderstrepen van v. d. Hoeve (rectorale rede, 1937): „Alle deze waarnemingen zijn een ernstige waarschuwing om zwangerschap werkelijk als een delicate toestand te beschouwen en tonen, hoe grote voorzichtigheid geboden is bij het voorschrijven van medicamenten aan zwangeren en bij het bestralen van hen voor huid- of andere ziekten met Röntgenstralen, terwijl ook de voeding voor zeker goed geregeld moet zijn.”

Dat dit alles behoort tot het terrein van de praenatale zorg liet ten Berge duidelijk uitkomen in zijn inaugurele rede (1949). Tenslotte het terrein dat ons op deze plaats het meeste belang inboezemt: *Infectieziekten, doorgemaakt tijdens de zwangerschap*. Dat pokken b.v. in utero over kunnen gaan van moeder op kind is reeds in 1702 beschreven door Düttel (zie Landtman). Ida Mann wijst er op, dat niet alle infectieziekten in utero overgebracht worden (volgens haar is de placenta doorgankelijk gebleken voor de verwekkers van o.a. mazelen, bof, (water)pokken en roodvonk) en dat het ziektebeloop bij de foetus vaak anders is dan bij de mens: pokken b.v. laat soms geen littekens achter op de huid, maar pokpuisten op de cornea kunnen perforatie veroorzaken en het kind kan geboren worden met een cornea-zweer of een staphyloom. Syphilis tast het embryo aan, doch, volgens Warkany, na de

organo-genetische periode. In verband met aangeboren doofstomheid opperde Siebenmann (zie Carruthers) een in utero doorge-
maakte meningitis. De toxoplasmose-infectie van moeder op kind
wordt beschreven, zie o.a. Binkhorst in 1948 *)

Kortom: dat het embryo geïnfecteerd kan worden in utero
tijdens de *groeiperiode*, was alom bekend.

Geheel nieuw was de ontdekking, dat een tot nu toe als
onschuldig bekend staande infectieziekte, doorgemaakt gedurende
de allereerste maanden der zwangerschap, d.i. de *organo-gene-
tische* periode van het embryo, in verband zou kunnen staan met
ernstige aangeboren gebreken van het kind. Dit verband werd
gelegd door Gregg, oogarts te Sydney (N.S.W.), die in het eerste
half jaar van 1941 getroffen werd door een ongewoon groot aantal
aangeboren cataracten van een bijzonder type, die hij te behan-
delen kreeg in eigen praktijk en als consulent van het Royal
Alexandra Hospital for Children. Hij deed navraag bij zijn colle-
ga's en velen van hen uit New South Wales, Victoria en Queens-
land beschreven hem gevallen, die een frappante overeenstemming
vertoonden met de door Gregg zelf waargenomene. In de loop van
dit jaar verzamelde hij niet minder dan 78 gevallen van aange-
boren cataract van dit type.

Daar verschillende referenten o.i. te weinig aandacht besteden
aan de eerste lezing, door Gregg in October 1941 op een vergade-
ring van de Australische Oogartsenvereniging te Melbourne ge-
houden, hebben wij gemeend uitvoerig op dit zeer heldere betoog
te moeten ingaan, zijn indeling hierbij volgend.

Algemene beschouwing

Het meest opvallende van al deze kinderen is, dat de catarac-
ten, meest beiderzijds, van de geboorte af als dichte witte
troebelingen van de gehele pupil te zien zijn. Voorts zijn bijna alle
baby's klein, onder het gewicht en moeilijk te voeden, om welke
reden zij dikwijls al heel jong door de paediater worden opgeno-
men, die dan meestal de oogarts in consult roept. Bij velen wordt
hartgebrek geconstateerd. Ook maken bijna allen in den beginne de
indruk, geestelijk achter te zijn.

*) Wij zouden deze infectie op één lijn willen stellen met andere
transplacentaire infecties, zoals pokken, tuberculose, syphilis, malaria,
waarbij het kind in utero een al of niet gewijzigde vorm van de ziekte
doormaakt.

Dat het symptomen-complex van een toxoplasmose-kind wel eens ver-
geleken wordt met dat der „embryopathie rubéoleuse”, zoals Bamatter deed
op het Zwitserse Congres voor Kindergeneeskunde in Juni 1948, is begrij-
pelijk; men moet echter wel duidelijk voor ogen houden, dat zowel de
inwerkende agentia, als de manier en het tijdstip waarop ze inwerken,
zeer verschillen en de resultaten bij het kind dan ook geheel anders zijn.
Het lijkt ons daarom geen zin te hebben om deze begrippen voortaan aan-
één te koppelen.

Beschrijving in details

Ogen: de *pupilreactie* op licht is langzaam; de *iris* lijkt bij sommigen atrophisch. *Verwijding van de pupil* met atropine is moeilijk: de verwijding gelukt slecht, tot $\frac{1}{2}$ of $\frac{3}{4}$ van de normale verwijding; bovendien blijkt een groot aantal kinderen overgevoelig voor atropine, zodat meestal herhaalde doses homatropine gebruikt moeten worden om de pupil wijd te houden. Na pupilverwijding neemt Gregg 2 hoofdtypen van cataract waar. Bij het éne type is er een scherp contrast tussen de bredere helderwitte, paarlachtige centrale massa en de smallere „wolkachtige” („cloudy”) meer perifere zone (en buiten deze slechts een nauwe ring, waardoor nog een rode reflex te verkrijgen is).

Bij het andere type is de dichtheid van de cataract meer gelijkmatig over de gehele lens en houdt het midden tussen de beide delen van het 1e type. Uit het verschil in gedrag bij operatie (discisie) blijkt wel dat men dit onderscheid kan maken: bij het eerste type is het dichte centrale deel moeilijk te klieven en scheidt het zich soms af als een stevige witte schijf; soms ook wijkt de hele lens uit voor de naald; de absorptie is vertraagd. Bij het tweede type lukt de discisie beter en vindt de absorptie regelmatig en vrij vlot plaats. Toch meent Gregg dat deze variaties, en alle andere door collega's beschrevene, slechts toe te schrijven zijn aan een verschil in intensiteit en duur van inwerking van dezelfde noxe, die, gezien het feit dat juist de nucleus en bijna alle er om heen liggende lagen, behalve de meest perifere, getroffen zijn, zeer vroeg in de ontwikkeling ingewerkt moet hebben. Hij noemt de cataracten „sub-total”. Bij 16 gevallen trad de cataract slechts aan één oog op, bij 10 hiervan was tevens *microphthalmus*. Gregg vraagt zich af of bij de dubbelzijdige-cataracten een dubbelzijdig kleiner zijn van de ogen misschien aan de aandacht is ontsnapt. Aangaande de *visus* wordt alleen medegedeeld, dat de baby's reageren op elke beweging van de lichtprikkel.

Nystagmus ziet Gregg alléén als de operatie uitgesteld moet worden tot na de 3e maand; het is meer een zoekende beweging der oogbollen dan een echte nystagmus.

Bij 3 gevallen wordt een „*corneal haze*” waargenomen; de oogdruk is normaal; er zijn geen verschijnselen van ontsteking; de Wassermannreactie der ouders is negatief. Bij Gregg's eigen geval blijkt deze troebeling na 2 weken verdwenen, waarna de typische cataracten beiderzijds konden worden waargenomen. Er moet hier wel een tijdelijke storing geweest zijn in de voedselvoorziening van de cornea.

Op één plaats wordt slechts gesproken over een bijzonderheid van de *fundus*: het geldt een patiëntje van Dr Aileen Mitchel met linkszijdig cataract; de fundus van het rechter oog was bleek en „some scattered irregular shaped spots of pigments” werden waargenomen.

Hart: een groot percentage der kinderen heeft ook een hart-

gebrek (zelfs 44 van de 78). Dr Margaret Harper geeft een beschrijving na er 8 gezien te hebben: „All these babies were seen because of difficulty in feeding and failure to thrive. They all had symptoms suggesting a cardiac defect such as difficulty in taking the breast; they had to be fed in their cots by bottle and some by gavage. They were all in the acyanotic or potentially cyanotic groups of cardiac defects. None was cyanotic. There was a harsh systolic murmur over the base of the heart and down the sternum in all. Some had a thrill. All had signs suggesting the continuance of a foetal condition or of a malformation of the heart”.

Bij obductie van 3 patiëntjes bleek bij alle 3 een wijd open ductus arteriosus te bestaan; bovendien was bij één het foramen ovale niet geheel gesloten. Voorts kleine bloedinkjes hier en daar op de oppervlakte van het myocard.

Bij één levert het sectieverslag nog andere merkwaardigheden op:

„Both lungs had a considerable degree of hypostatic congestion at the basis. Throughout the remainder of the lungs there were a very large number of haemorrhagic spots, some of which were confluent and covered considerable areas. Haemorrhagic spots were detected on the inner surface of the pericardium and on the surface of myocardium. In addition, the visceral pericardium over the upper anterior aspect of the left ventricle bore a „milk spot”. The right kidney was situated in such a position that the ureter entered the pelvis on the lateral side of the kidney after coursing across its anterior surface. The right kidney consisted of two distinct lobes, the upper one about twice as large as the lower. Each lobe had its own separate pelvis, and the ureter divided outside the kidney into two branches, one to each lobe. Both ovaries were cystic. The uterus was bicornuate in type.”

Andere afwijkingen: gespleten gehemelte 1 maal; aangeboren stenose van ductus naso-lacrymalis 3 maal; calcaneus varus 1 maal. Critisch voegt Gregg hieraan toe, dat het niet zeker is dat deze afwijkingen in deze frequentie ook niet voorkomen bij elke andere contrôle-groep. Bij enkele kinderen ontwikkelde zich een droge excemateuse aandoening op gezicht, hoofdhuid en ledematen, die zeer moeilijk te behandelen was.

Reeds 15 kinderen van deze serie waren gestorven; bronchopneumonie wordt vaak als doodsoorzaak opgegeven. Gregg zag plotseling hoge temperatuur, zeer slechte algemene toestand en binnen 24 uur de exitus optreden.

Aetiologie

Gregg vertelt hoe de opvallende gelijkheid der gevonden aangeboren cataracten, het herhaaldelijk begeleid zijn door hartgebrek, achterstand in groei etc.; het wijd en zijd verspreid zijn der gevallen over het land heen, zijn gedachten wel moesten richten op één gemeenschappelijke factor in het ontstaan van deze afwijkingen. De oorzaak moest dan wel gezocht worden vroeg in de zwangerschap (immers de lens wordt vroeg aangelegd) en zou waarschijnlijk wel van toxische of infectieuze aard zijn!

Bij een berekening terug van de geboortedatum der baby's af, bleek dat de vroegste periode der zwangerschappen correspondeerde met het tijdstip waarop de wijd en zijd verspreide en ernstige epidemie van „German measles” in 1940 zijn top vertoonde. Bij navraag bleek inderdaad, dat moeders van deze groep kinderen met deze vorm van aangeboren cataract, in 1940 aan deze ziekte hadden geleden, vaak zó vroeg in de zwangerschap dat ze zich van deze nog niet bewust waren!! Gedurende de overige tijd van de zwangerschap waren alle moeders goed gezond geweest. Van een dergelijke oogafwijking bij de ouders was slechts bij één geval sprake. Gregg gaat na wat er in verschillende handboeken staat over het ontstaan van aangeboren cataract. Kirby meent dat „congenitaal cataract te wijten zou zijn aan een ontwikkelingsstoornis, een fysisch of chemisch element inwerkende op de zich ontwikkelende lens, of een ontsteking gedurende de congenitale of foetale periode.” Duke Elder spreekt van: „Some disturbances” en even later schrijft hij „that toxic or infective processes in the mother may cause a derangement in the lens of the foetus, or that similar causes, error of feeding and nutrition or acute exanthemata in the infant may have a similar effect.”

Vervolgens laat Gregg zich heel voorzichtig als volgt uit: „If we allow the possibility of the lens being affected by infective processes in the mother, and if we find the same infection occurring at approximately the same early period in the pregnancy in almost all the cases, and if we then find that the babies of those mothers have cataracts of a more or less uniform type, which involve the fibers formed at that period, then I think it is reasonable to assume that it cannot be a mere coincidence, but that there must be some definite connection between that infection and the morbid condition of the lens.”

Zoals gezegd, is het bij herhaling erbij voorkomen van een hartgebrek van een bepaald type voor Gregg een aanuiding te meer om een gemeenschappelijke oorzakelijke factor te veronderstellen. Zou dit niet een toxisch of infectieus proces kunnen zijn, dat een gedeeltelijke stilstand in de ontwikkeling veroorzaakt?

Het vóórkomen van „German Measles” in deze serie

Bij 68 gevallen wordt het aangegeven; in 2 gevallen luidt het verslag der zwangerschap „negative for measles” (!); bij 1 is er sprake van een nierziekte; bij 2 is er niet naar gevraagd; bij de 5 overigen „no history of measles” of „not known”. Het merendeel der moeders maakte de ziekte door in Juli of Augustus 1940, toen er van een theorie van het mogelijke verband tussen rode hond en het aangeboren gebrek nog niets bekend was. Verreweg de meesten waren ziek geweest in de eerste of tweede zwangerschapsmaand, enkele in de derde, en één was zwaar ziek 3 maanden vóór de conceptie!

Van de 35 gevallen bij wie het na te gaan was, waren 26 vrouwen primiparae. Gregg beschouwt dit feit als een nieuwe aanwijzing om een oorzakelijk verband aan te nemen, daar het bekend was dat juist de vrouwen van de leeftijdsklasse der primiparae slachtoffer waren geworden van deze epidemie van „German Measles”.

Geographische Verdeling

Het merendeel der gevallen werd gemeld uit de „Suburban districts” van Sydney en Melbourne, doch andere ook van ver uit elkaar liggende „country towns” in New South Wales en Victoria, en 8 van Queensland, verspreid over Brisbane, Rockhampton en Ipswich.

Aard van de epidemie

Gregg zag nog nooit een zo ernstige vorm van „German measles”, vergezeld door zulke ernstige complicaties als in deze epidemie van 1940: de gezwollen lymphklieren, de keelpijn, de pols- en enkelpijnen en de algehele malaise waren uitgesproken; de ziekenhuis-opnameduur was gemiddeld 8 dagen (anders slechts 4). Tegelijkertijd was er een epidemie van keelontsteking, klaarblijkelijk begonnen in de kazernes (Med. J. of Austral. Jan 4-1941). Hij acht het niet buitengesloten dat sommige der „rashes” — aangezien voor rode hond — in werkelijkheid een toxisch erytheem zijn, dat de, misschien door streptococcon veroorzaakte, keelontsteking begeleidde. Bovendien heeft hij gedacht aan de „rash”, voorkomend bij het gebruik van sulfanilamiden, doch geen van de door hem ondervraagde moeders bleek hiermee behandeld te zijn.

Behandeling

Van oogheelkundig standpunt uit bekeken is er slechts één doel: zorgen dat zo spoedig mogelijk voldoende lichtprikkel de retina kan bereiken, opdat de fixatie zich kan ontwikkelen; blijft de prikkel onvoldoende dan zal nystagmus optreden.

Bij deze serie gevallen zijn er 3 moeilijkheden:

a) de dichtheid en grote afmeting van de troebeling; b) het moeilijk verwijden van de pupil; c) een opvallende overgevoeligheid voor atropine.

Gregg is er van overtuigd, dat er zo vroeg mogelijk geopereerd moet worden en erkent slechts één reden tot uitstel n.l. een zó slechte algemene toestand van het kind, dat de narcotiseur geen narcose durft te geven (hartgebrek, slechte voedingstoestand etc!). Hij ziet bij gedwongen uitstel zó vaak nystagmus optreden, dat hij liever enig risico neemt en toch vroeg opereert.

Operatie

Bij het onderscheid tussen de twee typen cataract kwamen de moeilijkheden al ter sprake in verband met de harde witte

kern; bovendien is de voorste oogkamer bijzonder ondiep. De absorptie is langzamer dan bij de gewone lamellaire cataracten. Gregg was nog niet in de gelegenheid de fundi te bekijken na absorptie van de lens-substantie; mogelijk zullen er veranderingen zijn in de chorioidea.

Prognose

Gregg durft de toekomst van deze baby's nog niet voorspellen; zij zijn nog zo klein, dat de volle omvang der gebreken niet beoordeeld kan worden; aandoening van het zenuwstelsel is nog niet buiten te sluiten; de toestand van het hart geeft extra zorg. Wat de visus betreft; deze zal afhankelijk zijn van het al of niet bestaan van nystagmus en van de toestand van retina en chorioidea. Hij meent dat een contact-glas later de grootste hulp zal kunnen bieden.

Praeventie

Al het mogelijke moet gedaan worden om de verspreiding van een dergelijke epidemie tegen te gaan en we moeten de jong getrouwde vrouwen speciaal beschermen. Om bovenstaande theorie van oorzaak en gevolg te bewijzen, zou men op alle bureau's voor praenatale zorg etc. zeer zorgvuldig moeten nagaan, of de moeder tijdens haar zwangerschap niet in contact geweest is met de een of andere infectieziekte.

De voorzitter van genoemde oogartsenvergadering drong er met klem op aan, niet te snel tot een causaal verband te besluiten. Is het samengaan toch geen toeval? Enkele overwegingen ontleend aan het verslag in het Leading Article van de Med. J. of Austr. van 6 December 1941, lijken de moeite van het vermelden waard:

- 1) Alle 78 cataracten zijn van hetzelfde type; doch niet van alle 78 moeders staat de rode hond min of meer vast (hoogstwaarschijnlijk wel van 68). Het is mogelijk dat deze tien moeders de rode hond ongemerkt doorgemaakt hebben; er komen immers gevallen van rode hond voor zonder exantheem (zie o.a. Flöystrup).
- 2) We weten geenszins hoeveel vrouwen kort voor en in het begin van de zwangerschap rode hond doormaakten en daarna een volkomen gaaf kind ter wereld brachten.
- 3) Het is niet ondenkbaar dat een „toxaemie” in de moeder een stilstand in ontwikkeling van het foetus zou veroorzaken; dit zou dan het hartgebrek begrijpelijk maken, maar allerm minst de oogaandoening! Immers de embryonale lens is in geen enkele ontwikkelingsphase troebel; aangeboren troebelingen kunnen dus nooit veroorzaakt zijn door een *stilstand* der ontwikkeling, doch moeten altijd *afdwalingen* van de groei betekenen!

Het verslag van Gregg trok zó de belangstelling in de medische wereld van Australië, dat er stappen gedaan werden om gezamenlijk verder te komen door de Zuid-Australische leden van het Oogheelkundig Gezelschap, de Zuid-Australische afdeling van „The British Medical Association” en het „Institute of medical and veterinary science”. Aan C. Swan, A. L. Tostevin, B. Moore en H. Mayo werd verzocht om onder de auspiciën en met een subsidie van de National Health and Medical Research Council een groot onderzoek te ontwerpen.

In hun eerste publicatie geven zij aan dat de doelstelling van hun onderzoek is:

- I. Bepalen of de ziekte gedurende de zwangerschap rode hond is of de een of andere ziekte die er bijzonder op lijkt.
- II. Nagaan wat de volle omvang dezer gebreken is.
- III. Nagaan in welke periode der zwangerschap precies het doormaken der ziekte het optreden van aangeboren gebreken tot gevolg heeft.
- IV. Proberen aan de weet te komen, of het doormaken van andere infectieziekten tijdens de zwangerschap tot een dergelijk resultaat aanleiding geeft.

Op 7 October 1942 werd een rondzendbrief aan alle praktiserende artsen in Zuid-Australië gestuurd. Hierin werd na een korte uiteenzetting van Greggs bevindingen gevraagd om hun volle medewerking. Verzocht werd:

1e Een ingesloten enquête-formulier in te vullen in alle gevallen, waarin de moeder tijdens de zwangerschap geleden had aan een acute exanthematische ziekte — dus onafhankelijk van het feit of het kind wel of niet een gebrek vertoond had bij de geboorte!

2e Toestemming om zo mogelijk, de moeder te ondervragen in verband met de door haar doorgemaakte ziekte.

3e Verlof om het kind te laten onderzoeken door de specialisten van de werkgroep.

Voorts werd er, voor zover in de stad bereikbaar, gevraagd om, zodra een zwangere vrouw rode hond of mazelen kreeg, Swan te waarschuwen opdat hij zelf de patiënte kon onderzoeken en het geval tot aan de geboorte nagaan; woonde de patiënte op het platteland, dan werd verzocht om gegevens te verschaffen na de geboorte van het kind.

De eerste serie betreft 61 moeders van wie 49 geleden hebben aan „rubella”, 4 geen enkel exantheem vertoonden, 9 morbilli en 2 parotitis gehad hebben (3 moeders maakten 2 infectieziekten door).

Het doet ons vreemd aan dat Swan in zijn serie ook opneemt gevallen, waarbij de moeder geen exantheem vertoonde.

Gregg deed dit weliswaar ook, doch Gregg ging uit van een bepaald type van aangeboren cataract. Swan's doel is om uit te gaan van de exanthematische ziekte, doorgemaakt tijdens de zwangerschap; in dit schema passen o.i. geen anamnestiche negatieve gevallen.

Van de 49 moeders, die rubella doormaakten, kregen 31 een kind met 1 of meer aangeboren gebreken. De verdeling over de zwangerschapsmaanden van negatieve en positieve gevallen heeft Swan als volgt in tabel gebracht:

TABEL I *)
(ontleend aan 1e serie van Swan et alii; 1943)

| Rubella in month of pregnancy | Number of children with congenital defects | Number of healthy children | Total |
|-------------------------------|--|----------------------------|-------|
| 1 — 0 | 8 | — | 8 |
| 1 — 2 | 17 | — | 17 |
| 2 — 3 | 4 | 4 | 8 |
| 3 — 4 | 1 | 2 | 3 |
| 4 — 5 | — | 3 | 3 |
| 5 — 6 | 1 | 3 | 4 |
| 6 — 7 | — | 3 | 3 |
| 7 — 8 | — | 1 | 1 |
| 8 — 9 | — | 2 | 2 |
| Total | 31 | 18 | 49 |

(Relationship between the Time of Contraction of Rubella during Pregnancy to the Occurrence of Congenital Defects in the Infants Born Subsequently; Swan a.s.o., 1943)

Swan c.s. durven uit deze cijfers concluderen, dat de kans op het krijgen van een kind met één of meer afwijkingen, wel ongeveer 100 % is, indien de ziekte rubella wordt doorgemaakt in de eerste of tweede zwangerschapsmaand en dat deze kans daalt tot 50 %, indien de ziekte wordt doorgemaakt in de 3e zwangerschapsmaand.

Wij bespraken in onze inleiding al, dat men bij een dergelijk onderzoek zeker niet een zo betrouwbaar overzicht krijgt over positieve en negatieve gevallen, dat een zo absolute uitspraak gerechtvaardigd is. We zullen zien dat Swan zelf telkens na toe-

*) Alle tabellen zijn van een Engelse tekst voorzien, daar in de Engelse samenvatting naar deze tabellen wordt verwezen.

voeging van een nieuwe serie gegevens tot andere getallen komt; in 1944 in zijn lezing voor het oogheilkundig gezelschap noemt hij voor de 3e en 4e maand nog somberder getallen: respectievelijk $\pm 64\%$ en $\pm 50\%$.

Later moet hij toegeven dat er toch ook enkele negatieve gevallen zijn na rode hond binnen de eerste 2 maanden!

Dat dit materiaal inderdaad niet te vertrouwen is wat betreft aangifte van negatieve gevallen, blijkt vrij duidelijk uit de volgende tabel, die de jaar-verdeling der 49 opgegeven rubella-gevallen aangeeft.

TABEL II.
(ontleend aan 1e serie van Swan et alii; 1943)

| Year | Mother exanthem | Child with congenital defect |
|-------|-----------------|------------------------------|
| 1939 | 8 | 8 |
| 1940 | 6 | 6 |
| 1941 | 7 | 5 |
| 1942 | 28 | 12 |
| Total | 49 | 31 |

Het is zonneklaar, dat uit de jaren 1939—1940 alléén positieve gevallen retrograad waren op te sporen; uit 1941 konden de medici zich ook nog 2 negatieve gevallen herinneren en uit 1942, het jaar waarin de enquête startte, veel méér negatieve gevallen.

Hoe dit ook zij, merkwaardig is het zeker dat bij alle 18 negatieve gevallen de rode hond doorgemaakt is ná de 2e zwangerschapsmaand!

Afgezien van deze kans-berekening, die wij niet overtuigend achten, brengt de brede opzet en bewonderenswaardig-nauwkeurige uitvoering van het werk de lezer wel onder de indruk. Wij delen in Gregg's waardering voor deze arbeid, die hij in zijn lezing van 1944 als volgt uitdrukt:

„they have reached a standard which, I consider, is beyond the reach of any single investigator. It is an outstanding example of fine teamwork, which shows what can be done by a group of keen experts under capable leadership.”

Achtereenvolgens, in 1943, 1944, 1946 en 1947 werden 4 series gevallen gepubliceerd door deze werkgroep. Aan de 4e serie (1947) is een totaal overzicht toegevoegd van alle, door hem verzamelde gevallen, keurig in een tabel gerangschikt naar aard en combinatie der afwijkingen, maanden der zwangerschap, jaren der infectie en geboortegewichten der kinderen. Aangezien de onderzoekers in de loop van hun werk wel enige wijzigingen hebben aangebracht, ten eerste in verband met een andere berekening

van het begin der zwangerschap (na hun correctie nemen zij aan dat de zwangerschap begint 14 dagen na het begin van de laatste menstruatie!) en in de 2e plaats in verband met later ontdekte afwijkingen (doofstomheid!) of verdwenen-zijn van oorspronkelijk vermeende gebreken, lijkt het ons raadzaam alleen de cijfers van het overzicht in onze tabel op te nemen.

In de beschrijving der gevonden afwijkingen wordt de buphthalmus toegevoegd. De nadruk wordt gelegd op de aanwezigheid van doofstomheid, microcephalie, geestelijk-ten-achter-zijn; uitvoerig worden de oog-, hart- en gehoorafwijkingen onder de loupe genomen. Aangaande de vraag wie het eerst de doofstomheid heeft toegevoegd aan de lijst der mogelijke gebreken, is er een openbriefwisseling gevoerd in het Med. J. of Australia (12 Mei en 2 Juni 1945 o.a.) tussen Gregg en Swan. Swan meent dat de eer van deze ontdekking aan Tostevin toekomt; Gregg bleek echter reeds op de hoogte in 1941. Naar aanleiding van het verslag van zijn lezing in de courant n.l. vroegen 3 moeders, of ook doofheid er gevolg van kan zijn. Zij hadden de ziekte in de zwangerschap doorgemaakt en hun kind leed waarschijnlijk aan dit gebrek.

De doofheid is een binnenoordofheid, doch van een bijzonder type: de meeste kinderen zijn niet volslagen doof, doch reageren op hoge tonen b.v. trein, fluit etc. Bij de bespreking van de hartgebreken blijkt, dat de bevindingen bij klinisch en bij röntgenologisch onderzoek niet altijd in overeenstemming zijn met elkaar; soms lijkt er klinisch geen afwijking te bestaan en is er op de photo toch wel duidelijk een verbreding van de hartschaduw e.d. te zien. (Er moge hierbij opgemerkt worden dat, voordat men een „negatief” geval aanneemt, het kind dus wel héél grondig nagekeken moet zijn!!)

Van minder vaak gevonden afwijkingen, zoals pes equinovarus; pylorusspasme, afsluiting der galwegen, etc. etc. valt het te betwijfelen of ze in grotere frequentie in dit materiaal voorkomen dan in een contrôle-groep (zie Gregg).

In den beginne lieten Swan et alii zich heel precies uit over het *tijdspecifisme* d.w.z. zij berekenden een gemiddelde zwangerschapsduur waarbij cataract en een gemiddelde waarbij doofstomheid optrad (1,5 resp. 2,1 maanden). Later geven zij toe dat de formulering van Carruthers (1945) beter is: indien de infectie optreedt binnen de eerste 6 weken, dan zal de schade, toegebracht aan het foetus uitgebreid zijn en zullen de gevolgen te vinden zijn aan het oog, het hart, beide gedeelten van het gehoororgaan en misschien nog aan vele andere delen. Na de 6e week kan het oog er aan ontsnapt zijn, het hart kan gespaard zijn en de halfcirkelvormige kanalen kunnen normaal ontwikkeld zijn, maar er is veel kans, dat de cochlea nog het „kind van de rekening” wordt en de groei ten achter is. Na de 3e maand zou, volgens Carruthers, maar zelden een afwijking optreden.

Heel zorgvuldig is door deze werkgroep de ziektegeschiedenis der moeder nagegaan. Niet alleen de prodromi en ziekteverschijnselen (o.a. het karakter, de verspreiding en de duur van het exantheem, de aard van de lymphklierzwellings), doch ook epidemiologische bijzonderheden, d.w.z. bron van infectie, vroeger doorgemaakte infectieziekten, werden bestudeerd en hun conclusie luidt: het is geen andere ziekte, doch wel degelijk de rubella, zij het, althans volgens hun eerste indruk, een vrij ernstige vorm van deze ziekte, die nogal eens complicaties meebracht. Zij voegen er aarzelend aan toe, dat ze wel enig verband menen te hebben kunnen waarnemen tussen de ernst der doorgemaakte ziekte en de graad der afwijkingen. Later spreekt Carruthers (1945) deze mening ten stelligste tegen. Swan acht het waarschijnlijk dat het rubella-virus veranderd is in giftigheid of een andere subtiele verandering heeft ondergaan, mogelijk samenhangend met oorlogsomstandigheden. Hij vat deze verschijnselen dus op als „new manifestations” van een nieuwe rubella. Van de honderden sindsdien opgegeven gevallen hebben vele moeders de rode hond doorgemaakt tijdens een epidemie. Sommige schrijvers echter (zie in 1946 Prendergast o.a.) leggen er de nadruk op dat in hun land geen sprake was van een bijzonder ernstige vorm van rubella en er toch voorbeelden zijn van de genoemde samenhang. In de Australische oogartsenvergadering van October 1944, waar een symposium over het rubellaprobleem is gehouden met als sprekers Gregg, Swan, Ida Mann en Scholes, formuleert Ida Mann haar mening als volgt: „the defects, noticed first by Gregg, were not a new complication of rubella, but a previously undetected result of it and possibly of other infections”. Dr. Scholes (Melbourne) geeft een epidemiologische verklaring van het feit, dat in zo korte tijd zoveel jonge vrouwen de ziekte doormaakten: gedurende de laatste 35 jaar was er een rubella-epidemie geweest in 1914, 1923 en in 1937. Tussen 1923 en 1937 was er geen enkele kans om met de ziekte in aanraking te komen; tussen 1937 en 1942 (de epidemie van 1937 was n.l. in de ver verwijderde gebieden nog niet uitgestorven toen de oorlog uitbrak) was daarentegen deze kans zeer groot, terwijl het merendeel der jongere, ook der jonge vrouwen er niet immuun voor was!

Veel later, in 1947, komt Swan nog eens terug op zijn hypothese van „veranderde giftigheid” in verband met de uitkomst van het onderzoek van Fox en Bortin (1946) in Milwaukee, die van 11 moeders, die rode hond doormaakten tijdens de zwangerschap, slechts bij één kind een gebrek aanwezig vonden. Hij citeert nu Hamilton (1944), die zich afvroeg of dat speciale virus in Australië niet „a mutant strain of German measles virus” was en of misschien alléén deze speciale stam een affiniteit voor embryonale weefsels zou bezitten, terwijl het gewone rode hond-virus dit niet bezat. Swan meent dat alle andere Amerikaanse artikelen, waarin

de Australische ontdekking bevestigd wordt, het niet bepaald waarschijnlijk maken dat de virus-stam in Amerika een andere zou zijn dan die in Australië! De Milwaukee-stam kan natuurlijk toch verschillend zijn!! In dit verband herinnert Swan aan het feit, bij andere virus-ziekten o.a. influenza en mond- en klauwzeer bekend, dat vira, uit antigeen-standpunt bezien verschillend, ziekte-beelden kunnen veroorzaken die klinisch sprekende gelijkenis vertonen. Hij meent dat er iets dergelijks ook met rubella aan de hand zou kunnen zijn. Met grote klem brengt hij nogmaals de wenselijkheid naar voren rubella-aangifte verplicht te doen stellen. In 1944 bracht hij dit punt reeds ter sprake en in 1947 was men, behalve in West-Australië, nog geen stap verder hiermee!

Wat betreft de eventuele gevolgen van andere infectieziekten, doorgemaakt tijdens de zwangerschap, durft Swan nog geen uitspraak te doen:

- 1) Na 18 gevallen van mazelen waren er 4 kinderen met aangeboren gebrek, 2 na infectie in de 3e maand en 2 na infectie in de 4e maand. Bovendien trad éénmaal spontane abortus op.
- 2) Na 6 gevallen van bof vertoonden alle 6 kinderen één of meer gebreken; een bepaald syndroom, net als bij rubella, is tot dusver nog niet ontdekt.
- 3) Het aantal gevallen van andere ziekten in deze serie is te klein dan dat zij enige conclusie zouden kunnen toelaten.

Met opzet hebben wij de eerste lezing van Gregg vrijwel in haar geheel weergegeven; immers hij heeft het patroon getekend, waarop alle onderzoekers in alle landen voortgeborduurd hebben. Vervolgens hebben Swan en zijn medewerkers de techniek van dit borduren besproken en over vrijwel alle moeilijkheden die zich hierbij voordoen uitgeweid.

Indien wij nu met dezelfde uitvoerigheid dit overzicht zouden voortzetten, zou de lezer een zéér eentonig verhaal geboden worden, want overzien wij de literatuur van 1941 tot begin 1949, dan worden wij getroffen door een bijna identieke gang van zaken in bijna elk land, waar het probleem doordringt.

Met deze uitspraak is niet bedoeld een soort geringschatting uit te drukken voor het onderzoek van anderen of van ons zelf en evenmin een insinuatie als zou men elkaar nageaapt hebben! Integendeel, wij behoeven ons maar te herinneren hoevele malen het ons overkomen is, dat wij meenden een kleine nieuwigheid gevonden te hebben in methode van onderzoek of in resultaat en wij later in reeds bestaande, doch ons nog onbekende literatuur precies hetzelfde vonden, om levendig te beseffen hoe vaak andere onderzoekers dezelfde ervaring gehad zullen hebben!

Willen wij nu dit parallel-gaan in verschillende landen nader beschouwen, en naar onderwerp gaan verdelen, dan dringt zich als het ware aan ons precies dezelfde indeling op, die wij te voren

in onze inleiding hebben toegelicht in verband met ons eigen onderzoek.

Wij zouden nu echter een andere aanloop willen nemen: in verschillende landen, ook door sommige medici in het onze, werd de ontdekking van Gregg met enige gereserveerdheid, ja scepticisme ontvangen (zie voor de ontvangst in Engeland de Editorial in de Lancet van 14 Maart 1944 p. 376; en in Frankrijk het verslag van de Société de Pédiatrie in de Presse Médicale van 5 October 1946 p. 660).

A. DE RODE HOND EN HET AANGEBOREN GEBREK.

I. Een enkel opzienbarend geval, gepubliceerd tezamen met een literatuuroverzicht, doet de aandacht groeien: in Amerika waren Reese, Post, Roncs, Erickson in 1944 de baanbrekers; in Engeland kwam er reactie op het genoemde Lancet-artikel van de hand van Simpson (1944); later houdt Hughes (1945) een voordracht over één enkel slachtoffer, dat alle klassieke gebreken op even tragische, als demonstrabele wijze in zich verenigt; in Nederland beschrijft Van Gilse (Maart 1946) een even ernstig getroffen kind; in Zwitserland meldt Franceschetti (Sept. 1946) het eerst een geval; in Frankrijk vragen Debré, Thieffry en Alloiteau (1946) de aandacht voor dit probleem in de Société de Pédiatrie en in de Scandinavische landen getuigen de publicaties van Hagelsteen (1946) en Dueholm (1947 — doch reeds veel eerder bewerkt, naar wij zelf vernamen), dat ook hier de belangstelling gaandé is; Finland werd ingelicht door Zewi (1948).

II. De volgende stap is het houden van enquêtes, of in Instituten voor kinderen met aangeboren gebreken, of onder huisartsen en specialisten.

a) Hiertoe leenden zich bij uitstek *De Doofstommen-Instituten*.

In Queensland (Australië) wordt de aandacht van Welch (1945), Hoofd van de Schoolartsendienst, door het Hoofd der School voor doven en blinden, gevestigd op het buitensporig hoge aantal dove kinderen, die geboren waren in 1938. (Later fysisch onderzoek, ook van het hart, door Winterbotham (1946).) In Amerika houdt Louise Hopkins (1946) een enquête, in Engeland Clayton-Jones (1947), in Nederland (1947) schrijfster dezes en in Frankrijk Candiotti (1948) Zie voor nadere bijzonderheden onder Hoofdstuk: Enquête-onderzoek A II a.

Voor zover ons bekend, werd er elders geen poging gedaan om enquête te houden in Instituten voor blinden en slechtzienden en in Inrichtingen voor zwakzinnigen; wij zullen later zien dat dit ook niet een zeer aanbevelenswaardige methode is gebleken.

b) Men kan ook anders te werk gaan en zich wenden tot *oogartsen, kinderartsen etc.* Deze kunnen dan solitaire positieve gevallen opgeven, zoals Prendergast (1946) deze in Californië verzamelde. Het mooiste is indien een diagnose-kaartsysteem ter beschikking staat, zodat groepen van moeders van kinderen met aangeboren gebreken geënuquéteerd kunnen worden. Conte, Mc Cammon en Christie (1945) deden dit in Nashville, Tennessee; Green en Dogramaci (1947) gingen de ziektegeschiedenissen na van kinderen met aangeboren hartgebreken, opgenomen in het Children's Hospital te Boston. Zowel in Amerika als in Engeland is er reeds bij herhaling op gewezen, dat men uitgebreide enquêtes moet houden. In *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts Department of Public Health, van 1947, wordt een breed opgezette enquête aangekondigd, die op touw gezet en gefinancierd wordt door de National Society for the Prevention of Blindness, met steun van de American Academy of Pediatrics; de uitvoering van deze studie is opgedragen aan een comité waarvan voorzitter is Dr. Herbert C. Miller, University of Kansas Hospital, Kansas City, Kansas. Binnenkort zullen wij de uitgewerkte gegevens dus kunnen verwachten betreffende 4 groepen van gevallen:

- 1) kinderen met aangeboren gebreken na rode hond tijdens de zwangerschap der moeder.
- 2) kinderen zonder aangeboren gebreken na rode hond tijdens de zwangerschap der moeder.
- 3) kinderen met aangeboren gebreken na andere ziekte tijdens de zwangerschap der moeder.
- 4) kinderen met het zgn. „rubella syndrome”, zonder enige ziekte tijdens de zwangerschap der moeder.

III. Patholoog-anatomisch onderzoek: hier en daar wordt aan het einde van een artikel een voorlopig resultaat van een autopsie medegedeeld. Gregg geeft het voorbeeld (1941); Swan wijdt een aparte publicatie aan de bevinding bij 3 autopsieën (1944); Carruthers, als oorarts, deelt merkwaardige vondsten mede over het onderzoek van één binnen-oor (1945); Cordes en Barber (1946) over een oog van een embryo, dat, nadat de moeder rode hond doormaakte in de zwangerschap, aborteerde. Franceschetti (1947) wijst op de grote moeilijkheden, die bij de interpretatie der afwijkingen ondervonden worden. Ter plaatse hopen wij hierop terug te komen, zie Hoofdstuk A III.

IV. Iedereen, die zich in dit probleem verdiept, heeft getracht een antwoord te geven op de 2 vragen, de statistiek betreffende:

- 1) Is het verband significant? 2) Hoe groot is de kans? Behalve

de reeds bovengenoemden werkten op dit gebied Fox en Bortin (1945), Aycok en Ingalls (1946), Ober, Horton en Feemster (1947), wier uitkomsten besproken en vergeleken worden in het desbetreffende Hoofdstuk. Naar wij uit referaten bij anderen begrepen hebben, trachtte Wesselhoeft (1947) ook de kans te berekenen door alle positieve gevallen bij elkaar te tellen en eveneens de negatief gemelde gevallen; hij kwam tot 521 positieve : 52 negatieve aanmeldingen, dus tot een kans van 10 : 1. Gezien hetgeen, wat wij tevens bij Swan's onderzoek reeds opmerkten over de wijze waarop negatieve gevallen waarschijnlijk aan de aandacht ontsnapt zijn, lijkt ons deze kansberekening niet betrouwbaar. Een ander uiterste kan men vinden bij Grönvall en Selander (1947) die de ziektegeschiedenis nagingen van 24.549 zwangeren : 26 maakten „rubeola” door (diagnose echter niet gecontroleerd), met als resultaat 3 maal abortus, en slechts 1 maal kind met een afwijking. De andere onderzoekingen zijn vrij uitvoerig besproken in het desbetreffende Hoofdstuk A III.

B. DE PROPHYLAXE.

Voor de gedachtengang van de meeste schrijvers mogen wij verwijzen naar het desbetreffende hoofdstuk: B II. Greenthal (1945) zegt het al heel eenvoudig: „Als er immunisatie tegen rode hond is uitgevonden, dan is het probleem opgelost.”

Er is echter één aspect dat in ons eigen onderzoek zeker niet doelbewust belicht zal worden, n.l. een geheel andere vorm van voorkómen van eventueel onheil voor moeder en kind door het kind na infectie der moeder niet geboren te laten worden, dus het opwekken van de „therapeutic abortion” om deze afschuwelijke term te gebruiken. In 1944 oppert Swan de mogelijkheid, doch hij voegt er dan nog alle mogelijke bezwaren aan toe, o.a. dat een eventuele wettelijke regeling veel gelegenheid tot misbruik zou bieden. De eerste Amerikaanse auteur Reese (1944) eindigt zijn artikel met de onbeantwoorde vraag. Albaugh (1945) neemt er stelling tegen, aan Swan's bezwaren de religieuze toevoegend. Swan wijzigt zijn standpunt en pleit er voor in 1946. Hughes is er tegen en ook Clayton-Jones (1947) meent, dat de Engelse artsen meer overtuigend bewijsmateriaal zullen wensen betreffende het werkelijk gevaar, voordat zij zo'n drastische maatregel zullen aanbevelen! Robert Sanderson (Febr. 1947), een 92 jarige arts, wiens kleindochter doofstom is tengevolge van rode hond van de moeder, denkt er anders over: „The occurrence of deafmutism is such a domestic catastrophe and permanent sorrow, that I advocate inducing abortion, as I understand is being done in Australia.” Hierop komt enige weken later een zeer waardig antwoord van

Kevin Barry, vol begrip voor deze subjectieve beschouwing van het probleem. Schrijver maakt eerst allerlei zakelijke opmerkingen, wijst op de kans, dat het kind toch gaaf ter wereld komt etc., doch is van mening dat het werkelijke probleem veel dieper ligt: „For those, who believe, no explanation is necessary, for those, who do not believe, none is possible.” Abortus is moord en daarom nooit te rechtvaardigen. „It is the morality of our behaviour, which must take precedence over its expediency in such dilemmas”, luidt de voortreffelijke omschrijving van de geestelijke houding, waarmee deze en dergelijke problemen moeten worden benaderd. Er zijn ook Engelse gynaecologen, volgens mededeling van de Groot (1947), die aan de ouders alle gegevens mededelen en aan hen de beslissing laten. Schipper (Baltimore-1947) schreef ons dat de abortus nog al eens toegepast werd. Goar en Potts o.a. (Texas), die 6 gevallen van aangeboren afwijkingen tengevolge van rubella in 1 jaar in 1 kliniek waarnamen, menen „that these miserable little creatures better be not brought to birth.” Ook Murphy (1947) verklaart zich er vóór. Merkwaardig zijn de antwoorden, diametraal tegenover elkaar, van 2 collega's aan wie de vraag doorgegeven wordt, gesteld aan de Editor van de J. A. M. A.: „Is it justifiable to recommend abortion in case of German Measles during pregnancy in order to avoid congenital deafmutism, cataract, heartanomalies and mental retardation?”

Het eerste antwoord luidt: „not justified”; de briefsteller beroept zich op het onderzoek van Fox en Bortin (1946), die er zelf natuurlijk tegen zijn. De 2e collega citeert eerst De Lee-Greenhill's Textbook of Obstetrics (Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1947 p. 431), waarin de schrijver abortus gerechtvaardigd acht op grond van de Australische onderzoeken. Vervolgens naar aanleiding van het opgewekte geluid, dat Fox en Bortin lieten horen, wordt Greenhill aangehaald uit het Year Book of Obstetrics, (Chicago; Year Book Publishers 1947, p. 323).

„I am convinced of the connection (rubella in the early months of pregnancy and the occurrence of malformations in the newborn baby) and therefore advocate termination of the pregnancy if the rubella appeared either just before menstrual period was missed or during the first three months of pregnancy.”

In de Scandinavische landen staat men er ook niet geheel afwijzend tegenover: Hagelsteen (1946) meent dat er enige eugenetische indicaties aanwezig zijn; wijst echter ook op het gevaar van misbruik bij een eventuele wettelijke regeling. Bardram en Braendstrup (1947) schrijven, dat „therapeutic abortion” zeker overwogen moet worden zolang het gunstig effect van reconvalescentenserum of dergelijke therapie nog niet vaststaat! Dit was ook de Deense reactie na onze voordracht voor de vereniging van keel-, neus- en oorartsen (Oct. 1946).

Franceschetti spreekt van een therapeutische abortus als van

een „pis-aller” en constateert verder dat de Zwitserse wet het niet toelaat. In de lezing, die van Gilse te Bazel hield in September 1947 (afgedrukt in het Bulletin der Schweiz. Akad. der Med. Wissenschaften 1948), wordt ons Nederlandse standpunt uiteenzet. Afgezien nog van ethische en religieuze bezwaren, zijn er ernstige bedenkingen:

- 1e) wij weten nog altijd te weinig van de kans, die het kind loópt;
- 2e) wij kunnen niet voorspellen hoe ernstig het kind is aangedaan;
- 3e) de eventuele gebreken zijn deels te behandelen (operatie van oog, hart) en deels zijn de voor het kind resulterende tekorten aan te vullen door onderwijs van goede, speciaal getrainde paedagogen;
- 4e) tenslotte moet men er zich rekenschap van geven, dat zeker doofstommen, maar ook debielen zélf zich niet ongelukkig behoeven te voelen.

C. HET VIRUSONDERZOEK.

Verschillende schrijvers dringen er op aan dat er uitgebreide laboratoriumonderzoekingen moeten plaats vinden. Swan gaf reeds de raad om met apen te gaan werken; ook bij Post (1944) wordt over apen-onderzoek gesproken. Harries (1946) meent, in antwoord op een brief van Parsons in de Lancet van 2 Maart, waarin deze betoogt dat er grote enquêtes in Engeland moeten worden gehouden, dat er tegelijkertijd uitgebreide laboratorium-onderzoekingen moeten plaats vinden. De behandeling van datgene, wat de werkers op dit gebied al of niet bereikt hebben, wordt behandeld in ons Hoofdstuk C.

D. DE RODE HOND ZELF.

In twee richtingen kan men vragen stellen:

- a) is de verwekker van al deze „narigheid” werkelijk de gewone rode hond,
 - b) zo ja, wat weten wij dan eigenlijk van die ziekte af?
- b) Op het laatste terrein hebben zich, voor zover ons bekend, — ten minste geïnspireerd door het probleem der aangeboren afwijkingen — alléén bewogen Aycok en Ingalls (1946) in Massachusetts, en Clayton-Jones (1947) in Engeland. Daar wij zelf ook gepoogd hebben tot de kennis van de rode hond een klein steentje bij te dragen, kunnen wij dit gedeelte van hun onderzoek beter bespreken in ons Hoofdstuk DIV: Epidemiologische beschouwingen.
- a) Wat het eerste punt betreft: zoals wij reeds zagen hebben ver-

scheidene auteurs hierover hun twijfel uitgesproken. Gregg als eerste vroeg zich af, of men toch niet in sommige gevallen te maken kon hebben met een streptococcen-infectie; immers, er heerste tegelijkertijd met rode hond ook een gemene „sore-throat“-infectie in de kazernes; het exantheem, aangezien voor rode hond, zou wel een begeleidende rash kunnen geweest zijn van deze keelontsteking. Swan heeft aan deze kwestie veel aandacht geschonken. Hij komt tot de conclusie dat het wèl de rode hond is, maar misschien van een bijzonder giftig type. Scholes, een autoriteit op het gebied van epidemiologie, geeft voor Australië althans een zeer plausible epidemiologische verklaring, wijzende op het ver uit elkaar liggen der epidemieën en de vele „mass movements of young people from State to State“ in 1939, doch hij spreekt niet van een bijzonder ernstig ziektebeeld e.d.

Hamilton meent: „a mutant strain of German measles“ met een speciale affiniteit voor embryonaal weefsel. De theorie, dat dit speciale Australische gemene rode hond virus door troepen-transporten etc. eerst verspreid is over geheel Australië, vervolgens zijn intrede heeft gedaan in Amerika en in Engeland en op „legale“ of „illegale“ wijze het continent van Europa heeft bereikt, sluit hierop prachtig aan. Hiermee enigszins in overeenstemming zou het feit zijn waar Franceschetti op wijst, dat 5 van hun 6 patiënten de besmetting in Frankrijk hebben opgelopen, waar misschien door de Amerikanen een „rubéole“ is gebracht, „ayant un caractère épidémiologique différent.“

In de reeds eerder genoemde Société de Pédiatrie (Presse Méd. 5 Oct. 1946) vraagt Marquézy zich af, of de „rubéole“ van de Australiërs en Amerikanen wel correspondeert met de Franse, die zo zelden optreedt bij jonge volwassenen!

De aannahme van een speciaal giftige „strain“ van rode hond, afkomstig uit Australië, verspreid door de oorlogsomstandigheden, zou verleidelijk zijn indien aan 2 voorwaarden was voldaan:

- 1) alle tot nu toe aangebrachte gevallen zouden dan slechts kinderen moeten betreffen, geboren na het begin van de oorlog;
- 2) de ziekte bij de moeder zou een ernstig karakter gehad moeten hebben.

Ad 1

Ieder geval, geboren vóór 1939 doet de hypothese wankelen. Louise Hopkins vindt bij haar enquête 11 gevallen, allen geboren lang voor deze oorlog n.l. in 1927: 1; in 1928: een tweeling; in 1931: 1; in 1935: 3; in 1936: 4.

Van de weinige gevallen, die in Frankrijk tot nu toe gevonden zijn, blijken er verscheidene geboren vóór 1939: Brize demonstreert in 1947 een jongen van 13 jaar; Heuyer een kind van 10 jaar; de moeder van het 2e „rubéole-kind“ dat Candiotti bij zijn enquête ontdekte, was in Mei 1938 zwanger! (het is lastig

dat de Franse auteurs bijna nooit geboortedatum en jaar vastleggen).

Uit het onderzoek van Candiotti blijkt zeker geen plotselinge toename van doofstommen, geboren in 1940 of 1941, zodat geen aanknopingspunt te vinden is voor de juistheid van Franceschetti's veronderstelling.

Clayton-Jones' materiaal levert één ouder geval op, geboren n.l. in 1939. Wij zullen later zien dat er ook Hollandse voorbeelden zijn te vinden (Tabel X p.52 e.v.). Het spreekt wel van zelf dat men deze „oude” gevallen alléén op het spoor kan komen door systematische enquêtes en dat de praktiserende huisartsen en specialisten ons uitsluitend op „jonge” gevallen attent kunnen maken, daar nu pas sinds enkele jaren, systematisch door hen gevraagd wordt naar „rubella-door-gemaakt-in-de-zwangerschap.”

Wij mogen dus concluderen, dat aan voorwaarde één niet voldaan is.

Ad 2

Het karakter van de ziekte, die de moeder doormaakte, is zó verschillend dat men o.i. geen aanknopingspunten heeft om er het praedicaat „ernstig” op te plakken. Swan heeft eerst wel deze indruk; verschillende Amerikaanse schrijvers o.a. Goar en Potts en Prendergast menen dat de ziekte van een „mild type” is; Clayton Jones schrijft over 15 gevallen, waarbij de graad van ernst der ziekte te bepalen was, dat de aanval ernstig was bij 2, matig bij 7, licht bij 4 en zéér licht bij 2.

Aan voorwaarde twee is dus evenmin voldaan.

Naar wij menen — doch hier ligt nog een veld voor onderzoek braak — is er voorlopig geen reden om aan te nemen dat er een andere „nieuwe ziekte” gewoed heeft, noch dat er sprake is van een „mutant strain”, die pas de kans kreeg in de oorlogsjaren. Gelet op de hier en daar uitvoerig opgegeven klinische verschijnselen (exantheem, beginnend in het gezicht; lymphklierzwelling post-auriculair) en vooral op de epidemiologische bijzonderheden van contact, incubatietijdperk, etc. lijkt ons de „gewone” rode hond als oorzaak het meest waarschijnlijk. Een ziekte welker epidemiologische bestudering schromelijk verwaarloosd is, doch waarvan wel sinds 1807 hier en daar in oude boeken epidemieën beschreven zijn (zie later Geschiedkundig overzicht: D I)

Dat Gregg zelf ook er toe geneigd is te geloven dat de gewone rode hond de oorzaak is, blijkt uit de volgende aanhaling uit een brief, die wij in Februari 1949 van hem ontvingen: „It may interest you to know that a few sporadic cases are still occurring here each year. Of course it is unlikely that there will be any recurrence in several years of an epidemic of rubella such as we had during the war years, but these sporadic cases are in every respect similar to the early ones. This suggests that there was nothing unusual about the virus at that time.” (Door ons gespatieerd)

E. NOG VELE ANDERE VRAGEN ZIJN IN VERSCHILLENDE ARTIKELEN GESTELD.

- 1) Waarom zou juist rode hond, doorgemaakt vroeg in de zwangerschap, zulke ernstige afwijkingen bij het kind tengevolge hebben en andere infectieziekten niet? M.a.w. wat is er bekend van de gevolgen van andere infectieziekten?
- 2) Treedt na rode hond ook abortus en doodgeboorte op?
- 3) Waarom wordt alleen schade toegebracht indien de ziekte plaats vindt gedurende de eerste 3, resp. 4 maanden der zwangerschap, en niet, indien de infectie doorgemaakt wordt in een latere zwangerschapsmaand?
- 4) Hoe kan men verklaren dat in enkele gevallen ook gebreken optreden na rode hond-infectie vóór de conceptie?
- 5) Wat zou de oorzaak kunnen zijn van een „rubella syndrome” bij het kind zonder dat men zich van een ziekte-in-de-zwangerschap iets herinnert?
- 6) Mag men ook verband leggen tussen afwijkingen, geconstateerd bij het kind, en een infectieziekte, doorgemaakt door een der andere huisgenoten tijdens de zwangerschap der moeder?
- 7) Is de schadelijke werking van het rubella-virus misschien niet op andere wijze te verklaren?

Ad 1 (andere infectieziekten). Swan vroeg in 1942 in zijn enquêtebrief: „Did mother suffer from exanthem during pregnancy”? Naast de lange serie van 101 rubella-gevallen verzamelde hij slechts 32 gevallen van andere infectieziekten, die wij op voorbeeld van de schrijver van de Editorial van de Lancet van 10 Mei 1947 als volgt in een tabel hebben samengevoegd.

TABEL III.

(Opgesteld uit gegevens, ontleend aan Swan, 1947)

| Disease/pregn. | Numb. | Month of pregnancy | | | | | | | | | | Numb. with defects |
|----------------|-------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------|--------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | ? | |
| measles | 18 | 1 (0) | 2 (0) | 4 (2) | 3 (2) | 3 (0) | — | 1 (0) | 2 (0) | 1 (0) | 1 (0) | 4 |
| mumps | 6 | 2 (2) | — | — | 1 (1) | 2 (2) | — | 1 (1) | — | — | — | 6 |
| varicella | 2 | — | — | — | — | — | — | 2 (1) | — | — | — | 1 |
| herpes zoster | 2 | — | — | — | 1 (1) | — | 1 (1) | — | — | — | — | 2 |
| scarlet fever | 2 | — | 1 | — | — | — | — | 1 (1) | — | — | — | 1 |
| influenza | 3 | — | — | 1 (1) | — | — | — | 1 (1) | — | — | before conc. 1 (1) | 3 |
| pustular rash | 1 | — | — | — | 1 (1) | — | — | — | — | — | — | 1 |

Between () the number of cases with defects.

Swan laat zich in zijn samenvatting van 1947 zeer voorzichtig uit: „With regard to the effect on the foetus of other infectious diseases during pregnancy, there is little evidence as yet to suggest that morbilli leads to congenital abnormalities, though it is possible that it may be a cause of abortion. The question whether mumps and other virus conditions may be followed by congenital malformations remains open. As far as mumps is concerned, a number of defects have been recorded, but so far no definite syndrome, such as that associated with rubella, has emerged.” Enkele losse overwegingen vastgeknoot aan datgene wat hierover in de rubella-literatuur te vinden is mogen hier volgen in verband met:

a. Mazelen

Hier en daar wordt een enkel geval gemeld. Roncs (1944) zag eenmaal na mazelen-in-de-zwangerschap een oogafwijking. Bij Albaugh's 9 gevallen is de oorzaak eenmaal mazelen en eenmaal „blootgesteld aan mazelen”. Blechman (1947) vermeldt één geval van hydrocephalie na mazelen in de 4e maand. Bij onze eigen enquête vonden wij ook een enkele keer „mazelen” ingevuld. Wij hebben echter enige grond om te twijfelen aan de desbetreffende diagnoses: als een volwassene mazelen doormaakt, kan de ziekte dan „binnen 4 dagen” geheel verdwenen zijn, zoals wij aantreffen op twee van deze formulieren? *) Grönvall en Selander (1947) vonden bij 17 gevallen van mazelen tijdens zwangerschap: 3 maal abortus, 14 maal gezond kind. Fox, Krumbiegel en Teresi (1948) zagen na 7 gevallen van mazelen bij slechts 1 kind een gebrek n.l. een hazenlip, terwijl bij Bradfort Hill en Galloway (1949) 6 maal na mazelen het kind normaal blijkt te zijn.

Dat er zo weinig gevallen van aangeboren gebreken na mazelen bekend zijn en zovele na rode hond is voor verschillende verklaringen vatbaar. Men kan hier drie verhoudingen naar voren brengen:

- 1) mazelenvirus — embryo. Het mazelenvirus mist mogelijk de specifieke werking, die het rubellavirus wel schijnt te bezitten, n.l. het schade toebrengen aan het zich differentiërende embryonale weefsel; of omgekeerd zou dit zich differentiërende embryonale weefsel wel reeds immuunstoffen kunnen bezitten tegen mazelenvirus en meestal niet tegen het rubella-virus.
- 2) mazelenvirus — rubellavirus. Mazelen is zó besmettelijk dat vrijwel iedereen de mazelen in de jeugd doormaakt en daardoor immuun wordt, (en dus ook in de zwangerschap geen mazelen krijgt), terwijl rode hond veel minder besmettelijk is en het dus lang niet zo zeker is dat men deze ziekte in de jeugd verwerkt.

*) Hierover zijn de meningen verdeeld, zoals o.a. bleek bij een discussie in de rubella-werkgroep (Fehmers).

3) ziektebeeld/mazelen — ziektebeeld/rubella. Mocht een der beide ziekten optreden in de zwangerschap dan zal meestal de mazelen met zijn hoge koorts etc. eerder aanleiding geven tot het optreden van abortus, d.w.z. dodelijke beschadiging van de vrucht, en de rode hond zal meestal leiden tot niet-dodelijke beschadiging van de vrucht, zich manifesterend in aangeboren afwijkingen. Dat het een quantitatief verschil is en geen kwalitatief blijkt uit het feit, dat soms de rode hond, indien er hoge koorts bij optreedt, de vrucht ook dodelijk schaadt d.w.z. abortus veroorzaakt. Coll. Dijkstra uit Anjum meldde ons 1 geval van abortus na rode hond in de 3e maand. Zie ook onder Ad 2.

b. Bof

Deze ziekte blijkt meer gevallen van aangeboren afwijkingen op zijn debet te hebben, hoewel het onderzoek van Fox, Krumbiegel en Teresi deze indruk in het geheel niet bevestigt: na 22 gevallen van bof vertoonde geen enkel kind een afwijking! De kleine getallen van Swan echter voorspellen niet veel goeds; ook in de tabel van Grönvall en Selander, die overigens, bijvoorbeeld bij rubella, zulke buitengewoon lage cijfers te zien geeft, wordt voor bof een iets minder mooie staat opgegeven: na 28 gevallen trad 1 maal abortus op, terwijl 5 kinderen met een aangeboren gebrek ter wereld kwamen. Ons zelf zijn 3 gevallen van aangeboren gebrek na bof bekend:

1 geval van mongoloïde idiotie na bof in de 3e maand,

1 geval van doofstomheid na bof in de 3e maand,

1 geval van hartgebrek na bof in de 2e maand (ons gemeld door coll. van Wirdum).

Als reacties op de oproep van v. Gilse in het Ned. T. v. Geneesk. van 11 Sept. 1948 ook op deze ziekte-tijdens-de-zwangerschap te willen letten en de gevolgen voor het kind na te gaan, werden twee „negatieve” antwoorden ontvangen. Sylvian Martin (1948) meldt 1 geval van doofstomheid na bof.

c. Influenza

Candiotti (1948) ging na of enige samenhang te vinden was tussen de ernstige epidemie van Spaanse griep in 1918 en het aantal leerlingen toegelaten tot het Doofstommeninstituut te Bordeaux in de corresponderende jaren 1926/1927. Er bleek echter niets van een significant verband.

Wanneer men de literatuurlijst ziet van Conte, Mc Cammon en Christi (1945) dan is de lijst van artikelen over influenza, waterpokken, poliomyelitis etc., tijdens de zwangerschap door-gemaakt, zó lang, dat wij er ons van bewust zijn dit boeiende onderwerp zéér summier te hebben aangestipt. Voor een kort overzicht mogen wij verwijzen naar Christopher Bull (1945), die

in zijn: „The effect on the fetus of diseases of the mother during pregnancy” ook verschillende infectieziekten de revue laat passeren. De globale indruk is dat in een vrij hoog percentage bij ziekte in de eerste maanden der zwangerschap abortus optreedt. Aycocock en Ingalls (1946) berekenden voor poliomyelitis ant. ac. dat na 39 infecties, doorgemaakt in de eerste 4 maanden der zwangerschap, er 15 maal abortus optrad; bij de overige 24 kinderen werd slechts 2 maal een aangeboren gebrek gevonden.

Hoewel het ons bij onze enquêtes — en toen wij deze mondeling deden, hebben wij nauwkeurig naar alle infectieziekten, zéker naar alle virusziekten gevraagd — is opgevallen hoe weinig voorbeelden van andere ziekten te voorschijn kwamen, willen wij toch graag de wens van vele schrijvers onderstrepen dat alle infectieziekten, doorgemaakt tijdens de zwangerschap, opgegeven zouden moeten worden, opdat de diagnose geverifieerd, de zwangerschap gecontroleerd en het kind later grondig nagekeken zou kunnen worden.

Ad 2 (abortus en doodgeboorte)

Dit vraagstuk is in het voorgaande al aangestipt. Swan (1948) heeft zijn aandacht ook aan deze zijde van het probleem gewijd: over een tijdvak van 1939—1946 heeft hij een onderzoek ingesteld naar de oorzaken van doodgeboorten in Zuid-Australië. Uit de 760 binnengekomen antwoorden bleek dat 15 moeders rode hond doorgemaakt hadden tijdens deze zwangerschap en dat bovendien 1 moeder rode hond-patiënt had verpleegd toen ze drie maanden zwanger was. Door 13 van de 16 patiënten werd de rode hond doorgemaakt in de eerste 4 maanden der zwangerschap. Het is te hopen dat dit onderzoek van gynaecologische zijde verder aangepakt wordt. In Nederland is hiervan een voorbeeld te vinden in het artikel van Ten Berge en Linthorst (1949), waarin werk beschreven wordt van het Bureau voor Praenatale Zorg van de G.G. en G.D. te Rotterdam.

Ad 3 (periode der zwangerschap)

Waarom deze afwijkingen ontstaan alleen indien de ziekte doorgemaakt wordt in één der eerste 4 maanden der zwangerschap, is een vraag die reeds vele experimenteel-embryologen zich gesteld hebben.

Algemeen wordt aangenomen dat vira een speciale affiniteit bezitten voor embryonale weefsels en wel het meest voor die embryonale cellen die in actieve deling zijn. Wij zullen in hoofdstuk A III nagaan in hoeverre het tijdstip van de infectie correspondeert met de periode van sterkste celdeling van de betrokken organen. Dat er na de organo-genetische periode van het embryo door het rode hond-virus practisch geen schade wordt toegebracht, zal waarschijnlijk in verband staan met het feit dat alleen de

nog niet-gedifferentieerde weefsels beschadigd worden en niet de reeds gevormde organen (en deze zijn na de 4e maand practisch alle gevormd).

Telkens wordt ook in het geding gebracht de al of niet doorlaatbaarheid van de placenta voor het rode hond-virus. Men meent dan dat het virus alleen in deze eerste maanden de kans krijgt het embryo te naderen en niet meer zodra de placenta gevormd is. Ook hier ligt nog een onderzoekingsveld voor de gynaecoloog.

Wij willen slechts 2 punten onder de aandacht brengen:

- 1) Er treden nog vrij veel afwijkingen op na rode hond in de 4e maand, terwijl de placenta toch reeds zeker in de 3e maand gevormd is.
- 2) mag men zonder meer aannemen dat de placenta het rode hond-virus tegenhoudt, terwijl volgens Ida Mann en vele anderen allerlei andere vira door worden gelaten?

Goodpasture (1942) meent, dat de grotere kwetsbaarheid van de zeer jonge embryonale weefsels niet alleen toe te schrijven is aan het feit dat deze cellen in deling zijn, maar ook aan de afwezigheid of het betrekkelijk ineffectief gebruik van immuniteitsmechanismen van het embryo.

Ad 4. (rubella doorgemaakt vóór de conceptie)

Dat een rubella doorgemaakt vóór de conceptie, ook het later te concipiëren kind kan bedreigen, zou o.i. verklaard kunnen worden uit de bekende eigenschap van vira dat zij lange tijd ongemerkt in sommige organen een sluimerend bestaan voeren. Bekend in de literatuur zijn de gevallen van Gregg (1941), van het Committee of N.S.W. (1945) en van Murial Barton Hall (1946).

Hall beschrijft in het Brit. Med. Journ. van 11 Mei vele aangeboren afwijkingen n.l. cataract beiderzijds, hartgebrek, doofstomheid en waarschijnlijk ook geestelijke achterstand bij een kind wiens moeder 6 weken vóór de conceptie een ernstige rode hond doormaakte. Schrijfster vraagt voorzichtig of er misschien verband hiertussen aangenomen zou mogen worden. Twee weken later antwoordt Ivor Hughes dat men de kwestie nog niet ingewikkelder moet maken.

Swan echter (ibid. 17 Aug. 1946) raadt aan om aan dergelijke gevallen juist wel publiciteit te geven en met zorg te verzamelen. Hij zag één dubieus geval en citeert nog een tweede geval uit Gregg's tweede serie. Wij zelf hebben tot nu toe één geval gevonden — zie later in tabel der gevonden afwijkingen.

Ad 5. („rubella-syndroom” zonder rubella)

Het voorkomen van dit syndroom zonder dat men zich van een ziekte in de zwangerschap iets herinnert, zou kunnen samenhangen met het feit dat rode hond soms zo licht verloopt, ook zonder exantheem (zie later), dat men zich van geen ziekte bewust is.

Gregg, Swan en ook Carruthers achten dit de meest plausibele verklaring. Om een dergelijke aetiologie te mogen aannemen, moet men epidemiologisch o.i. wel heel sterk staan.

Ad 6. (rubella bij huisgenoten)

In nauwe samenhang met het voorgaande staat het feit dat er reeds een enkel geval beschreven is van aangeboren afwijking bij het kind, terwijl niet de moeder maar de vader of een andere huisgenoot rode hond doormaakte tijdens de zwangerschap der moeder. (Zie van Gilse-Kamerbeek Ned. T. v. G. 15 Febr. 1947). Dit lijkt op het eerste gezicht heel gezocht, doch in het licht van het boven besproken is het denkbaar, dat de moeder door de huisgenoot besmet wordt en vervolgens een onmerkbaar lichte infectie doormaakt tijdens welke het embryo toch geschaad wordt. Er werd 1 geval beschreven en gefotografeerd door Warkany in *Advances of Pediatrics* 1947 Deel II. Wij zagen reeds dat Swan (1948) één geval vermeldt waarna doodgeboorte optreedt. Bij ons onderzoek in het Doofstommeninstituut in Kopenhagen (hierbij geholpen door coll. Rauschau Nielsen) konden wij één geval van doofstomheid in verband brengen met het volgende verhaal van de moeder:

„Ik werkte nog op kantoor gedurende de eerste maanden van mijn zwangerschap en ik herinner mij duidelijk dat toen alle mensen rondom mij op kantoor verzuimden wegens rode hond.” Aan onze serie zal een apart lijstje toegevoegd worden van de Nederlandse gevallen.

Ad 7 (andere verklaring?)

10. De Kromme en Van der Spek (1947 en 1948) vragen zich af of de werking van het virus niet in verband te brengen is met bloedgroep-antagonisme (A B O).

Van hun redenering gaan zij uit van 2 kinderen, beschreven door Fehmers en Mesdag, die een bij deze kinderen nog slechts éénmaal, n.l. door Gregg, beschreven eigenaardigheid vertoonden bij de geboorte, n.l. een bezaaid zijn van de romp met huidbloedinkjes. (De moeder had in de 3e resp. 2e zwangerschapsmaand rode hond gehad).

Schrijvers zijn zichzelf bewust van het speculatieve karakter van hun uiteenzetting. Wij willen er hier slechts op wijzen, dat zij in hun redenering uitgingen van twee gevallen, die ook naar de mening van coll. Fehmers zelf, zeker geen typische „rubella-kinderen” genoemd mogen worden!

20. Pasma oppert in 1948 (*Tijdschrift voor Soc. Geneeskunde*) een geheel andere mogelijkheid: zou het rode hond-virus zijn toxische werking bij de zwangeren doen gelden via de schildklier? Hij meent dat het syndroom, beschreven bij het „rubella-kind”, niet veel verschilt van het door hem beschreven syndroom bij het kind, wiens moeder een schildklier-tekort bleek te vertonen. Met deze zienswijze kunnen wij ons niet verenigen en wel om de volgende redenen:

1e: De aard van de doof-stomheid is een geheel andere. Bij afwijkingen van de schildklier gaat het om de endemisch-cretine gehoorstoornis, (beschreven door de Zwitserse schrijvers), die gepaard gaat met de karakteristieke hyperostose van de mediale wand van de trommelholte, de vernauwing van de nissen van de vensters van het labyrinth, de adhaesie van de stijgbeugel bij het facialis-kanaal en geringe afwijkingen in het binnenoer (zie het Zwitserse Lehrbuch der Hals-, Nasen-, Ohren- und Mundkrankheiten van A. Barraud en medewerkers). Bij de doofheid, veroorzaakt door de rubella, heeft men, voor zover men weet, te doen met een degeneratie van de zenuwelementen van het binnenoer.

2e: De aangeboren cataract na rubella is van een zeer bijzonder type, niet gelijkend op een andere vorm van congenitaal cataract. Indien het rubella-virus via de schildklier zou aangrijpen, zou het dan niet meer waarschijnlijk zijn, dat het ontstane ooggebrek hetzelfde zou zijn als na andere schildklieraandoeningen?

3e: Na de rubella-infectie ziet men verschillend gegroepede afwijkingen, afhankelijk van het tijdstip, waarop de noxe inwerkt! Indien het virus via de schildklier inwerkte, zouden deze beelden dan zo verschillend van elkaar kunnen zijn?

De combinatie der gebreken lijkt wel iets op elkaar, doch het hele beeld verschilt toch aanzienlijk.

Andere theorieën zijn ons niet bekend.

Aan het eind van dit overzicht, waarin het niet mogelijk was om alle gerapporteerde gevallen te refereren, laten wij volledigheidshalve een tabel volgen van alle ons bekende voorbeelden van kinderen met aangeboren gebreken, nadat de moeder tijdens de graviditeit rubella doormaakte, beschreven in Australië, Amerika en Europa, per werelddeel samengevoegd en zoveel mogelijk in chronologische volgorde der publicaties.

AUSTRALIA

(de in de literatuur beschreven gevallen van
(All cases of congenital defects after rubella)

| Author | Place | Date | | Number | Eye-defects | Deafness | Heart defects | Microcephaly | Mental retardation |
|---|-----------------------|-------|------|--------|-------------|----------|---------------|--------------|--------------------|
| Gregg | N.S.W. (Sydney) | Dec. | 1941 | 68 | 68 | ? | 40 | ? | ? |
| Swan et Alit | South-Austr. | Sept. | 1943 | 101 | 25 | 48 | 52 | 62 | 5 |
| | | May | 1944 | | | | | | |
| | | May | 1946 | | | | | | |
| Evans | | Dec. | 1946 | | | | | | |
| | | Sept. | 1944 | | | | | | |
| | | June | 1947 | | | | | | |
| Gregg | N.S.W. (Sydney) | Dec. | 1944 | 7 | 7 | 3 | 6 | — | 2 |
| Welch & Winterbotham | Queensland (Brisbane) | June | 1945 | 34 | — | 34 | — | — | — |
| | | | 1946 | | | | 11 | | |
| Committee Gregg Vickery Heseltine R. Beavis Meyers | New South Wales | July | 1945 | 130 | 23 | 111 | 38 | 44 | 3 |
| Patrick & Winterbotham | Queensland | Apr. | 1948 | 45 | 2 | 37 | 10 | — | 7 |
| | | | | 36 | 8 | 19 | 2 | 5 | 3 |

1) Dental defects

2) At birth hemorrhagic spots on the skin.

angeboren gebreken na rubella tijdens de zwangerschap)
 luring pregnancy described in the literature)

| Physical retardation | Other defects | Cat. | Micr. | Nyst. | Strab. | Pigm. ret. | Glauco. | Corneal haze | Atroph-iris | Iritis | Opticus atrophy |
|----------------------|--------------------------------------|------|-------|-------|--------|------------|---------|--------------|-------------|--------|-----------------|
| + | 4 | 68 | 10 | — | — | 1 | — | 3 | — | — | — |
| | 14 | 18 | — | — | 4 | — | 1 | — | — | — | 1 |
| | 23 ¹⁾ | | | | | | | | | | |
| + | 4 ¹⁾ +12 ²⁾ | 6 | 2 | 3 | — | — | 1 | 1 | 1 | — | 1 |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| + | 2 | — | — | — | — | 2 | — | — | — | — | — |
| — | — | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

AMERICA

| Author | Place | Date | | Number | Eye-defects | Deaf-ness | Heart-defects | Micro-cephaly | Mental retar-dation |
|--------------------------------|----------------------|--------------|------|----------|-------------|-----------|---------------|---------------|---------------------|
| Reese | New-York | May | 1944 | 3 | 3 | — | 3 | 1 | — |
| Post | St. Louis | Aug. | 1944 | 2 | 2 | — | 2 | — | — |
| Rones | Washington | Aug. | 1944 | 3 | 3 | — | 1 | — | — |
| Erickson | Passedena California | Oct. | 1944 | 11 | 11 | — | 9 | — | 2 |
| Perera | New-York | Febr. | 1945 | 1 | 1 | — | 1 | — | — |
| Greenthal | Milwaukee Wisconsin | Febr. | 1945 | 2 | 1 | 1 | 1 | — | 1 |
| Adams | Minneapolis | May | 1945 | 2 | 2 | — | 2 | — | 1 |
| Altmann & Dingmann | New-York | July | 1945 | 1 | 1 | 1 | — | — | — |
| de Roeth & Greene | Spokane Washington | July | 1945 | 2 | 2 | — | 1 | — | — |
| Long & Danielson | Colorado | July | 1945 | 6 | 6 | — | 6 | — | — |
| Albaugh | Los Angeles | Nov. | 1945 | 7 | 6 | — | 5 | 4 | 1 |
| Conte Mc Cammon Christie | Nashville Tennessee | Noy. Dec. | 1945 | 5 | 4 | — | 4 | 1 | 4 |
| Krause | Chicago | Dec. | 1945 | 5 | 5 | 1 | 3 | — | 3 |
| Prendergast | California | Jan. | 1946 | 80 6* | 80 | — | 32 | — | — |
| Du Pont Guerry | Richmond Virginia | Febr. | 1946 | 2 | 2 | — | 1 | — | 1 |
| Fox & Bortin | Milwaukee | March | 1946 | 1 | — | — | — | — | — |
| Goar & Potts | Houston Texas | May | 1946 | 6 | 6 | 1 | 5 | — | 1 |
| Gamble | Chicago | June | 1946 | 1 | 1 | — | — | — | — |
| Segall | Chicago | June | 1946 | 1 | 1 | — | — | — | — |
| Aycöck & Ingalls | Massachusetts | Sept. | 1946 | 1 5 | — 1 | — 2 | — 3 | — | 1 1 |
| Hopkins | Massachusetts | Oct. | 1946 | 11 | 4 | 11 | 4 | — | 6 |
| Friedman & Cohen | St. Francisco | Febr. | 1947 | 1 | 1 | — | — | 1 | 1 |
| Dogramaci & Green | St. Louis Boston | March | 1947 | 4 | 3 | — | 5 | — | — |
| Ober Horton Feemster | Massachusetts | Oct. | 1947 | 8 | — | — | — | — | — |
| Brean & Neuhauser | | Dec. | 1947 | 1 | — | — | 1 | — | — |
| Ehrlich | | | 1948 | 1 | | | | | |
| Alarcon | MEXICO | Nov. | 1948 | 1 | 1 | 1 | — | — | 1 |

* Differentiation of the anomalies is unknown.

DIFFERENTIATION OF THE EYE-DEFECTS

| Physical retar- dation | Other defects | Cat. | Micr. | Nyst. | Strab. | Pigm. ret. | Glauc. | Corneal- haze | Atroph- iris | Iritis | Opticus atrophy |
|------------------------------|------------------|------|-------|-------|--------|---------------|--------|------------------|-----------------|--------|--------------------|
| - | 2 | 3 | 2 | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 2 | - | - | - | - | 1 | 1 | - | - | - |
| - | - | 9 | 4 | - | - | - | - | 1 | - | - | - |
| - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | - | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | 3 | 6 | 6 | 1 | 2 | 3 | - | 1 | - | - | - |
| 6 | 3 | 6 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | 1 | 4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | 3 | 5 | 1 | - | 1 | - | - | - | - | 2 | - |
| - | 10 | 80 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | - | 2 | 1 | - | - | - |
| - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2 | 1 | 6 | 4 | 4 | 1 | - | - | - | - | - | - |
| - | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | 1 | 4 | - | - | 2 | - | - | - | - | - | - |
| 1 | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | 3 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | - | - | 1 | - | 1 | - | - | - | - | - | - |

EUROPE

| Author | Place | Date | Number | Eye-defects | Deafness | Heart-defects | Microcephaly | Mental retardation |
|---|------------------------------|--|-------------|-------------|-------------|---------------|--------------|--------------------|
| Simpson | England | Apr. 1944 | 2 | 2 | — | 2 | — | — |
| Martin | England | June 1945 March 1946 | 36 | 3 | 36 | 3 | — | — |
| Hughes | England | Nov. 1945 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Parsons | England | March 1946 | 2* | | | | | |
| v. Gilse & Kamerbeek | The Netherlands Leyden | March 1946 | 1 1 | 1 — | 1 1 | 1 1 | — — | 1 — |
| Bower | England | Apr. 1946 | 1 1 | 1 — | 1 1 | 1 1 | 1 1 | — — |
| Hall | England | May 1946 | 1 | 1 | 1 | 1 | — | 1 |
| Debré Thieffry Allotheau | France | July 1946 Aug. | 2 | — | — | 1 | 1 | — |
| "a woman doctor" | England | Sept. 1946 | 1 1 | — — | — 1 | — — | — — | — — |
| Frances- chette Bourquin Bamatter | Switzerland Geneva | Dec. 1946 Apr. 1947 1948 1949 | 6 3* | 6 2 | 2 3 | 1 2 | 5 — | — — |
| Hagelsteen | Norway Oslo | Dec. 1946 | 2 | 1 | 1 | 1 | — | — |
| Clayton- Jones | England | Jan. 1947 | 10 | 1 | 10 | — | 1 | — |
| v. Gilse & Kamerbeek | The Netherlands | Oct. 1946 Feb. 1947 | 12 | — | 12 | 2 | — | — |
| Pirrie | England London | May 1947 | 1 | 1 | 1 | 1 | — | — |
| Fehmers & Mesdag | The Netherlands Amsterdam | Aug. 1947 | 4 | 1 | — | 3 | — | — |
| Debré et Alit | France | May 1947 Sept. 1947 | 1 | 1 | — | 1 | — | — |
| Lévresque | France | Sept. 1947 | 2 | 1 | — | 2 | — | — |
| Grönvall & Selander | Sweden Kristienstad | Oct. 1947 | 1* 5 | 4 | 3 | 3 | — | 2 |
| Dueholm | Denmark | 1947 | 4 | 4 | — | 4 | — | — |
| Bardram & Braendstrup | Denmark | 1947 | 7 | 8 | — | 5 | — | — |
| Zewi | Finland Åbø | Febr. 1948 | 2 | 2 | — | 2 | — | 1 |
| Heuyer Grislain Levi Solal & Alit | France | Nov. 1947 Nov. 1947 Febr. 1948 | 2 2 1 | 2 2 1 | 2 — — | — 2 1 | — — 1 | 2 2 — |
| Isaac-Georges Brize | France | March 1948 March 1948 | 1 1 | 1 1 | — 1 | 1 1 | — — | — 1 |
| Blechmann | France | July 1948 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Candiotti | France | Dec. 1948 | 6 | — | 6 | — | — | — |
| Bradford Hill & Galloway | England London | March 1949 | 1 | — | — | 1 | — | — |
| Total number of Australia, America and Europe together | | | 743 | 329 | 372 | 303 | 125 | 51 |

* Differentiation of the anomalies unknown.

1) At birth hemorrhagic spots on the skin.

DIFFERENTIATION OF THE EYE-DEFECTS

| Physical retar- dation | Other defects | Cat. | Micr. | Nyst. | Scrab. | Pigm. ret. | Glauc. | Corneal- haze | Atroph- iris | Iritis | Opticus atrophy |
|------------------------------|------------------|------|-------|-------|--------|---------------|--------|------------------|-----------------|--------|--------------------|
| - | - | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | - | 1 | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 1 | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - |
| - | - | 1 | - | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | - | 1 | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 5 | 5 | - | - | 4 | - | - | - | - | - |
| 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | - | - | - | - | - |
| - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | 2 ¹⁾ | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - |
| - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 7 | 3 | - | - | 3 | 1 | - | 1 | - | - |
| 2 | - | 1 | 1 | - | - | - | 1 | 1 | 1 | 1 | - |
| - | - | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 2 | 2 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | 1 | 1 | - | - | 1 | - | - | - | - | - |
| - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1 | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 45 | 42 | 261 | 46 | 10 | 14 | 13 | 7 | 9 | 2 | 3 | 1 |

II ENQUETES

a) *Onder moeders van doofstomme kinderen*

1. Overzicht van de activiteit in het buitenland

In de meeste landen werd eerst de aandacht op het „rode hond probleem” gevestigd door oogartsen en kinderartsen en kwamen de belangstelling voor en het onderzoek naar doofstomheid in dit verband pas later ter sprake. Zo vindt men in de Australische pers pas na de publicatie van Gregg en Swan, mededelingen van Welch en Carruthers. In Amerika verschijnen eerst een hele reeks van artikelen van oogartsen en kinderartsen, voordat Louise Hopkins haar enquête onder doofstommen publiceert. In Frankrijk zien wij dezelfde volgorde. In Engeland eveneens, doch hier worden de eerste artikelen wel heel spoedig, reeds in 1945, gevolgd door de publicatie van een onderzoek, ingesteld door een spraaklerares, Miss Martin, onder de moeders van de kinderen, die onder haar behandeling waren op haar „speech therapy clinic at the Infants Hospital, Vincent Square, and at various deaf schools throughout England.” Miss Martin vroeg in haar enquête rechtstreeks naar rode hond; wij zijn het eens met Clayton-Jones, die later haar materiaal analyseerde, dat dit onverstandig suggestief gesteld is.

In Australië werd Welch, destijds Hoofd van de Schoolartsendienst in Queensland, door Mr. Holle, Hoofd der „School for the Deaf and Blind” in Brisbane, er attent op gemaakt, dat de aangifte van dove kinderen, geboren in 1938, zo buitensporig hoog was (47). Bij navraag bij de moeders bleek, dat 34 rode hond doorgemaakt hadden vroeg in de zwangerschap! (Carruthers doet eigenlijk geen enquête; hij maakt gebruik van het materiaal, verzameld door het Committee of New-South Wales, en onderzoekt 18 gevallen van doofstomheid zeer grondig — zie later bij „afwijkingen”).

Louise Hopkins in Massachusetts (1946) houdt een systematische enquête: zij schrijft echter niet aan alle moeders van de leerlingen der Clarke School for the Deaf, maar laat buiten beschouwing 1e) de groep kinderen, waarbij „a definite history of deafness in the family” voorkwam, en 2e) de groep, waarbij het bekend is dat de doofstomheid verkregen is na de geboorte (meningitis, bof). Zoals wij later zullen aantonen lijkt deze methode praktischer dan ze is.

Clayton-Jones (1947) enquêteerde 4 Instituten voor doven in Engeland; schriftelijk ondervroeg zij alle moeders op niet-suggestieve wijze. Zij brengt bij de berekening van het percentage, waarbij rode hond is doorgemaakt, de gevallen van doofstomheid, verkregen na de geboorte, in aftrek en komt dan tot 11,3 %. De kwestie van erfelijkheid komt bij haar niet ter sprake.

In Frankrijk daarentegen hield Candiotti (1948) bij zijn enquête te Bordeaux eerst een sterke schifting, zodat hij van 145

dossiers er slechts 51 overhield, „appartenant à des sourds-muets congénitaux dont l'affection ne pouvait être rattachée à une cause héréditaire: alcoolisme, consanguinité, syphilis et dont les antécédents semblaient être normaux.” Bij de 46 antwoorden waren aanwijzingen, dat in 15 gevallen er toch niet sprake was geweest van aangeboren doofstomheid zonder meer; dat de dossiers dus aanvulling behoeften. Hij komt dan tot een berekening van 2 rode hond gevallen op 31 gevallen, waarbij de anamnese zuiver is. Opmerking: het is voor ons onverklaarbaar waarom hij, constaterend, dat in 1/3 der bewerkte gevallen de dossiers onjuiste of onvolledige inlichtingen verschaffen, niet de o.i. voor de hand liggende conclusie trok dat ook de terzijde gelegde dossiers nodig herzien moesten worden, en dus de moeders van deze gevallen zeker wél betrokken moesten worden bij de enquête. Immers hier-tussen kunnen gevallen zijn, die, opgegeven als verkregen na de geboorte (bekend is de causaliteitsbehoefte der ouders) in werkelijkheid toch aangeboren zijn, b.v. ten gevolge van rode hond, doorgemaakt in de zwangerschap.

Al zijn dus de gegevens van al deze enquêtes wel op enigszins verschillende wijze verzameld en geïnterpreteerd, toch hebben wij de resultaten in een tabel bijeen gezet ter grove vergelijking.

Zie Tabel pag. 38

2. Eigen onderzoek

Het berust niet op toeval, dat wij juist gestart zijn op deze wijze:

1e: Reeds in onze studietijd was onze belangstelling gewekt voor het sociaal-paedagogisch vraagstuk der doofstomheid en zo richtten wij nu onze aandacht het eerst op deze groep.

2e: Juist voor dit gebrek wordt bijna zonder uitzondering hulp gevraagd op een „buitengewone” onderwijsinrichting, zodat we wel mogen aannemen, dat we de doofstomme kinderen van schoolgaande leeftijd bijna alle op deze wijze kunnen bereiken. Wij zullen later zien, dat het verzamelen van gegevens betreffende andere aangeboren gebreken op veel groter moeilijkheden stuit.

Natuurlijk zijn er 2 zwakke punten. We bereiken niet:

1e: diegenen, die de school al verlaten hebben — doch de ervaring leerde, dat de moeders na een periode van meer dan 20 jaren, zich meestal slecht bepaalde details betreffende hun gezondheid tijdens de zwangerschap kunnen herinneren.

2e: diegenen, die nog niet de leeftijd (± 3 jaar *) van het schoolbezoek bereikt hebben. Het is echter niet doenlijk deze laatsten in ons onderzoek te betrekken, daar de meeste gevallen van doofstomheid pas laat, op 2e of 3e jaar, ontdekt worden en dus voordien niet aan huisarts of specialist bekend zijn.

*) Er moge hier opgemerkt worden, dat niet in alle landen de kinderen op deze jeugdige leeftijd, die men bij ons gewent acht, op de instituten komen.

TABEL V
(Enquêtes in Doofstommen-Instituten in het buitenland)

| Country | Author | Institute | Nb. letters | Replies | Sub./pregn. | Percentage | The prevalent year of birth | Other virusdis./pregn. |
|-------------------|------------------|--|-------------|---------|-------------|------------|-----------------------------|------------------------|
| Austral. Queensl. | Welch Holle | Sch. f. Deaf and Bl. Brisbane | 102 | — | 34 | 33,3 | 1938! | — |
| America Massach. | Hopkins | Clarke Sch. f. the Deaf | 129 | 116 | 10 | 8,6 | 1935, 1936 | 2 |
| England | Martin | Speech therapy cl. and others | ? | 239 | 38 | 15,9 | 1940—1941 | 1 |
| England | Clayton Jones | 4 Inst. f. the Deaf | ? | 141 115 | 19 | 16,5 | 1940—1941 | — |
| France | Candiotti | L'Ints. Nat. des S.M. Bordeaux together 10 Inst. | 51 | 46 31 | 2 | 6,4 | — | — |
| | | | 510 | 461 | 6 | 1,3 | — | 12 |

The underlined numbers are the result of a correction according to the reduction given by the authors. In the sixth column the double-calculated cases are subtracted. The percentages show that there is no agreement at all between the results that have been found.

(Inquiries in Institutes for Deaf and Dumb abroad).

Mocht een specialist tegenwoordig ernstige doofheid, die tot „doofstomheid” kan voeren, vroeg constateren, dan is, naar wij hopen, zijn eerste werk naar de gezondheidstoestand der moeder tijdens haar zwangerschap te informeren. Reeds enkele gevallen van doofstomheid-na-*rode hond* bereiken ons langs deze weg!

Indien men aan het werk gaat onder de schoolbevolking van een doofstommen-instituut, dan moet men zich er wel van bewust zijn, dat hierin samengebracht zijn groepen kinderen, die om de een of andere reden buitengewoon onderwijs nodig hebben van spraak-paedagogen, doch dat deze groepen naar aandoening en naar aetiologie van de aandoening zéér ver uit elkaar kunnen liggen.

Men vindt op de instituten werkelijk doofstommen, hoorstommen, soms slecht-horenden, soms ernstig-spraakgebrekkigen en een enkele keer woordblinden, die volgens richtlijnen, die de praktijk van het onderwijs aangeeft, met veel zorg gegroepeerd worden.

Een korte toelichting op de verschillende begrippen moge hier volgen:

„Doofstomheid” kan men het best definiëren als een graad van gehoorverlies, die veroorzaakt, dat een kind de spraak niet op de normale wijze van de huiselijke omgeving kan leren. In de 17e en 18e eeuw heeft men begrepen, dat de spraak toch kon worden aangeleerd door een bijzondere methode van onderwijs, waardoor de „stomheid” („stom” gedefinieerd als niet verstaanbaar kunnende spreken) kan worden opgeheven. Wij weten nu ook, dat de doofstomme volstrekt niet volkomen doof, d.w.z. geheel zonder gehorgewaarwording behoeft te zijn. Er zijn geleidelijke overgangen van het kind met verminderde gehoorscherpthe, dat men „slechthorend” kan noemen, tot het kind dat geen enkele gehorgewaarwording heeft.

Ook voor het slechthorende kind kan aanvullend spraak-onderwijs gewenst zijn met een weer wat andere methodiek, waarbij meer dan bij het doofstomme kind geappelleerd wordt aan aanwezige „gehoorsresten”. Door de betere gehoortoestellen van de laatste tijd is ook de methodiek van het spraakonderwijs voor zogenaamde doofstommen meer georiënteerd op het gebruik van gehoorsresten. Het doofstomme (en slechthorende) kind moet ook onderwezen worden in het opnemen van de spraak van anderen met als basis de kunst van het verwerken van de zichtbare spraakbewegingen, het zogenaamde „afzien aan de mond” resp. „lip-lezen”.

Onder „hoorstomheid” wordt een geheel ander soort aandoening verstaan: men veronderstelt hierbij naast een min of meer intacte aanleg van het gehoororgaan een centrale storing of in de bewustwording van de gehoorprikkel, (= sensorische hoorstomheid, door sommigen psychische doofheid genoemd), of in de

uitvoering van de spraakreactie op het gehoorde (= motorische hoorstomheid). Met deze laatste groep wordt paedagogisch het meeste bereikt. Vaak echter blijkt, dat de aanleg van het gehoororgaan toch niet intact is, zodat men van een combinatie met slechthorendheid kan spreken.

De „spraa k gebre kigen” zullen meestal niet op een doofstommeninstituut aangetroffen worden, indien hun gehoorvermogen intact is; dus ook hier bestaat een combinatie met slechthorendheid.

Tenslotte de „wo ord blinden”: eigenlijk horen deze kinderen, die nòch in hun gehoor- nòch in hun spraakfunctie gestoord zijn, in het geheel niet thuis op een doofstommeninstituut. Het is echter begrijpelijk, dat men deze kinderen, die zó ernstig gestoord zijn in het opnemen en reproducieren van het woordbeeld, dat ze de gewone lagere school niet kunnen volgen en dus zeer nodig dagelijks les behoeven van een daartoe apart opgeleide spraakpaedagoog, op enkele instituten een plaats gunt in een aparte klas. Het is echter te hopen dat in plaats van deze voor het instituut en voor deze kinderen „pis-aller”, er op korte termijn aparte scholen komen, waar deze kinderen gedurende langere of kortere tijd dit voor hen speciale onderwijs kunnen ontvangen.

Indien men een enquête begint op deze inrichtingen, dan kan men op 2 wijzen te werk gaan:

- a) men kan van te voren zo goed mogelijk de leerlingen splitsen in de hierboven genoemde groepen, en zich dan b.v. beperken tot de „werkelijk doofstommen”.
- b) men kan eerst alle moeders enquêteren, en daarna pas de splitsing in groepen aanbrengen.

Wij hebben de laatste werkwijze gevolgd. Aldus konden wij ook enkele gevallen van „hoorstomheid” in verband brengen met rode hond, doorgemaakt tijdens de zwangerschap, die ons bij de eerste methode zeker ontgaan zouden zijn.

Om te zien hoe grote rol het doorgemaakt hebben van rode hond of van andere infectieziekten speelt als oorzaak van doofstomheid, hebben wij ook getracht de groep „doofstomheid” onder te verdelen als volgt:

- | | |
|--|---|
| I. Doofstomheid, reeds aanwezig bij de geboorte. | II. Doofstomheid, verkregen nà de geboorte. |
|--|---|

I. onder te verdelen in:

- 1e: Gevallen, waarbij in de familie enige sprake is van erfelijke factoren.
- 2e: Gevallen, waarbij in de familie geen sprake is van erfelijke factoren.

Wij zijn er ons zéér wel van bewust, dat deze indeling in de ogen van erfelijkheidsspecialisten aanvechtbaar is. Ze wil in het geheel geen aanspraak maken op wetenschappelijke fundering, doch alleen maar een bruikbaar schema zijn, waarin de hier en

daar lacuneuze gegevens van een deels mondelinge, deels schriftelijke enquête samengebracht kunnen worden.

Toen wij in Mei 1946 een aanvang maakten met deze enquête in Rotterdam, was de Directeur van het Doofstommen Instituut, de Heer Linthorst, zo welwillend om op een reeks middagen de moeders van alle leerlingen van het Instituut tot een persoonlijk onderhoud op te roepen, terwijl hij deze oproep vergezeld liet gaan van een, dit onderzoek in de belangstelling der ouders aanbevelend schrijven. Bij de ondervraging gebruikten wij toen het volgende formulier:

Zie Formulier pag. 42

De verpleegster van het Instituut assisteerde ons bij de administratie en het uitkleden der kinderen, die allen ook even fysisch werden nagekeken. Aanvankelijk n.l. meenden wij hierdoor de belangstelling van de moeders voor ons onderzoek te wekken. Later bleek ons juist, dat de concentratie op onze vragen beter was, indien het kind er niet bij aanwezig was.

Wij vonden een „rode hond-anamnese” bij de moeders van 5 kinderen; 4 van deze waren geboren tussen 1 Sept. en 1 Dec. 1941, en alle 4 moeders wisten zeker, dat de rode hond was door-gemaakt in één der eerste zwangerschapsmaanden in het voorjaar van 1941; 3 waren doofstom, 1 hoorstom. (Het zijn de kinderen S 36, 37, 38, 39, uit de dit hoofdstuk afsluitende tabel; door plaatsing der instituten in alfabetische volgorde is de chronologische verbroken en dus ook de oorspronkelijke nummering gewijzigd).

De moeder van S 37, toen woonachtig in Overschie, deelde als bijzonderheid mede dat de rode hond juist onder volwassenen geheerst had in Januari en Februari 1941. De moeder van S 38 woonde tijdens haar ziekte eveneens in Overschie.

Omdat de tijd, die wij beschikbaar hadden voor de voortzetting van een mondelinge enquête in de overige 4 Instituten, zeer beperkt was, overlegden wij nader met de 4 Directeuren van deze inrichtingen. De Heer Büchli (Groningen) raadde ons aan, vlak vóór of vlak na een vakantie het onderzoek in te stellen op de dagen waarop de meeste ouders van heinde en ver hun kinderen komen afhalen, resp. terugbrengen. Dit onderzoek verliep zó prettig dank zij de goede organisatie van de Directeur en administratieve assistente, dat wij op één dag een rustig onderhoud met 36 moeders hadden. Graag zouden wij deze zelfde werkwijze toegepast hebben in St. Michielsgestel, doch dit Instituut laat de kinderen groepsgewijze wegbrengen, zodat er geen dag te vinden is, waarop een flink aantal moeders tegelijkertijd de inrichting bezoekt.

In Amsterdam en in Effatha waren de Directeuren de Vos en Timmer zo welwillend systematisch groepen moeders voor ons op te roepen en ons eveneens daarbij administratieve hulp te verlenen. De „vóór-selectie” in deze 3 Instituten, waarop gedoeld

| | |
|---|--------------------------|
| Naam en voorletter Vader: | Naam v/h. kind: |
| Naam en voorletter Moeder: | Jongen of meisje: |
| Gebrek: | Geboren: |
| Aantal kinderen: | Hoeveelste kind: |
| 1. Beloop der zwangerschap? | |
| 2. Ziek geweest, ook in de eerste maanden? | |
| 3. In welke maand? Welke data? | |
| 4. Welke verschijnselen? | |
| (Te denken aan: mazelen, rode hond, varicellen, hepatitis epidemica, poliomyelitis ant. ac., influenza, herpes, aften: ook Di. R. T.) | |
| 5. Waarschijnlijkheidsdiagnose | a. van huisarts Dr. |
| | b. |
| 6. Andere kinderen gezond? | |
| 7. Komt dit gebrek in de familie voor? | a. van Vader |
| | b. van Moeder |
| Handtekening van: | |

wordt in onze publicatie in het Ned. T. v. G. 1947 I:404, was niet langs van tevoren precies afgesproken lijnen uitgestippeld, doch meer aangepast aan praktische overwegingen van diverse aard. Evenals Louise Hopkins meenden wij ook aanvankelijk, dat wij bij dit onderzoek wel buiten beschouwing konden laten die kinderen in wier familie meer gevallen van doofstomheid waren voorgekomen en die groep, waarbij de doofstomheid waarschijnlijk verkregen was na de geboorte. Later pas kwamen wij tot het inzicht dat men beter doet alle groepen in het onderzoek te betrekken. *) Voorts waren wij natuurlijk ook bij deze selecties afhankelijk van de woonplaats der ouders. En tenslotte moeten wij vermelden, dat wij wel getracht hebben in de eerste plaats de moeders te spreken te krijgen van die kinderen, die geboren zijn in 1940—1941—1942. De tabel 2 uit bovengenoemd artikel geeft dus zeker geen zuiver beeld van de getalverhoudingen van de verschillende groepen in de 4 Instituten. Het enige wat men uit dit eerste onderzoek kan vermelden, is het feit dat ons binnen zeer korte tijd 11 gevallen van doofstomheid en 1 geval van hoorstomheid bekend werden in verband met rode hond, doorgemaakt in de zwangerschap, en dat dit een stimulans voor ons was het onderzoek op grote schaal aan te pakken. Allereerst behoefde het onderzoek van deze moeders van leerlingen van de 5 doofstommen-instituten dringend aanvulling. Tot onze spijt waren wij echter door andere werkzaamheden niet in de gelegenheid de enquête mondeling voort te zetten. (Wij hebben nog een proef genomen met huisbezoek in de week-ends. Dit bleek echter een te kostbare en tijdrovende methode). Wij namen nu onze toevlucht tot een schriftelijke enquête bij alle ouders van de 5 Instituten, voor zover wij hen nog niet gesproken hadden. (Door een fout, die bij onze administratie binnengeslopen was, werden de 36 Groningse moeders, mondeling reeds ondervraagd, nogmaals aangeschreven; de gegevens, eerst mondeling en daarna schriftelijk verkregen, stemden overeen).

Voorts waren verschillende Directeuren zo waakzaam om ons te waarschuwen, zodra er bij een inschrijving iets van rode hond in de voorgeschiedenis bleek.

Tenslotte hebben wij aan collega Waterman te Amsterdam, schoolarts van het Doofstommen-Instituut, een aanzienlijke uitbreiding te danken van ons te Amsterdam vergaarde „positieve materiaal”. Hij had n.l. de grote welwillendheid het hele Instituut mondeling te enquêteren (terwijl wij destijds slechts 43 moe-

*) Eén voorbeeld moge hier volgen ter illustratie hoe foutief het kan zijn te vertrouwen op de gegevens betreffende oorzaak van doofstomheid etc., ook al zijn ze met de meeste zorg verzameld: in een doktersgezin, overigens geheel gezond en zonder enig gebrek, is één kind doofstom; de vader meent, dat dit gebrek te wijten is aan een griep, doorgemaakt in de 7e maand. Later leest hij over de „rode hond-kwestie”. De moeder herinnert zich nu rode hond doorgemaakt te hebben in de 4e maand van haar zwangerschap!

TABEL VI

(enquêtes in de 5 Doofstomme

| INSTITUTE | Number of pupils registered in the Institutes between 1946 and 1948 | Number of pupils, about whom information has been collected between 1946 and 1948 | DEAFNESS | | | |
|---------------------|---|---|------------------------------|------|---------------------------------|------|
| | | | Congenital | | | |
| | | | 1. With any hereditary fact. | | 2. Without any hereditary fact. | |
| | | | Total | Rub. | Total | Rub. |
| Amsterdam | 142 | 137 | 37 | 3 | 46 | 5 |
| Effatha | 210 | 162 | 51 | 1 | 85 | 9 |
| Groningen | 245 | 148 | 40 | 3 | 40 | 7 |
| St. Michiels Gestel | 308 | 212 | 47 | 1 | 93 | 1 |
| Rotterdam | 189 | 147 | 39 | 1 | 56 | 4 |
| 5 Institutes | 1094 | 806 | 214 | 9 | 320 | 26 |

(data from inquiries in the 5 Dutcl

ders spraken). Uit dit onderzoek bleek, dat de mondeling bij 4 moeders verzamelde gegevens vrijwel overeenstemden. Van één moeder, die zich destijds niet meer kon herinneren, wanneer zij precies de rode hond doormaakte, wist coll. Waterman dit tijdstip als een ware detective op het spoor te komen. Voorts vond hij 5 nieuwe gevallen (waarvan twee moeders de schriftelijke enquête niet beantwoord hadden, twee onvolledige gegevens verstrekt hadden en één nog geen formulier had ontvangen). Wij mogen hieruit wel voorzichtig concluderen, dat de gegevens van St. Michielsgestel, die bijna uitsluitend door de schriftelijke enquête verzameld zijn, aan de „lage kant” zullen zijn.

Dit mogen wij wel bedenken, als wij de bovenstaande tabel beschouwen, waarin wij de gegevens van alle 5 instituten tezamen hebben gebracht. Voor de groepverdeling hebben wij ons gehouden aan de pædagogische indeling, ons door de Directeuren der Inrichtingen — geheel onafhankelijk van de uitkomsten van ons onderzoek — op een aparte lijst verschaft. Of die gevallen, ons opgegeven als hoorstomheid, die met rode hond, doorgemaakt

instituten in Nederland).

| Acquired | Mental-Deafness | | SLOW HEARING | | Other defects | |
|----------|-----------------|---------|--------------|------|---------------|----|
| | 1. Sens. | 2. Mot. | | | | |
| | Total | Rub. | Total | Rub. | | |
| 20 | 7 | — | — | — | 17 | 10 |
| 19 | 7 | — | — | — | — | — |
| 24 | 17 | 2 | 14 | — | 7 | 6 |
| 37 | 12 | — | 8 | — | 15 | — |
| 20 | 9 | — | 23 | 1 | — | — |
| 120 | 51 | 2 | 45 | 1 | 39 | 16 |

institutes for Deaf and Dumb)

tijdens de zwangerschap, samenhangen, misschien toch volgens hun audiogram, verkapt gevallen zijn van slechthorendheid, zullen wij later zien in de klinische bijdrage.

b) Onder moeders van blinde en slechtzijnde kinderen

1. Overzicht van het gevondene in andere landen:

Voor zover ons bekend, zijn er in het buitenland geen enquêtes in inrichtingen voor blinden gehouden. In de artikelen uit Queensland (Australië) wordt wel gesproken van de School for Blind and Deaf, doch er wordt alleen op de zwangerschaps-anamnese van de doven ingegaan.

Rondzendbrieven aan oogartsen zijn wel verstuurd; hiermee is Gregg in 1941 reeds begonnen. Prendergast (1946) ontving antwoorden van 37 oogartsen bij een voorlopige enquête in Californië; er werden hem 80 gevallen van cataract en 10 gevallen van andere oogafwijkingen gemeld. De overige gegevens zijn zeer summier, het ziektejaar en het tijdstip van ziekte in de zwanger-

schap worden niet genoemd. Ober c.s. (1947) schreef ook aan 80 specialisten in Massachusetts, waaronder de ophthalmologen. Hij ontving slechts van 6 antwoord, met een totaal van 10 positieve gevallen.

2. Eigen onderzoek

I. In de instituten voor blinden en half-blinden

Ook hier werd de enquête mondeling begonnen en wel in het „Bartimeus-Gesticht” te Zeist (1946). Het was moeilijk de moeders te spreken te krijgen; het was weer het beste de kans waar te nemen op de 1e dag na een vakantie, waarin het kind thuis geweest was en dus teruggebracht moest worden.

Op dezelfde wijze bezochten wij de „Prins Alexander-Stichting” in Huis ter Heide. De andere inrichtingen in Haren en in Grave werden niet bezocht; de gegevens hiervan werden uitsluitend schriftelijk verzameld.

Dank zij de medewerking van de Directeuren (resp. Directrices) van de inrichtingen konden de volgende gegevens worden verzameld:

TABEL VII
(enquêtes in 5 Blinden-inrichtingen in Nederland)

| Institute | Selection | Letters/ Interviews | Written/ Verbal | Replies Verbal | Diseases/ pregnancy |
|--------------------|---------------------|------------------------|--------------------|-------------------|---|
| 1. "Bartimeus" | + — | 13 31 18 31 | v. w. | 13 23 10 23 | 1 herpes: 6th-12th week 1 influenza: third month |
| 2. "Prins Al. St." | + — | 21 62 41 62 | v. w. | 21 49 28 49 | 1 influenza: third month |
| 3. Inst. Haren | — | 39 | w. | 26 | — |
| 4. "St. Henricus" | — | 60 | w. | 41 | — |
| 5. "de Wijnberg" | — | 49 | w. | 36 | — |
| Total | (Some selection) | 241 | | 175 | no cases of rubella |

(data from inquiries in 5 Dutch Institutes for the Blinds).

II. Oogartsen

In Augustus 1947 werd een rondschrijven gericht tot de Nederlandse oogartsen, voorzover zij lid zijn van het Nederlands

Oogheelkundig Gezelschap, waarin hun werd verzocht om een lijst in te zenden met „naam, voornaam, geboortedatum en diagnose der kinderen, die in de laatste 10 jaren met een aangeboren oogafwijking onder behandeling zijn gekomen en tevens het volledig adres der moeder.” Het lag in de bedoeling om dan al deze moeders schriftelijk te enquêteren. Het bleek op grote moeilijkheden te stuiten om te voldoen aan dit verzoek. Verreweg de meeste collegae zijn zó overstelpt met praktijk-werkzaamheden, te drukke spreekuren etc. dat ze geen klapper op diagnose meer bezitten, anderen hebben alle aantekeningen verloren tijdens de oorlog, weer anderen waren niet meer, of nog niet gevestigd. De Universiteitsklinieken te Groningen en te Leiden zegden hun medewerking toe. Ook hier was tijdsgebrek een belemmerende factor. De indertijd reeds door collega Aten in het W.G. onder leiding van Prof. Zeeman verzamelde gevallen van aangeboren cataract werden vriendelijk aan ons afgestaan en voor zover mogelijk bezocht. Deze moeders werden dus mondeling geënquêteerd. Aan de Universiteitskliniek te Utrecht *) (Prof. Weve) werd een uitvoerig onderzoek ingesteld — zie Auw Yang Sien — met zódanige resultaten, dat wij vermoeden, dat er ook in de andere klinieken nog heel wat materiaal te sluimeren ligt.

Bijzondere dank zijn wij verschuldigd aan alle collegae-oogartsen, die ondanks praktijkdrukke e.d. ons behulpzaam waren op 3 verschillende wijzen:

- 1e) door ons hun diagnose-kaartsysteem, voor zover aanwezig, ter beschikking te stellen;
- 2e) door ons alle gevallen van aangeboren cataract e.d. op te geven, die zich na ons verzoek in de praktijk voordeden;
- 3e) door ons alléén die gevallen op te geven van aangeboren oogafwijkingen, die tengevolge van de rode hond ontstaan waren.

Totaal werd door 35 oogartsen geantwoord, van wie 25 collegae 144 gevallen opgaven van aangeboren oogafwijkingen. Rode hond in de anamnese kwam voor bij 13 *). Zie later tabel van alle, ons bekende, rubella-gevallen, waarin de bron van herkomst vermeld is.

c) *Onder moeders van zwakzinnige kinderen*

1. Overzicht over het gevondene in andere landen

Hierover kunnen wij zeer kort zijn. Van een systematische enquête in een inrichting voor zwakzinnigen is ons niets bekend.

*) De globale gegevens betreffende het te Utrecht verzamelde materiaal danken wij aan Prof. Weve en zijn medewerker Auw Yang Sien: het omvat 2 „negatieve” en 39 „positieve” gevallen, van welke slechts 9 patiënten ons reeds langs een andere weg gemeld waren (oogarts, resp. kinderarts). In onze overzichtstabel (X) konden wij alleen deze laatste groep opnemen, daar de gegevens, ons verstrekt over de overige 30 gevallen, op enigszins andere wijze gerangschikt zijn.

2. Eigen onderzoek in Nederland

Evenmin als in de inrichtingen voor blinden, werd dit onderzoek met succes bekroond. Was het bij de eerste groep (doofstommeninstituut) al zeer moeilijk om tot een redelijke indeling te komen en een groep af te splitsen bij wie de anamnese een „schone lei” was, bij deze is het, zeker voor een niet-specialist(e), schier ondoenlijk. Door de welwillendheid van coll. Stotijn, gen-dir. van „Voorgeest”, de coll. Steketee en Mej. Verhoeven, gen-dir. resp. arts van de „Dr. Mr. Willem v. d. Bergh-Stichting” en de coll. Dekker en Schut, gen-dir. resp. arts van „’s-Heerenbos-Lozenoord”, waren wij in de gelegenheid de volgende gegevens te verzamelen.

TABEL VIII

(enquêtes in 3 Inrichtingen voor Zwakzinnigen in Nederland)

| Institute | Selection | Letters/ Interviews | Written/ Verbal | Replies Verbal | Diseases/ pregnancy |
|-----------------|---------------------|------------------------|--------------------|-------------------|------------------------|
| 1. Voorgeest | — | 160 | w. | 93 | ”Indian Rode Hond” |
| 2. W.v.d.B.St. | + | 12 39 51 | v. w. | 12 31 43 | 3 influenza |
| 3. ’s Heerenbos | + | 43 | w. | 36 | — |
| Total | (Some selection) | 254 | | 172 | 3 influenza |

(data from inquiries in 3 Dutch Institutes for feeble-minded children).

Bij de 160 opgaven van Voorgeest had coll. Stotijn apart opgegeven de gevallen van mongoloïde idiotie, ooggebreken en doofstomheid.

De selectie in de Instituten 2 en 3 hebben wij met hulp van de coll. Verhoeven en Schut aldus toegepast: wij hebben aangeschreven 1e) de moeders van die kinderen, die naast de zwakzinnigheid een ander gebrek vertoonden, zoals cataract, doofstomheid etc.; 2e) in hoofdzaak de moeders van die kinderen, die geboren waren na 1939 en een „lege anamnese” hadden. Beide collegae brachten ons zo uitvoerig mogelijk op de hoogte van de anamnese der kinderen, en de aard van hun aandoeningen. Beiden gaven na afloop der enquête een duidelijk „positief” rode hond-geval op, dat zij bij de nieuwe opnamen ontdekten: zie gevallen S 83 en S 87.

d) *Onder moeders van kinderen met één of meer aangeboren gebreken, waarvoor opnemng in een instituut niet aangewezen of niet mogelijk is.*

Kinderen, geboren met een combinatie van gebreken, vertonen vaak ook moeilijkheden met de voeding (zie in het voorafgaande b.v. de beschrijving van kinderen met een aangeboren hartgebrek door Marguerite Harper) en komen daarom dikwijls het eerst in handen van de kinderarts, die ze dan in het ziekenhuis opneemt ter observatie. Ook zullen vele van deze kinderen bekend zijn op de consultatie-bureaux ter bescherming van zuigelingen.

Wil men dus een enquête instellen bij de moeders van een grote groep van deze kinderen, dan doet men het beste zich te wenden tot die kinderartsen, die verbonden zijn aan een kinderziekenhuis, respectief kinderafdeling van een groot algemeen ziekenhuis, en tot de leiders van de consultatie-bureaux ter bescherming van zuigelingen.

1. Overzicht van de activiteit in het buitenland

In kinderziekenhuizen gingen in Amerika 2 groepen werkers aan de slag, n.l. Conte, Mc Cammon en Christie in 1945, en Dogramaci en Green in 1947. De eersten vulden de gegevens der ziektegeschiedenissen aan met een schriftelijke enquête onder de moeders; de laatsten bepaalden zich tot de gegevens der vroeger genoteerde anamnesen.

Zie voor nadere bijzonderheden hoofdstuk A IV.

Ook aan kinderartsen zijn rondzendbrieven gestuurd, o.a. door de reeds eerder genoemde Prendergast en Ober c.s.

2. Eigen onderzoek

Een soortgelijke rondzendbrief als aan de oogartsen werd in Februari 1948 aan alle Nederlandse kinderartsen gestuurd voor zover zij lid zijn van de Vereniging voor kindergeneeskunde.

I. Verschillende leiders van kinderklinieken en consultatie-bureaux voor zuigelingen, waren ons ter wille en stelden hun diagnose-kaartsysteem tot onze beschikking.

De gegevens betreffende 5 klinieken en 3 verenigingen ter bescherming van zuigelingen, zijn samengevoegd in de volgende tabel:

Zie Tabel pag. 50 en 51

II. Evenals wij reeds zagen bij de oogartsen, hebben ook sommige kinderartsen ons verzoek anders opgevat en ons alleen positieve gevallen gemeld — zie hiervoor de reeds aangekondigde tabel.

TABEL IX

(enquêtes in 5 Kinderziekenhuizen en o

| Name of the Medical Head | Children's Hospital or Postnatal clinic | City | Letters |
|--------------------------|---|-----------|------------------|
| Schaaf | Ch. Dept. of „St. Fr. Gasthuis” | R'dam | 26 |
| Fehmers | Ch. Dept. of „Onze L. Vr. Gasthuis” | A'dam | 44 |
| Soeters | | Breda | 27 |
| Dicke | „Juliana K.Z.H.” | The Hague | 118 |
| v. Westrienen et alii | „Sophia K.Z.H.” | R'dam | 39 |
| Hengeveld | Postn. clinic | R'dam | 38 |
| Philippi | ” ” | The Hague | 16 |
| Schoo | ” ” | Alkmaar | 6 |
| Total | | | 314 |
| v. Lookeren Campagne | Children's Dept. University-Hospital | Gron. | data are not yet |
| Gorter | Children's Dept. University-Hospital | Leyden | |

(data from inquiries in 5 Children

Consultatie-Bureaux voor Zuigelingen)

| Replies | Rubella/ pregnancy | Contact with rubella during pregnancy | Other virus- diseases/ pregnancy |
|-----------|-----------------------|---|--|
| 10 | 1 | — | — |
| 27 | 2 | — | 1 |
| 17 | 2 | 1 | 1 |
| 61 | 1 | — | — |
| 28 | 2 | — | — |
| 34 | 2 | — | — |
| 13 | — | — | — |
| 6 | 1 | — | — |
| 196 | 11 | 1 | 2 |
| available | | | |

(hospitals and 3 Postnatal clinics.)

TABEL X.

THE CHILD(105 Nederlandse gevallen, op zeer verschillende manieren)
(105 Dutch „positive” cases, in the afore mentioned various

| Source of information: Inst. Deaf and Dumb | Code S | Sex | Date of Birth | Born at time | Birthweight in grams | Congenital defects (only the most important ones) | Died |
|---|--------|-----|---------------|--------------|----------------------|---|------|
| A'dam | 1 | M | 10-12-41 | + | — | deafmut. | — |
| „ | 2 | M | 26- 2-42 | + | — | deafmut. + heartdis. | — |
| „ | 3 | M | 13-12-40 | + | 3500 | „ (+ cat. pol. post.) | — |
| „ | 4 | M | 18-11-41 | + | — | deafmut. | — |
| „ | 5 | F | 27-10-41 | + | 1750 | „ | — |
| „ | 6 | M | 24- 2-38 | + | — | „ | — |
| „ | 7 | M | 13-12-41 | + | — | „ | — |
| „ | 8 | M | 8- 9-44 | + | — | „ | — |
| „Effatha” | 9 | M | 25- 9-40 | — | — | „ | — |
| „ | 10 | F | 5- 1-42 | — | 2500 | „ | — |
| „ | 11 | M | 31- 8-36 | + | 3000 | „ | — |
| „ | 12 | F | 11-12-41 | + | 2250 | (+ heartdis?) | — |
| „ | 13 | M | 24-11-41 | — | 2500 | deafmut. (+ ment. retard.?) | — |
| „ | 14 | M | 6- 1-42 | + | 3000 | deafmut. | — |
| „ | 15 | F | 18-11-41 | + | — | „ | — |
| „ | 16 | M | 10-12-41 | + | 2600 | „ (eye defects) | — |
| „ | 17 | F | 22-11-41 | + | 2250 | + ment. retard. | — |
| „ | 18 | F | 29- 8-41 | + | 2250 | deafmut. | — |
| „ | 19 | M | 6- 9-44 | + | 2750 | „ | — |
| Groningen | 20 | M | 8-10-36 | + | 3300 | „ | — |
| „ | 21 | M | 12-12-37 | + | — | „ | — |
| „ | 22 | F | 1- 1-39 | + | 1200! | „ | — |
| „ | 23 | M | 31- 1-38 | + | 3250 | ment. deafn. slowhearing | — |

verzameld, met vermelding van de belangrijkste gegevens) **THE MOTHER**
 methods collected by us, together with their most important data.)

| Date of disease during pregnancy | Date of first day of L.M.F. | Weeks of pregnancy | Seen by physician | Diagnosis | More cases in the neighbourhood | Residence of the mother during pregnancy |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|--|---------------------------------|--|
| 20- 5-41 | 3- 3-41 | 11 | + | rubella | + | Apeldoorn |
| 8- 6-41 | 19- 5-41 | 2½ | — | „ | + | Oostzaan |
| 8- 5-40 | 6- 3-40 | 9 | — | „ | — | Haarlem |
| 17- 4-41 | 11- 2-41 | > 8 | + | „ | — | Velsen |
| beg.-5-41 | 20- 1-41 | ±15 | + | „ | — | Amsterdam |
| - 7-37 | 17- 5-37 | ± 9 | + | „ | — | Oostzaan |
| 18- 5-41 | 6- 3-41 | 10½ | + | „ | — | Amsterdam |
| - 3-44 | 1-12-43 | ±13-17 | — | „ | — | Amsterdam |
| beg.-3-40 | 18- 1-40 | ± 7 | + | „ | — | Rotterdam |
| 5- 7-41 | 26- 4-41 | 10 | — | „ | + | Giessen-Nieuwkerk |
| last-1-36 | 24-11-35 | 9 | — | „ | — | St. Maartendijk |
| 10- 5-41 | 15- 3-41 | < 8 | + | „ | — | Nijmegen |
| 17- 5-41 | 3- 3-41 | 11 | + | „ | + | Wassenaar |
| 26- 5-41 | 30- 3-41 | 8 | — | measles? (or rubella) | — | Ammerzoden |
| 19- 4-41 | 3- 3-41 | < 10 | + | rubella | + | Den Haag |
| 20- 4-41 | 11- 2-41 | > 6 | + | „ | + | Den Haag |
| 20- 4-41 | 15- 2-41 | 9 | + | „ | — | Zeist |
| beg.-2-41 | 22-11-40 | 10 | + | „ | — | Leiden |
| 22- 2-44 | 30-11-43 | 12 | — | „ | — | Nuenen |
| 5- 4-36 | 31-12-35 | 13 | + | „ | — | Uithuizen |
| - 4-37 | 5- 3-37 | 4 | — | „ | — | Raalte |
| last-5-38 | 25- 3-38 | < 9 | — | „exanthem” | — | Assen |
| 30- 6-37 | 24- 4-37 | 9½ | — | „exanthem” + lymphogl. enlarged | — | Marsum Menaldumadeel |

THE CHILD

| Source of information: Inst. Deaf and Dumb | Code S | Sex | Date of Birth | Born at time | Birthweight in grams | Congenital defects (only the most important ones) | Died |
|---|--------|-----|---------------|--------------|----------------------|---|------|
| " | 24 | M | 8- 2-39 | — | 1500 | deafmut. | — |
| " | 25* | F | 10-11-41 | — | 2000 | " | — |
| " | 26* | F | 23- 2-41 | + | 3050 | " | — |
| " | 27 | F | 20-12-41 | + | 2750 | (+ heartdis?) | — |
| " | 28 | M | 30-10-41 | + | 2500 | deafmut. | — |
| " | 29 | M | 29-11-42 | + | 3500 | (+ heartdis?) | — |
| " | 30 | F | 21-10-36 | + | 2000 | ment. deafn. slowhearing ment. retard. | — |
| " | 31 | F | 25-12-40 | + | 2600 | mental deafn. slow hearing ment. retard. | — |
| " | 32 | F | 23- 1-42 | + | 2250 | deafmut. | — |
| „St. Michiels Gestel” | 33 | M | 3- 1-42 | + | 2900 | " | — |
| " | 34 | M | 6- 6-42 | + | 3800 | " | — |
| " | 35 | M | 9- 6-42 | + | 3500 | " | — |
| Rotterdam | 36 | M | 24-11-41 | — | — | " | — |
| " | 37 | M | 3-11-41 | + | — | " | — |
| " | 38 | F | 24- 9-41 | + | — | + heartdis.: op. duct. Bot. | — |
| " | 39 | F | 21- 9-41 | + | — | ment. deafn. | — |
| " | 40 | M | 10- 8-35 | + | 3500 | deafmut. | — |

THE MOTHER

| Date of disease during pregnancy | Date of first day of L.M.P. | Weeks of pregnancy | Seen by physician | Diagnosis | More cases in the neighbourhood | Residence of the mother during pregnancy |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|
| - 8-38 | 1- 6-38 | 10-12 | + | „allergic exanthem“ | — | Musselkanaal |
| - 5-41 | 3- 3-41 | 9-11 | — | rubella | — | Surhuisterveen |
| -7/8-40 | 16- 5-40 | 8-12 | + | „ | | Westerschelling |
| 15- 4 -41 | 13- 3-41 | 4½! | + | „ | — | Beetgumermolen (Menaldumadeel) |
| bef.-6-41 | 23- 1-41 | ? | + | „ | — | Franeker |
| - 3-42 | 22- 2-42 | 2—5 | + | „ | — | Doesburg |
| 18- 3-36 | 14- 1-36 | 9 | + | „ | ++ | Uithuizen (Meeden) |
| before 10- 5-40 | 18- 3-40 | 7 | — | „exanthem“ | + | Groningen |
| after 15- 6-41 | 16- 4-41 | 9 | — | rubella | — | Apeldoorn |
| 15- 6-41 | 26- 3-41 | 11½ | + | „ | — | Dongen |
| 29-11-41 | 30- 8-41 | 13 | + | „ | + | Waalwijk |
| 15-11-41 | 2- 9-41 | 10½ | + | scarlet f. „during 10 days“ | — | Baexem |
| 4- 4-41 | 1- 2-41 | 9 | + | rubella | + | Wassenaar |
| 20- 4-41 | 27- 1-41 | 12 | — | „ | — | Rotterdam |
| 17- 1-41 | 17-12-41 | 4½ | + | „ | + | Overschie (Rotterdam) |
| 17- 2-41 | 14-12-41 | 9 | + | „ | + | „ |
| before 1- 3-35 | 3-11-34 | | + | „ | — | Den Haag |
| | | | | | | |

THE CHILD

| Source of information: Oculist | Code S | Sex | Date of Birth | Born at time | Birthweight in grams | Congenital defects (only the most important ones) | Died |
|--------------------------------------|--------|-----|---------------|--------------|----------------------|--|------|
| Rademakers, Heerenveen | 41 | M | 22- 3-47 | + | 1500 | cat. bilat. + microphth. heartdis. + microphth. deafmut. | + |
| Hylkema, Assen | 42 | M | 29- 3-47 | + | 2000 | cat. bilat. | -- |
| „ | 43 | M | 18-11-46 | — | 1500 | staphyloma | — |
| Kooyman, Wageningen | 44 | F | 25- 4-47 | + | 2300 | cat. bilat. heartdis. | |
| Mrs. Quartero-v. d. Starp, Rotterdam | 45 | M | 25-10-47 | + | 2500 | cat. unilat. heartdis. deafness? | — |
| Kuit, Tilburg | 46 | F | 18- 8-47 | + | 1650 | cat. bilat. | — |
| Flieringa, Rotterdam | 47 | M | 14-10-47 | + | 3000 | cat. bilat. heartdis. aton. muscl. | — |
| Wagenaar, Alkmaar | 48 | M | 29- 1-47 | + | 3000 | cat. unilat. heartdis. melaena at birth | — |
| Lashley, Rotterdam | 49 | M | 27-10-47 | -- | 1900 | cat. unilat. defects of chorioidea | — |
| Koster, Gouda | 50 | F | 5- 7-47 | + | 3750 | cat. unilat. | — |
| Eye clinic Univ. Hosp. Groningen | 51 | F | 20- 3-47 | + | 2000 | cat. bilat. phys. retard. | — |
| Ennema, Hilversum | 52 | M | 20- 1-48 | + | 2580 | cat. bilat. | — |
| | | | | | | | |

THE MOTHER

| Date of disease during pregnancy | Date of first day of L.M.P. | Weeks of pregnancy | Seen by physician | Diagnosis | More cases in the neighbourhood | Residence of the mother during pregnancy |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------|--|
| 7- 7-46 | 16- 6-46 | 3½ | — | rubella | + | Oudeschoot |
| 7-46 | 22- 6-46 | 2-5 | — | „ | — | Borger |
| last 3-46 | 2- 3-46 | 3 | + | „ | — | Appelscha |
| 3- 9-46 | 21- 7-46 | 6 | + | „ | — | Wageningen |
| 31- 1-47 | 18- 1-47 | 2 | — | „exanth.“ | — | Rotterdam (O.) |
| 26-12-46 | 24-11-46 | 4 | + | rubella | + | Hilvarenbeek |
| 2-47 | 12- 1-47 | 4-7 | + | ? | — | Brouwershaven |
| 5-46 | 22- 4-46 | 3-4 | + | rubella | + | Koedijk (N.H.) |
| 10- 2-47 | 6- 1-47 | 5 | + | „sixth“ dis. | + | Rotterdam (Z.) |
| beg. 9-46 | 18-10-47 | 6 w. bef. conc. | — | ? | — | Gouda |
| beg. 9-46 | 13- 6-46 | 12? | — | rubella | — | Zoutkamp (Gron.) |
| 18- 5-47 | 13- 4-47 | 5 | + | „allerg. erythem“ | — | Laren (N.H.) |
| | | | | | | |

THE CHILD

| Source of information: Childr. Dpt. a.s.o. | Code S | Sex | Date of Birth | Born at time | Birthweight in grams | Congenital defects (only the most important ones) | Died |
|--|-----------|-----|---------------------|--------------------|-------------------------|---|------|
| St. Francis- cus Gasthuis, Rotterdam | 53 | F | 20- 2-42 | + | 3000 | heartdis. | — |
| O.L.V. Gasth. A'dam | 54 | F | 11- 7-47 | + | 2500 | heartdis. | + |
| " | 55 | M | 23-12-46 | — | 2200 | heartdis. deafmut. at birth: haemorrh. | — |
| Soeters, Breda | 56 | M | 11- 1-47 | + | 2000 | cat. bilat. allerg. atrop. | — |
| " | 57 | F | 13-11-41 | + | 2700 | Cat. bilat. + buphth. | + |
| Juliana K.Z.H. The Hague | 58 | M | 7-12-46 | + | 2010 | Cat. bilat. heartdis. | — |
| Sophia- K.Z.H., Rotterdam | 59 | M | 17-12-46 | + | 2500 | microphth. microceph. harelip + cl. pal. | + |
| " | 60 | F | 15- 1-38 | + | 2200 | cat. bilat. ment. retard. | — |
| Postnatal Clinic, R'dam | 61 | M | 22-10-47 | + | 2400 | harelip + cl. pal. | — |
| Postnatal Clinic, Alkmaar | 62 | M | 9-12-46 | + | — | heartdis. left thor. > | — |
| | | | | | | | |

THE MOTHER

| Date of disease during pregnancy | Date of first day of L.M.P. | Weeks of pregnancy | Seen by physician | Diagnosis | More cases in the neighbourhood | Residence of the mother during pregnancy |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|-----------|---------------------------------|--|
| 7- 7-41 | 20- 5-41 | 7 | + | rubella | — | Rotterdam |
| last 12-46 | 4-10-46 | ±10 | — | rubella | + | De Hoef near A'dam |
| - 5-46 | 1- 4-46 | 7? | + | .. | + | Amsterdam |
| - 6-46 | 4- 5-46 | 5-8 | + | .. | — | Roosendaal |
| - 4-41 | 6- 2-41 | 8-9 | + | .. | + | Fijnaart |
| 22- 3-46 | 1- 3-46 | 3 | + | .. | — | Amsterdam |
| 22- 8-46 | 15- 3-46 | 23! | + | .. | — | Krimpen a/d. IJssel |
| 17- 5-37 | 3- 5-37 | 2½ | + | ? | + | Rotterdam |
| 12- 4-47 | 15- 1-47 | 13 | + | ? | — | Rotterdam |
| 20- 4-46 | 2- 3-46 | 7-8 | + | rubella | — | Stompvoren (N.H.) |
| | | | | | | |

THE CHILD

| Source of information: pediatrician | Code S | Sex | Date of Birth | Born at time | Birthweight in grams | Congenital defects (only the most important ones) | Died |
|---|--------|-----|---------------|--------------|----------------------|---|------|
| Mrs. Stalling-Schwab. Utrecht | 63 | F | 14-11-47 | + | 1400 | cat. unil. heartdis. | — |
| Jonxis, Rotterdam | 64 | F | 21- 2-47 | + | 2000 | cat. bilat. heartdis. deafn. ? spinabif. occ. | + |
| Hartgerink, Groningen | 65 | M | 10-12-47 | + | 2900 | cat. bilat. heartdis. (hern. bilat.) | — |
| Schaaf, R'dam | 66 | F | 12-10-47 | + | 3300 | heartdis. | — |
| Mrs. Maussen & Freia Coenen, A'dam | 67 | F | 2-11-47 | + | — | microceph.! | + |
| Mrs. Freia Coenen Amsterdam | 68 | M | 4- 2-47 | + | 2150 | cat. unil. + microphth. heartdis. deafness | — |
| Drukker. Amersfoort | 69 | M | 13- 3-47 | + | — | cat. bilat. heartdis. | + |
| Mrs. Schuitema Meyer Rodenburg, Groningen | 70 | F | 7- 4-47 | + | 2000 | heartdis. "long body" | + |
| Postnatal Clin., Strijen | 71 | F | 23-11-47 | — | 2100 | cat. unil. heartdis. | + |
| " | 72 | M | 31- 3-48 | + | 3250 | cat. unil. heartdis. | — |
| Hanneman, Hilversum | 73 | F | 9- 3-47 | — | 2650 | cat. bilat. heartdis. — ? deafness? phys.retard. | — |
| Arntzenius, Den Haag | 74 | F | 22-12-46 | — | 2430 | cat. unil. ment. + phys. retard. | — |
| Vegter, Postnatal Clin., Gouda | 75 | M | 1-10-47 | + | 1600 | heartdis.: op. duct. Bot. deafness | — |
| Dijkstra, Postnatal Clin., Heerenveen | 76 | M | 5-10-46 | — | 2600 | heartdis. deafness ment. retard. | — |

THE MOTHER

| Date of disease during pregnancy | Date of first day of L.M.P. | Weeks of pregnancy | Seen by physician | Diagnosis | More cases in the neighbourhood | Residence of the mother during pregnancy |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|-----------|---------------------------------|--|
| 14- 3-47 | last 2-47 | 2-3 | + | rubella | + | Bilthoven |
| 21- 6-46 | 18- 5-46 | 5 | + | „ | + | Rotterdam (Z.) |
| 27- 2-47 | 10- 2-47 | 2½ | + | „ | + | Groningen |
| 8- 2-47 | 1- 1-47 | 5½ | + | „ | + | Rotterdam (N.) |
| 15- 2-47 | 1- 2-47 | 2 | + | „ | — | Amsterdam |
| 1- 6-46 | 27- 4-46 | 5 | + | „ | — | Amsterdam? |
| 4- 7-46 | 6- 6-46 | 4½ | — | „ | + | Putten (Gld.) |
| 15- 7-46 | 1- 7-46 | 2 | + | „ | — | ? |
| 10- 4-47 | 1- 3-47 | 6 | — | „ | + | Strijen |
| - 8-47 | 24- 6-47 | 6-7 | — | „ | — | „ |
| 10- 7-46 | 12- 6-46 | 4 | ? | „ | + | Baarn |
| 26- 4-46 | 24- 3-46 | 4½ | + | „ | + | Wassenaar |
| 30- 1-47 | 3- 1-47 | 4 | + | „ | — | Gouda |
| 4-46 | 17- 1-46 | ±12 | + | „ | — | Gorredijk |

THE CHILD

| Source of information: various | Code S | Sex | Date of Birth | Born at time | Birthweight in grams | Congenital defects (only the most important ones) | Died |
|--|--------|-----|---------------|--------------|----------------------|--|------|
| Mrs. Gerlach, Med. school Off. Arnhem | 77 | M | 4- 6-41 | —! | 2000 | ment. retard. psychopath. | — |
| Bomgaars, Amstelveen | 78 | M | 19- 4-48 | + | — | cat. unil. | — |
| Mrs. Bals, Gyn. The Hague | 79 | M | 24- 2-48 | + | 2500 | cat. bilat. heartdis. deafness | — |
| Univ. hosp. Leyden | 80 | M | 28- 1-42 | + | — | cat. unil. r.e.: "ret. pigm." heartdis. deafmut. ment. retard. | — |
| Lofvers, Sneek | 81 | F | 23-11-46 | + | 1750 | cat. unil. deafness? heartdis. ment. retard. | — |
| Navis, Otologist, Arnhem | 82 | M | 5-11-44 | —! | 2750 | deafmut. Inst. | — |
| 's-Heerenloo, Ermelo | 83 | M | 18- 1-42 | ? | — | microphth. idiotism hem. atroph. facei aton. muscles | — |
| Inst.f. D. and D., Groningen | 84 | M | 22- 1-42 | + | 2500 | deafmut. | — |
| Dijkstra, Post Natal Clin., Heerenveen * v. d. Ham | 85 | M | 30- 5-46 | + | 2750 | deafness ment. retard. aton. muscles | — |
| Navis Otologist, Arnhem | 86 | M | 27-12-46 | + | 3400 | deafness | — |
| Wm. v. d. Berg St. Noordwijk-binnen | 87 | M | 6- 8-41 | + | — | deafmut. + feeble-mindedn. | — |
| Klopper, Wormerveer | 88 | M | 23-11-46 | + | — | cat. bilat. heartdis. deafness | — |
| Karstens, ped., Utrecht | 89 | F | 18- 2-47 | + | — | cat. unil. | — |
| Bos, Otologist, Rotterdam | 90 | M | 3-10-46 | + | — | heartdis. deafness | — |

THE MOTHER

| date of disease during pregnancy | Date of first day of L.M.P. | Weeks of pregnancy | Seen by physician | Diagnosis | More cases in the neighbourhood | Residence of the mother during pregnancy |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|------------|---------------------------------|--|
| 10- 2-41 | 20-10-40 | 16? | + | rubella' | — | Heelsum |
| 30- 9-47 | 10- 7-47 | 11 | + | " | + | Amstelveen |
| 2- 5-47 | 17- 5-47 | 2w bef. conc. | + | " | — | Den Haag |
| 1- 6-41 | 21- 4-41 | 5½ | + | " | + | Bussum |
| 20- 3-46 | 28- 2-46 | 3 | + | " | + | Sneek |
| last 5-44 | 10- 3-44 | 11 | + | " | — | Veenendaal |
| beg. 9-41 | 1- 5-41 | ±17? | + | " | — | Leeuwarden |
| 10- 8-41 | 15- 4-41 | 16 | + | " | — | Doesburg |
| 11-45 | 23- 8-45 | 11-13 | — | " | + | Lemmer |
| ?15- 4-46 | 20- 3-46 | | -- | " | + | Velp |
| 13-12-40 | 31-10-40 | 6 | + | " | + | Leiden |
| 30- 3-46 | 16- 2-46 | 6 | + | " | + | Wormerveer |
| beg. 6-46 | 11- 5-46 | ± 2 | — | " | — | Baarn |
| 6- 2-46 | 24-12-46 | 6½ | + | "measless" | — | Rotterdam |

THE CHILD

| Source of information: various | Code S | Sex | Date of Birth | Born at time | Birthweight in grams | Congenital defects (only the most important ones) | Died |
|--------------------------------|--------|-----|---------------|--------------|----------------------|--|------|
| Navis, Otologist, Arnhem | 91 | M | 25-10-47 | + | 1250? | deafness ment. + phys. retard. | — |
| Inst.f. D. and D. Groningen | 92 | F | 29-12-47 | + | 1950 | deafness | — |
| Mrs. v. Dis, Overveen | 93 | M | 19- 1-48 | + | — | heartdis.? cause of death: "pneum." | + |
| Univ. Hosp. Leiden | 94 | F | 29-10-46 | + | — | deafness | — |
| Klopper, Wormerveer | 95 | M | 1- 1-47 | + | — | anisocor. deafness phys. retard. | — |
| Univ. Hosp. Groningen | 96 | M | 34 years! | — | — | deafmut. | — |
| Hengeveld, ped., Arnhem | 97 | M | 12- 8-47 | + | — | heartdis. | + |
| .. | 98 | F | 24- 8-47 | + | 2370 | heartdis. teleangiect. forehead | + |
| .. | 99 | M | 21- 9-47 | + | 2750 | cat. unil. + microphth. heartdis. microceph., micrognath. teleangiect. left hand | + |
| .. | 100 | F | 20-10-47 | + | — | microphth. heartdis. microceph. + micrognath. | + |
| .. | 101 | F | 27- 4-47 | + | — | syndact. 2+3toe | — |
| Inst.f. D. and D. Amsterdam | 102 | M | 4- 1-33 | + | 3000 | deafmut. | — |
| Newspaper of R'dam. | 103 | M | 19- 9-47 | — | 3500 | phys. + mental retard.? atonic muscles | — |
| Schut, gyn. Hilversum | 104 | F | 2- 9-47 | + | 2940 | cat. bilat. heartdis. | — |
| Struben Otologist, Amsterdam | 105 | F | 22- 2-47 | + | — | deafness | — |

THE MOTHER

| Date of disease during pregnancy | Date of first day of L.M.P. | Weeks of pregnancy | Seen by physician | Diagnosis | More cases in the neighbourhood | Residence of the mother during pregnancy |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|-----------|---------------------------------|--|
| 4-47 | 18- 1-47 | 10-14 | + | rubella | — | Arnhem |
| 18- 5-47 | 22- 3-47 | 8 | + | „ | — | Uithuizen |
| 25- 5-47 | 12- 4-47 | 6 | + | „ ? | — | Zaamslag |
| beg. 4-46 | 22- 1-46 | ±10 | ? | rubella | + | Pieterzijl (Gem. Grijpskerk) |
| 5-46 | 24- 3-46 | 6-10 | + | „ | + | Wormerveer |
| — | — | 6-10? | ? | „ | — | Peel, near Assen |
| beg. 1-47 | 5-11-46 | 8 | — | „ | — | Bennekom |
| beg. 1-47 | 17-11-46 | 6 | + | „ | + | Hoenderloo |
| 1-47 | 14-12-46 | 5 | + | „ | — | Bennekom |
| beg. 2-47 | 13- 1-47 | ±5 | + | „ | + | Ede |
| -10-46 | 21- 7-46 | ±13 | + | „ | + | Ede |
| -5/6-32 | 27- 3-32 | 6-10? | — | „ | — | Utrecht? |
| 15- 3-47 | 19-12-46 | 12½ | — | „ | + | Rotterdam |
| 24- 1-47 | 28-11-46 | 8 | + | „ | + | Laren (N.-H.) |
| 28- 6-46 | 15- 5-46 | 6 | + | „ | — | Amsterdam |

THE CHILD

| Source of information: Various | Code G | Sex | Date of Birth | Born at time | Birthweight in grams | Congenital defects (only the most important ones) | Died |
|---|----------------|-----|---------------|--------------|----------------------|---|------|
| Mrs. Benne- man, dept. of epidemiol. Publ. Health Centr. Rotterdam | C ₁ | F | 6- 1-47 | + | 3500 | polydactyl. urethra-defect (closed?) | + |
| Goedbloed, oculist, Den Haag | C ₂ | ? | 29-11-46 | + | — | cat bilat. phys. + ment. retard. | — |
| Meyboom, Rotterdam | C ₃ | F | 10- 2-47 | + | 3000 | eye-disease idiotism | — |
| Inst.f. D. and D. Amsterdam | C ₄ | F | 15- 8-41 | + | — | deafmut. | — |
| Inst.f. D. and D. „Effatha” | C ₅ | M | 11- 1-42 | + | — | deafmut. (+ heartdis.?) | — |
| Inst.f. D. and D. Groningen | C ₆ | M | 1- 5-42 | + | 2400 | deafmut. | — |
| „ | C ₇ | F | 6- 6-34 | —? | 1500 | deafmut. ment. retard. | — |

Samenvatting van alle in Nederland tot dusver bekende gevallen,

| <i>a) met congenitale afwijkingen:</i> | | <i>b) zonder congenitale afwijkingen:</i> | |
|--|------------|---|-----------|
| Bovenstaande Tabel X | 105 | Verschillende bronnen | 4 |
| Publ. 1947 Fehmers en Mesdag (4-1) | 3 | Hildernisse | 3 |
| Publ. 1949 ten Berge en Linthorst | 2 | ten Berge en Linthorst | 5 |
| Brief van Gijsberti Hodenpijl | 2 | Gijsberti Hodenpijl | 3 |
| „ ” Oogh.k.klin. Utrecht | 2 | Oogh.k.klin. Utrecht | 2 |
| „ (39-9) | 30 | | |
| Totaal | 142 | | 17 |

THE MOTHER

| Date of contact with rubella during pregnancy | Date of first day of L.M.P. | Weeks of pregnancy | Rubella patient = „Contact“ seen by physic. | Diagnosis of contact | More cases in the neighbourhood | Residence of the mother during pregnancy |
|---|-----------------------------|--------------------|---|----------------------|---------------------------------|--|
| 22- 4-46 | 30- 3-46 | 3 | ? | rubella | —? | Rotterdam (North) |
| - 3-46 | 22- 2-46 | 2-5? | + | „ | + | Den Haag |
| - 4-46 | 3- 5-46 | | + | „ | —? | Rotterdam (South) |
| - 2-41 | 7-11-40 | 12-16 | + | „ | — | Amsterdam |
| -7/8-41 | 4- 4-41 | 16-18 | + | „ | — | Noordwijk? |
| - 8-41 | 23- 7-41 | 3-6 | + | „ | + | Scharnegoutum |
| last 11-33 | last 9-33 | 13 | + | „ | — | Groningen |

Summary of all known cases in the Netherlands

| | | | |
|--|------------|--|-----------|
| <i>a) with congenital defects:</i> | | <i>b) without any congenital defect:</i> | |
| Above-mentioned Table X | 105 | Various sources | 4 |
| Publ. 1947 Fehmers and Mesdag (4-1) | 3 | Hildernisse | 3 |
| Publ. 1949 ten Berge and Linthorst | 2 | ten Berge and Linthorst | 5 |
| Letter from Gijsberti Hodenpijl | 2 | Gijsberti Hodenpijl | 3 |
| Letter from Eye-clin. Utrecht (39-9) | 30 | Eye-clinic Utrecht | 2 |
| Total | 142 | | 17 |

III. DE AARD DER GEVONDEN AFWIJKINGEN IN VERBAND MET
HET TIJDSTIP DER INFECTIE. VERGELIJKING MET ENKELE
PATHOLOGOOG-ANATOMISCHE ONDERZOEKINGEN.

1. Mening in het buitenland

Zoals wij in het literatuuroverzicht bespraken, was het aan Swan en zijn medewerkers (1943) opgevallen, dat, indien er aangeboren oog-afwijkingen optraden, de infectie meestal vroeger in de zwangerschap was doorgemaakt dan indien doofstomheid optrad. Zij berekenden toen een „gemiddelde zwangerschapsduur”,

TABEL XI

| Congenital defects | Time of Onset of Maternal Infection in | | |
|--|--|-------------------------------|-------------------------------|
| | Before concept | 0—1 (embryo: 0-2 weeks) | 1—2 (embryo: 2-6 weeks) |
| Deaf mutism | — | 2 | 10 |
| Deaf mutism and heart disease | — | 2 | 3 |
| Heart disease | — | 1 | 6 |
| Eye disease | 1 | 5 | 5 |
| Eye and heart disease | — | 5 | 8 |
| Deaf mutism, eye and heart disease | 1 | 4 | 3 |
| Deaf mutism and eye disease | — | — | — |
| Deaf mutism and mental retardation | — | — | 1 |
| Mental retardation | — | — | — |
| Harelip, cleft palate .. | — | — | — |
| Other defects | — | 1 | 1 |
| Total | 2 | 20 | 37 |

1) Calculated from first day of last menstrual period.

(Summary of clinical examination

waarbij oogafwijkingen, resp. doofstomheid optraden. Carruthers (1945) formuleerde het anders, zoals wij ook reeds zagen: hoe eerder de infectie optreedt, des te uitgebreider kan de toegebrachte schade zijn; hoe later de infectie, des te meer kans dat verschillende organen (die reeds „klaar” zijn) geen schade van de infectie meer ondervinden.

Het Committee van New South Wales (1945) toont in een zeer overzichtelijke tabel aan, dat van de 23 gevallen, waarbij een oogafwijking aanwezig is, 21 maal de moeders de infectie doormaakten vóór het eind van de 2e maand en dat van de 99 kinderen, lijdende aan doofstomheid of hartgebrek of beide, 51 maal de moeders ziek waren geweest na de 2e maand.

2. Eigen onderzoek

Een soortgelijke tabel als bovenbedoelde, is door ons samengesteld over alle in het vorige hoofdstuk genoemde gevallen:

| Months during Pregnancy 1) | | | | Tot. |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------|------|
| 2—3 (embryo: 6-10 weeks) | 3—4 (embryo: 10-14 weeks) | (embryo: 14 weeks) | Undetermi- ned | |
| 23 | 5 | 1 | 2 | 43 |
| 2 | — | — | — | 7 |
| 1 | — | — | — | 8 |
| 3 | — | — | — | 14 |
| — | — | — | — | 13 |
| — | — | — | — | 8 |
| — | — | — | — | 0! |
| 2 | — | 1 | 1 | 4 |
| — | 2 | — | — | 3 |
| — | 1 | 1 | — | 2 |
| — | 1 | — | — | 3 |
| 31 | 9 | 3 | 3 | 105 |

15 Dutch cases of "rubella-children")

Met dit overzicht bevestigen wij nogmaals de opvatting van Carruthers. Indien wij schematisch aannemen, dat de periode van sterkste ontwikkeling van het oog ligt tussen 4e en 6e week van het embryonale leven, van het hart tussen 5e en 8e week en van het oor tussen 8e en 14e week van het embryonale leven, en wij verder aannemen, dat het eenmaal gevormde orgaan evenmin schade ondervindt van het rubellavirus, als de organen van het pasgeboren en wat oudere kind, dan is het duidelijk, dat na de 10e week van het embryonale leven, d.w.z. na pl.min. de 3e zwangerschapsmaand allèen het gehoororgaan nog gevaar loopt en dat na de 14e week van het embryonale leven d.w.z. na pl.min. de 4e zwangerschapsmaand er geen gevaar meer te vrezen is. Moeilijker echter is het te verklaren dat bij twee infecties, die plaats vonden op hetzelfde tijdstip der zwangerschap de uitbreiding der afwijkingen niet altijd geheel dezelfde was, al blijkt uit onze tabel ook onmiskenbaar, dat de kans op het meedoen van verschillende organen tegelijkertijd groter is naarmate de infectie vroeger wordt doorgemaakt. Ook hierin menen wij een aanwijzing te zien voor de juistheid van de hypothese, besproken in het literatuur-overzicht, dat het virus kan „blijven hangen” en een gunstig moment voor inwerking kan afwachten. Hoe kan men anders verklaren dat het gehoororgaan mede aangetast kan zijn bij zeer vroege infecties? ¹⁾

Beschouwen wij nu ieder orgaan apart in verband met de ons bekende feiten uit de embryologische ontwikkeling.

Het oog

Ida Mann (1928) stelde de volgende ontwikkelings-stadia van de lens van het oog op in vergelijking tot de ontwikkeling van het gehele embryo, welke laatste meestal uitgedrukt wordt in mm. lengte (zie ook Human Embryology, by Hamilton, Boyd and Mossman, 1945 pag. 89).

Zie Tabel pag. 71

Albaugh constateert dat men uit deze gegevens wel mag concluderen, dat de kritieke periode voor een aanval op de lenskern ligt vóór de 8e week van de vrucht. Wij menen zelfs vóór de 6e week. Dit stemt zeer goed overeen met het feit dat infectie na de 2e zwangerschapsmaand bijna nooit meer schade toebrengt

¹⁾ In een discussie in de rubellawerkgroep over de verklaring van de schadelijke werking van het virus indien de ziekte doorgemaakt is voor de conceptie, ondervond de theorie over het „blijven hangen van het virus” nogal wat kritiek, vooral van de kant van Fehmers. Wel was men het er over eens, dat men de verklaring hiervoor toch ook bezwaarlijk kon zoeken in een beschadiging van het kiemplasma, daar men dan grovere misvormingen als monstra etc. zou verwachten.

TABEL XII
(embryologische gegevens betreffende de ontwikkeling
van de lens.)

| Stage/embryo | In weeks | Lens-development |
|--------------|--------------|---|
| 4 mm. | 3rd week | Development of the lens-plate. |
| 5 " | 5th " | Lens-pit. |
| 7 " | 5th " | Lens-vesicle, but still connected to surface by lens-stalk. |
| 9 " | 5½ " | Lens-vesicle, separated from surface. |
| 16 " | 6½ " | Lens-cavity obliterated (primary fibers). |
| 19—26 mm | 7th—8th week | Formation of secondary fibers. |

(embryologic data about the lens)

aan de lens. Hoe het optreden van cataract precies verklaart moet worden uit viruswerking tijdens de ontwikkelingsphase is nog niet duidelijk. Swan, die in de gelegenheid was om bij secties het oog te onderzoeken en coupes van de lens te maken, vond een totale necrose van de kern met meer of minder "distortion" van de secundaire vezels, afhankelijk van het tijdstip van de storende inwerking (tussen deze vezels vond hij vacuolen). Uit deze bevindingen concludeert Swan, dat het proces, wat het dan ook zijn moge, toch wel doorgaat na de 7e of 8e week; immers deze secundaire vezels worden niet eerder gevormd. Swan c.s. (1943) citeren de mening van Hurst die luidt als volgt: "the lesions are due to faulty nutrition as a result of disturbance in the vascular supply consequent on invasion by the virus or its products". Warkany (1947) haalt in zijn bespreking van "nutritional factors" als oorzakelijke factoren bij het ontstaan van aangeboren afwijkingen deze mening eveneens aan: "It has been suggested that in prenatal rubella the virus acts primarily on vascular tissue, and that pathologic changes of the hyaloid artery interfere with nutrition of the fibers of the lens, thereby causing cataract". Zelf geeft hij hierop geen commentaar. Dat buphthalmus als afwijking beschreven is na rubella-infectie in de 2e resp. 3e zwangerschapsmaand (Rones zag in 1944 2 gevallen na infectie in de 3e maand en Du Pont Query in 1946 2 gevallen na infectie in de 2e resp. 3e maand) geeft, volgens Albaugh, aan de boven beschreven theorie over „viruswerking via de embryonale bloedvaatjes" enige steun.(?)

De microphthalmus is wel als een echte ontwikkelingsremming op te vatten, maar hoe de éénzijdige microphthalmus te verklaren?

De hier en daar beschreven pigmentverschuivingen in de retina (zie Gregg, van Gilse, Franceschetti, Long en Danielson) werden bij het na-onderzoek bij doofstomme „rubella-kinderen" zowel in Groningen als in Leiden verschillende malen gevonden — zie klinische bijlage. Bij late infectie is de lens gespaard, doch het overige van het oog kan blijkbaar nog wel verschijnselen van een zekere beschadiging geven.

De overige beschreven oogafwijkingen zijn atrophie van de iris, coloboma iridis incompleta, iritis, retrolentale fibroplasie en een enkele keer papil-atrophie. Voorts klaagt bijna iedere oogarts over de slechte pupilverwijding met atropine en een zekere overgevoeligheid voor atropine van het overige lichaam, zich uitend in koorts, onrust etc. Albaugh meent echter, dat de m. dilatator pupillae bij iedere pasgeborene nog niet geheel ontwikkeld is en twijfelt er dus aan of de slechte pupilverwijding specifiek is voor het „rubella-kind”.

Patholoog-anatomisch deed Swan verslag over de obductie van drie kinderen, die stierven ten gevolge van aangeboren gebreken, nadat de moeder vroeg in de zwangerschap rubella had doorgemaakt. (1944, in the Journal of Pathology and Bacteriology). Ook de ogen worden beschreven: het volume van het aangedane oog was vaak $3/4$ van het normale volume, het centrale deel van de lens was een amorphe massa, en de schorslaag bestond uit gedegeneerde lensvezels met vacuolen ertussen. In de lezing, die hij hield voor de Austr. oogartsen-vereniging (Transactions of the Ophthalmol. Soc. of Austr. Vol. IV, 1944) toont hij ook plaatjes van een embryo van $2\frac{1}{2}$ maand, wiens moeder rubella doormaakte laat in de 2e maand; het oog is kleiner, vertoont cataract, een nog niet gesloten zijn van de foetale fissuur, en minder bloedvaten naar de lens toe. In verband met de theorie van Hurst (zie boven) zou het wenselijk zijn een serie van embryonen te onderzoeken!

Door Cordes en Barber (San Francisco 1946) wordt een oog van een „rubella-embryo” van 7 of 8 weken oud, uitvoerig beschreven. Het achterste deel van het oog, het hyaloïde systeem inclus, was normaal gevormd en kwam overeen met een oog van een normaal embryo van 19 mm (= 7 weken); het voorste deel echter bleek achter te zijn, en kwam overeen met het voorste deel van een oog van een iets jonger embryo n.l. van 17 mm. (= 6 weken, 5 dagen) — bovendien waren er allerlei afwijkingen; de voorste oogkamer was niet te vinden; de cellen van het epitheel onder de kapsel van het lensblaasje, lieten „distortion and disorientation” zien bij de voorste pool; de primaire vezels waren uitgerekt, maar vulden toch niet de ruimte van het lensblaasje; de lensvezels waren gezwollen, vertoonden vacuolen en lieten zich slecht kleuren; de lenskapsel was moeilijk op te sporen.

In *Leiden* zijn door coll. Pieck reeds enkele ogen nagekeken. Hij heeft tot nu toe niet een beeld gevonden, overeenkomende met het bovenbeschrevene.

- 1) Bij een foetus van $4\frac{1}{2}$ maand na rode hond van de moeder tijdens de 2e maand luidt het histologisch verslag: „belletjesachtige vormsels in de secundaire lensvezels, die waarschijnlijk op cataract duiden. Zeer mooie embryonale lensstructuur (ingezonden door coll. Binkhorst).

- 2) Bij een embryo van 3 maanden na rode hond van de moeder tijdens de 1e maand, luidt het histologisch verslag: „retina geheel los in plooiën, chorioidea hyperaemisch; lijkt dieren-oog, cornea veellagig celrijk epitheel, dun. Iris dun, zeer vaatrijk. Lens ontbreekt (ingezonden door coll. Linthorst.)
- 3) Bij een oog van een meisje dat aangeboren blind was, nadat de moeder in het begin van de 3e zwangerschapsmaand rode hond doormaakte en dat op 5 jarige leeftijd stierf aan encephalitis postvaccinalis, werden vele veranderingen gevonden. Er bestaat echter twijfel of al deze veranderingen veroorzaakt zijn door de rode hond. Het histologische verslag luidt: „ablatio retinae: retina in een knoedeltje achter de totaal cataracteuze lens. Degeneratie van alle organen. Beginnende bot-vorming in de chorioidea. Voorste oogkamer zo goed als opgeheven. Iris tegen de cornea aan. Atrophisch geschrompeld oog. Woekering van het niet-gepigmenteerde deel van het corpus ciliare, waarschijnlijk door prikkeling” (ingezonden door coll. Soeters.)
- Verschillende preparaten zijn nog in bewerking.

Het hart

De meeste onderzoekers nemen aan, dat tussen de 5e en de 8e week van het embryonale leven de snelste groei der septa plaats vindt en de meest complexe draaiing van de hartkamers. (Green en Dogramaci 1947).

Ingalls geeft een overzichts-staatje, o.a. van de hart-ontwikkeling, tussen de 6e en 9e week, in verband met oorzaken van mongoloïde idiotie (1947). Hij geeft aan de volgende stadia voor de diverse weken:

TABEL XIII
(embryologische gegevens betreffende het hart,
ontleend o.a. aan Ingalls, 1947.)

| Stage/embryo | In weeks | Heart-development |
|--------------|----------|---|
| ± 12 m.m. | 6th week | Septum primum has commenced development; primordium of septum secundum apparent. |
| ± 19 m.m. | 7th week | Septum secundum has developed. |
| ± 26 m.m. | 8th week | Subdivisioning of heart and development of valvular apparatus largely completed. |
| ± 30 m.m. | 9th week | Ostium primum has been closed by fusion of septum I with the endocardial cushions of the atrial canal; ostium secundum almost closed. |

(embryologic data about the heart, derived from Ingalls, 1947)

De meeste infecties tijdens het embryonale leven, waarbij het hart is gestoord in zijn ontwikkeling, zijn doorgemaakt tijdens de 2e zwangerschapsmaand; vaak ziet men een combinatie met ooggebrek; soms met oog en oor; minder vaak met oordefect alléén; het heeft ook hierbij geen zin om een gemiddelde zwangerschapsduur uit te gaan rekenen. De feiten zijn geheel in overeenstemming met de theorie, dat bij vroege infectie alle organen mee kunnen doen, en dat bij latere infectie (eind 3e maand, begin 4e maand), het hart gespaard kan zijn.

Patholoog-anatomisch vinden Gregg en Swan bij enige gevallen een wijd open staan van de ductus arteriosus (door ons meestal genoemd open ductus Botalli). Beide onderzoekers vonden één maal een defect in het vliezige deel van het septum interventriculorum. Vaak was het foramen ovale ook open gebleven.

De hart-preparaten, die naar Leiden gezonden werden voor pathol. anatomisch-, respectief embryologisch onderzoek, zijn in bewerking. Dit, zeer veel tijd- en dus geld-vergend onderzoek, wordt mogelijk gemaakt door een fonds van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde.

Het gehoororgaan

De ontwikkelingsstadia van het gehoor-orgaan zijn niet zó nauwkeurig bekend als die van het oog. Alle handboek-schrijvers beroepen zich op het onderzoek van Streeter in 1905.

Een globaal overzicht, ontleend deels aan Human Embryology, by M. Patten, 1946 p. 416, en deels aan Histo-pathology of the Ear and Throat by Andrew A. Eggston and Dorothy Wolff, 1947 p. 63, moge volgen in de onderstaande tabel.

TABEL XIV
(embryologische gegevens betreffende het binnen-oor)

| Stage/embryo | In weeks | Development of the (inner-)ear |
|--------------|--------------|--|
| ± 4 m.m. | 3rd week | Otic placode. |
| " " | 3rd week | Otic pit. |
| 4,6 m.m. | 4th-5th week | Otic vesicle. |
| 7 m.m. | 6th week | Saccus endolymphat. is enlarging; semicircul. canals beginning; cochlea beginning. |
| 11-13 m.m. | 7th-8th week | Semicircul. canals are well-formed. |
| 19-26 m.m. | 10th week | Elongation of the cochlea > 2 and 2½ turn; eighth nerve follows. |
| | 10th week | Cochlea is formed. |
| | 11th week | First differentiation of the organ of Corti. |

(embryologic data about the (inner-)ear)

Nog moeilijker is het een inzicht te krijgen in de volgorde van ontwikkeling van het Corti's orgaan, en dan in de plaatsbepaling hierin van de opeenvolgende octaven.

Wij hebben een zwakke poging gewaagd om te zien of er enig verband te vinden is tussen het moment van infectie t.o.v. de embryonale gehoor-ontwikkeling en het gehoorverlies, genoteerd in de audiogrammen.

Hiervoor konden wij alléén die kinderen gebruiken, waarbij het moment van rubella-infectie vrij nauwkeurig was uit te rekenen en waarvan het opnemen van het audiogram geen onoverkomelijke moeilijkheden had opgeleverd. Buiten beschouwing bleven in verband hiermede, twee groepen van kinderen:

- 1o. zij, die jonger waren dan 7 jaar,
- 2o. zij, waarbij gelijktijdig imbecillitas aanwezig was.

Bij de gevallen S 22 en S 6 kan het moment van infectie op 2 manieren worden uitgerekend; wij kozen toen het, naar ons inzicht van het audiogram, meest waarschijnlijke, doch plaatsten eerlijkheidshalve de andere mogelijkheid erbij.

De groep is gereduceerd tot 22 gevallen, zoveel mogelijk opgesteld in volgorde van duur van embryonale ontwikkeling.

Voorts moeten wij erop wijzen, dat de audiogrammen door 4 verschillende onderzoekers zijn opgenomen, en dus ook met 4 verschillende instrumenten.

Het geschiedde te Amsterdam door coll. Dr. Waterman, physioloog en schoolarts G.G. en G.D.; te Groningen door Dr. Huizing, physicus; in „Effatha” te Voorburg door coll. Lubbers, assistent K.N.O., Leiden; te Rotterdam door coll. v. Dam, destijds assistent K.N.O., Leiden.

Zie Tabel pag. 76

Dit onderzoek laat slechts enkele zeer voorzichtig gestelde bespiegelingen toe:

- 1o. Bij zeer vroege infectie lijkt het orgaan over de volle breedte zwaar getroffen: wij zien dan maar een enkele gehoorrest bij C 2 en C 3.
- 2o. Bij infectie tussen 4 en 8 weken lijkt er een grote incongruentie te bestaan, zowel wat betreft het linker en rechter oor van één patient, als ook wat betreft 2 patienten waarbij de infectie precies op hetzelfde moment plaats vond. Men zou kunnen phantasieren, dat in de periode van ontwikkeling van de cochlea het „effect van infectie” per dag zou kunnen verschillen!
- 3o. Bij infectie na de 8e week lijkt de schade minder uitgebreid en minder intensief te zijn. Toch ziet men éézijdig bij infectie gedurende 10e, 12e en 13e week weer grote gebieden waar de toongewaarwording verdwenen is.

TABEL XV

(vergelijking van 22 audiogrammen van doofstomme „rubella-kinderen”, in verband met het tijdstip van infectie der moeder tijdens de zwangerschap)

| Weeks of embryologic development | RIGHT EAR | | | | | | | LEFT EAR | | | | | | | Case-number |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------|
| | C ₁ | C ₂ | C ₃ | C ₄ | C ₅ | C ₆ | C ₇ | C ₁ | C ₂ | C ₃ | C ₄ | C ₅ | C ₆ | C ₇ | |
| | 128 | 256 | 512 | 1024 | 2048 | 4096 | 8792 | 128 | 256 | 512 | 1024 | 2048 | 4096 | 8192 | |
| 1 | | | ○ | ○ | | | | | | ○ | ○ | ○ | | | S 2 |
| ± 2 | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 21 |
| 2 ³ / ₇ | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 27 |
| 2 ³ / ₇ | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 38 |
| 1-3 | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 29 |
| ± 4 | × | ○ | ○ | ○ | | | | × | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | S 31 |
| 4 of 7 | | ○ | ○ | ○ | | | | × | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | S 22 |
| 5 | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 9 |
| 6 ¹ / ₂ | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 11 |
| 7 ² / ₇ | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 39 |
| 7 ³ / ₇ | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 4 |
| 7 ⁴ / ₇ | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 23 |
| 7 ⁵ / ₇ | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 15 |
| 7-8 | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 32 |
| 8 | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 10 |
| 8 | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 36 |
| 8 ³ / ₇ | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 7 |
| 9 or 4 ¹ / ₂ | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 6 |
| 10 | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 13 |
| 10 | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 37 |
| 11 ⁴ / ₇ | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 20 |
| 13 | | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | S 5 |

□ = 40 → 59 d.B. × = 60 → 79 d.B. ○ = 80 → 99 d.B. ∅ = 100 → d. B.

(comparison of 22 audiograms of deafmute "rubella-children" in relationship to the time of infection of the mother during pregnancy)

Nadat wij deze gegevens aldus gegroepeerd hadden, werden wij attent gemaakt op een uitvoerig audiometrisch onderzoek van 105 (!) rubella-kinderen in Sydney door Murray (1949). Deze onderzoeker vond bij het in tabel brengen van het stadium van infectie, twee pieken, n.l. één bij een zwangerschap van 6 weken, en één bij een duur van 3 maanden. (Hij meent, dat deze twee tijdstippen corresponderen met twee belangrijke momenten in de ontwikkeling van het gehoororgaan, n.l. bij 6 weken het begin van ontwikkeling van de cochlea, en bij 3 maanden de snelle ontwikkeling van het orgaan van Corti; schrijver vergeet o.i., dat er gemiddeld 14 dagen tijdsverschil bestaat tussen stadium van de zwangerschap en stadium van het embryo!)

Van deze twee groepen gaat hij na of er soms enig verband te vinden is tussen de graad van doofheid bij het kind en het tijdstip van infectie; hij vindt als gemiddeld gehoor-verlies bij de eerste groep 72,1 decibels, en bij de laatste groep 72,4 decibels, en voegt er aan toe: "the dispersion is similar". Dus de conclusie van Murray luidt: "the mean of the individual average hearing losses appears independent of the time at which the disease was contracted".

Het feit, dat de beschadiging der beide oren van één kind soms zo verschillend is, terwijl de moeder toch maar één aanval van rode hond doormaakte, acht hij een 2e bewijs er voor dat er geen verband bestaat tussen de ernst der schade en het tijdstip van infectie.

Hoewel wij vol bewondering zijn voor dit uitvoerige, technisch en statistisch keurig uitgevoerde onderzoek, en wij er niet een gelijkwaardig onderzoek voorlopig tegenover kunnen plaatsen, zijn wij nog niet overtuigd van de juistheid van Murray's conclusie. Wij menen, dat hiervoor uitvoeriger doorgedrongen moet worden tot de embryologie van het gehoor-orgaan, en in het bijzonder tot de localisatie der toonhoogten in de cochlea.

Er is in de literatuur slechts één geval beschreven van patholoog-anatomisch onderzoek van een binnenoor (Carruthers 1945). Het kind stierf aan een aangeboren hartgebrek. De moeder maakte rubella door in de 1e maand der zwangerschap.

Bij microscopisch onderzoek bleek in beide oren een totale afwezigheid van enige differentiatie van de primitieve cellen, die het orgaan van Corti hadden moeten vormen. De stria vascularis bevat relatief weinig bloedvaten en is smaller en minder celrijk dan gewoonlijk. De membrana tectoria is wel hier en daar te ontdekken, maar rudimentair en in de meeste coupes omgeven door een laag van „nucleated flat cells". De membraan van Reissner is in het geheel niet te vinden.

In *Leiden* werd een binnen-oor (patholoog-) anatomisch onderzocht door coll. Nauta (destijds te Leiden Prosector, thans te Zürich). Dit binnen-oor was afkomstig van een in utero gestorven

vrucht van ruim 6 maanden; de inzendende collega Sprey gaf de volgende nauwkeurige gegevens: Laatste menstruatie begon 15-1-'47; rubella werd doorgemaakt van 2-3-'47 af. De melanophoren reactie op 19-6-'47 nog positief, op 26-6-'47 negatief; abortus op 9-7-'47.

Histologisch verslag:

Alleen in de scala vestibuli eigenaardige bloedlichaampjesachtige vormsels, waarvan de aard niet duidelijk was, (ook Prof. Nager, kenner op het gebied van de histologie van het gehoororgaan, te Zürich, wist deze vormsels niet te duiden. Hij hield ze voor pathologisch en niet post-mortaal).

In het farmacologisch laboratorium (Prof. de Jongh) werden langs hormonale weg ratten-embryonen in utero gedood en daarin enige tijd gelaten. Bij histologisch onderzoek (door coll. Landsmeer van het anatomisch laboratorium) werden hierbij niet soortgelijke vormsels gevonden — die dan mogelijk postmortaal zouden zijn tot stand gekomen.

Misschien moet men deze vormsels als reactie van het virus op de lichaamscellen opvatten, vooral op de bloedvat-aanleg? In elk geval vindt men hier dezelfde localisatie als bij de klinische bevindingen, een min of meer totale beschadiging van de zintuig-elementen in het slakkenhuis.

Ook enige petrosa zijn nog in bewerking.

De tanden

De ontwikkeling van de tandaanleg is waarschijnlijk tussen de 6e en 9e week van het embryonale leven. Evans (1944 en 1947) stelde een uitvoerig onderzoek in en vond bij 67 „rubella“-kinderen 30 maal aangeboren tandafwijkingen, n.l. late eruptie, caries, hypoplasie van het email. Zijn bevindingen worden door het verslag van het Committee N.S.W. (1945) enigszins tegengesproken; door de Zwitsers (Bamatter o.a. 1949) bevestigd.

In Nederland hebben wij dit onderzoek nog niet ondernomen. Van bevriende tandheelkundige zijde (Schürmann) vernamen wij echter, dat „late eruptie“ niet vastgesteld kan worden zonder de gehele familie te onderzoeken, daar dit vaak familiair voorkomt.

Over caries schreef het genoemde Committee, dat ze bij „rubella“-kinderen eer minder dan meer geconstateerd was dan bij een groep normalen.

Over de ontwikkeling van microcephalie, imbecillitas, gespleten gehemelte enz. is evenmin eigen onderzoek verricht.

Tenslotte moeten wij besluiten met de opmerking, dat er klinisch en patholoog-anatomisch-embryologisch nog héél veel

werk (liefst in groepverband) verzet zal moeten worden, om alle afwijkingen bij de „rubella-kinderen” tot klaarheid en in onderlinge samenhang te brengen.

Naschrift

Dat wij , zoals wij in het vorige hoofdstuk beschreven, in de Instituten van blinden, geen „rubella-kinderen” aantreffen, is uit het bovenstaande wel meer begrijpelijk geworden. Bij vroege infectie wordt er soms schade aangericht uitsluitend aan het oog en cataract is opereerbaar; òf de infectie was zo uitgebreid, dat vaak het hart mede aangedaan was, hetgeen soms de dood tengevolge had. Is de infectie later geweest, dan is meestal het kind „weinig” geschaad, nl. alleen het gehoor-orgaan; deze groep zullen we dus wèl op de doofstommen-instituten ontdekken.

IV. STATISTISCHE BESCHOUWINGEN.

Inleiding

Twee vragen hebben reeds vele onderzoekers zich gesteld sinds de ontdekking van Gregg:

- 1e) Is er werkelijk verband tussen het doorgemaakt-hebben-van-rode-hond-in-de-zwangerschap enerzijds en het aangeboren gebrek bij het kind anderzijds?
- 2e) Indien de vrouw tijdens haar zwangerschap de gevreesde ziekte doormaakt, hoe groot is dan, berekend voor iedere zwangerschapsmaand afzonderlijk, de kans dat haar kind één of meer aangeboren gebreken vertoont?

Algemene opmerkingen

Ad vraag 1.

Het verband is op twee manieren te bewijzen:

- a) indien men aan kan tonen dat, bij overigens gelijk gebleven omstandigheden, die in verband te brengen zijn met het ontstaan van aangeboren afwijkingen (erfelijkheid enerzijds, voeding, vitaminen, hormonen etc. anderzijds) een toename van aangeboren afwijkingen bij herhaling optreedt enkele maanden na een toename van rode hond-gevallen;
- b) indien men kan aantonen dat virusziekte, in casu rode hond, in de zwangerschap van kinderen met aangeboren gebreken véél vaker is voorgekomen dan in de zwangerschap van normale kinderen.

Ad vraag 2.

De kans die de moeder loopt om tengevolge van rode hond in een bepaalde zwangerschapsmaand, een kind met een aangeboren gebrek te krijgen, zou nog niet zuiver berekend kunnen worden, zelfs al hadden wij de beschikking over 1000 gravidæ, die, verspreid over verschillende zwangerschapsmaanden, een gecontroleerde rode hond doormaakten en wier kind dan later grondig nagekeken kon worden, indien wij niet in mindering brachten de doorsnee-kans op een kind met een aangeboren gebrek, die volgens Green en Dogramaci (1947) te schatten is op 1—2 %.

Ad vraag 1.

Overzicht van onderzoek in het buitenland volgens methode 1a.

1. Zoals wij zagen, ging Gregg (1941) uit van het aangeboren gebrek, n.l. de cataract. Hij werd getroffen door een ongewoon

groot aantal aangeboren cataracten van hetzelfde type, vaak begeleid door een hartgebrek, verspreid over het land, en deze 3 factoren deden hem zoeken naar één gemeenschappelijke oorzaak, die dan wel moest liggen vroeg in de zwangerschap, in de periode van de lensontwikkeling. De vroege periode van de meeste dezer zwangerschappen bleek samen te vallen met de periode der grootste intensiteit van de wijd en zijd verspreide ernstige epidemie van „German measles” in 1940. Het is een lumineuze gedachte om hiertussen verband te leggen; bewijzen kon hij verder nog niet, omdat hij niet over meer rode hond-epidemieën beschikte.

2. In Australië kwam Winterbotham in 1946 op het denkbeeld, om na te gaan, gezien het feit dat in de literatuur het aangeboren hartgebrek bij deze „rode hond-kinderen” nog al eens de oorzaak bleek van succumbenten, of de statistiek betreffende de sterftegevallen ten gevolge van aangeboren hartgebrek, een top vertoont na epidemie-jaren van rode hond. Deze statistieken waren van de Australische landen slechts verkrijgbaar van 1940 af. De rode hond werd in deze jaren helaas nog niet aangegeven. De schrijver heeft echter voor ieder land wel aanknopingspunten betreffende de laatste epidemiejaren kunnen vinden. — Uit het verslag van het New South Wales Committee (1945) b.v. is op te maken, dat het voorkomen van rode hond-epidemieën te concluderen is uit het aantal ziektegevallen onder de schooljeugd. — Een vrij duidelijk parallel-gaan in alle Austr. landen tussen een „top in de rubella” en een „top in sterftegevallen wegens aangeboren hartgebrek”, gaat o.i. in de richting van een bewijs. De schrijver zelf is hiermee nog niet tevreden en spoort aan tot uitgebreider onderzoekingen. (zie Patrick).

3) In Engeland oppert Parsons een soortgelijke gedachte in zijn overzicht in het Brit. Med. Bulletin (Vol. 4. No. 3 van 1946), dat geheel gewijd is aan „Congenital Factors in Disease”. Hij vraagt zich af of niet uit de statistiek de gevolgen van de rubella-epidemie in Engeland en Wales gedurende 1940 af te lezen is. Helaas is er geen statistiek betreffende aangeboren afwijkingen, waarmee de kinderen in leven blijven; wel van aangeboren afwijkingen, opgegeven als doodsoorzaak. Hij constateert dat er in 1941 geen toename was van de vroege sterfte, noch van die der oudere baby's. Het onderzoek van Winterbotham zich beperkende tot één oorzaak van sterfte door aangeboren gebrek lijkt ons een zuiverder beeld te geven.

4) Clayton-Jones heeft, zonder dit doel voorop te stellen, ook een belangrijke bijdrage geleverd in statistische zin: zij hield evenals wij een uitvoerige enquête onder de moeders van doofstomme leerlingen en maakte curven van de geboortejaren en maanden; zowel in haar als in Miss Martin's materiaal lag de top in Sept.—Oct. 1940. Vervolgens maakte ze een curve van het

aantal aangegeven rode hond-gevallen in Manchester (de enige Engelse plaats waar aangifte plaats vond) verdeeld in jaar en maand: hier bleken de toppen te liggen tussen Maart—Juni in 1940, en tussen Mei—Juli in 1941. De eerste top correspondeert zéér duidelijk met het grote aantal doofstomme kinderen, in de herfst van 1940 geboren. (Men kan aannemen dat een infectie met rode hond die alléén doofstomheid ten gevolge heeft, plaats gevonden zal hebben tussen de 2e en 4e zwangerschapsmaand). De 2e top van rode hond-gevallen in 1941 zou een 2e top in geboortejaren van doofstommen doen verwachten, n.l. in de winter van 1941—1942. Dat deze niet te vinden is, verklaart Clayton-Jones op zéér aannemelijke wijze uit de beide curven, die de leeftijden geslacht-spreiding der rode hond gevallen in 1940 en 1941 weergeven: in 1940 naast een top onder de 5—9-jarigen, een bijna even hoge top onder de vrouwen van 15—24; in 1941 in het geheel geen top onder de vrouwen van 15—24, en een veel lager gelegen lijn onder de vrouwen van 24—35.

Eigen onderzoek in Nederland volgens methode 1a.

Toen wij in Mei 1946 een aanvang maakten met onze mondelinge enquête in het Doofstommen-Instituut te Rotterdam, werden wij — zoals wij reeds beschreven in Hoofdstuk A II — getroffen, niet door het grôte aantal moeders die aangaven rode hond doorgemaakt te hebben (het waren er slechts 5), maar wel door het feit, dat door 4 werd aangegeven, dat de ziekte plaats vond in winter—voorjaar 1941.

Het denkkeeld om te gaan zoeken of er een correlatie te vinden is tussen een rode hond-epidemie enerzijds en een toename van een aangeboren gebrek anderzijds, deed de Deense oogarts Ehlers (inmiddels benoemd tot Professor aan het Rigshospital te Kopenhagen) ons aan de hand; zijn scherpe critiek was voor ons een nuttige aansporing.

Helaas ontbreken ons objectieve statistische gegevens omtrent het voorkomen van rode hond in ons land, daar rode hond hier niet wordt aangegeven.

Verskillende argumenten zijn er echter te vinden, die alle er voor pleiten dat er in het voorjaar van 1941 wel degelijk een flinke rode hond-epidemie in ons land geweest is.

1e) In de Nederlandse literatuur, waarin gedurende jaren achter elkaar over de rode hond geheel gezwezen wordt, troffen wij bij Falger (1943) de volgende zinsnede aan: „In het voorjaar 1941 was er in de Zaanstreek een epidemie van rubeolae”. Dit werd geschreven lang, voordat de Australische ontdekking tot Nederland had kunnen doordringen (oorlog!) — dus geheel onafhankelijk van onze probleemstelling.

2e) Verschillende moeders vertelden spontaan, dat er in het voorjaar van 1941 meer gevallen van rode hond in haar omgeving

geweest waren, ja, dat er een epidemie in hun dorp of stad heerste. Dit werd o.a. meegedeeld over Overschie, later bevestigd door coll. de Graaf; over Apeldoorn, later bevestigd door coll. Stal, en over Waalwijk, later bevestigd door coll. Kolster.

- 3e) In Denemarken wordt rode hond wel opgegeven, en hoewel de leidster van het Sundhedsstyrelsens, afdeling Medicinal Statistiek, Miss Lindhardt, ons er nadrukkelijk op wees, dat de cijfers slechts een relatieve waarde hadden (er wordt in Denemarken blijkbaar even slecht aangegeven als hier), geeft de volgende tabel toch duidelijk weer, dat er in 1941 een uitgebreide rode hond-epidemie geweest moet zijn:

TABEL XVI
(Rubella-aangifte in Denemarken.)

| Year | Number | Per 10,000 inhabitants | Dead |
|------|--------|------------------------|------|
| 1938 | 2.929 | 7.8 | |
| 1939 | 2.008 | 5.3 | |
| 1940 | 7.862 | 20.5 | |
| 1941 | 27.125 | 70.2 | 1 |
| 1942 | 6.703 | 17.2 | |
| 1943 | 4.362 | 11.0 | |

(Rubella in Denmark; data derived from „Ministry of Health”)

Indien we mogen aannemen, dat in onze denkbeeldige Nederlandse rode hond-curve een top ligt in voorjaar 1941, dan moet, wil er significant verband bestaan, deze ook hier tot uiting komen in een evenwijdige top in het aantal doofstommen, geboren in 1941—1942. De toename van het aantal aangiften van kinderen, geboren in deze jaren nu was aan één hoofd, n.l. de Heer Timmer, directeur van het Doofstommen Instituut te Voorburg („Effatha”) reeds opgevallen, geheel onafhankelijk van ons onderzoek. Wij ontlenen graag de volgende cijfers aan zijn statistiek, gepubliceerd in het Tijdschrift voor Doofstommen-Onderwijs in Mei 1948. Schrijver gaat na het aantal *werkelijke* doofstommen van de 5 Instituten en berekent in verband met geboortegetal en sterftepercentagè in de eerste kinderjaren het aantal werkelijke doofstommen per 100.000 inwoners voor de jaren 1934 tot en met 1942.

De relatieve frequentie schommelt tusschen 23% en 36%, terwijl het voor 1941 bedraagt 60%. Dit jaar blijkt wel uitzonderlijk hoog te liggen.

TABEL XVII
(ontleend aan C. Timmer —
Tijdschrift voor Doofstommen-Onderwijs Mei 1948.)

| Year | Number of births | Global result after deduction of deaths | Total Number of pupils of the 5 Inst. for D. and D. | Per 100,000 (approx.) | Number of Deafmutes only | Per 100,000 (approx.) |
|------|------------------|---|---|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
| 1942 | 189975 | 186000 | 77 | 41 0/0000 | 65 | 35 0/0000 |
| 1941 | 181959 | 178000 | 134 | 75 0/0000 | 107 | 60 0/0000 |
| 1940 | 184846 | 181000 | 68 | 37 0/0000 | 55 | 30 0/0000 |
| 1939 | 180917 | 177000 | 73 | 41 0/0000 | 56 | 32 0/0000 |
| 1938 | 178422 | 175000 | 64 | 36 0/0000 | 48 | 27 0/0000 |
| 1937 | 170220 | 167000 | 56 | 33 0/0000 | 39 | 23 0/0000 |
| 1936 | 171675 | 168000 | 68 | 40 0/0000 | 52 | 31 0/0000 |
| 1935 | 170425 | 167000 | 51 | 30 0/0000 | 41 | 25 0/0000 |
| 1934 | 172214 | 169000 | 71 | 42 0/0000 | 61 | 36 0/0000 |

(from C. Timmer — Dutch journal for the teacher of the Deaf, May 1948).

In onze opmerking ad vraag 1a hebben wij voorop gesteld, dat eventueel verband tusschen rode hond-in-de-zwangerschap en het optreden van aangeboren gebreken, uit evenwijdige toppen alleen te bewijzen valt indien de overige omstandigheden gelijk zijn gebleven. Nu wij zo'n buitengewoon hoog aantal doofstommen vinden, geboren in het eerste jaar van de oorlog, gaan onze gedachten onwillekeurig uit naar oorlogsomstandigheden, psychische spanningen, voedingstekorten bij de moeder enz. in 1940.

Ook de Heer Timmer dacht aanvankelijk aan een nog niet nader door hem omschreven oorlogs-invloed.

Hij ging nu de verdeling na over de maanden in 1940, 1941 en 1942.

De maanden Augustus 1941 tot en met Februari 1942 vertonen een duidelijke stijging, die, in aanmerking genomen het lagere aantal geboorten in deze maanden, nog meer in het oog valt in de berekening van het percentage doofstommen per 100.000 inwoners per geboortemaand. Zie nevenstaande Tabel.

TABEL XVIII
(ontleend aan C. Timmer —
Tijdschrift voor Doofstommen-Onderwijs Mei 1948.)

| 1941 | Births | Global result after deduction of deaths | Deafmutes only | Per 100.000 |
|-------------|--------|---|-------------------|--------------|
| Jan. | 14859 | 14500 | 3 | = 21 0/0000 |
| Febr. | 12913 | 12600 | 6 | = 48 0/0000 |
| March | 16681 | 16350 | 6 | = 37 0/0000 |
| April | 16239 | 15900 | 6 | = 38 0/0000 |
| May | 17118 | 16750 | 8 | = 48 0/0000 |
| June | 16095 | 15750 | 4 | = 25 0/0000 |
| July | 16252 | 15900 | 5 | = 31 0/0000 |
| Aug. | 15733 | 15400 | 10 | = 65 0/0000 |
| Sept. | 15306 | 15000 | 15 | = 100 0/0000 |
| Oct. | 14225 | 13900 | 10 | = 72 0/0000 |
| Nov. | 12970 | 12700 | 20 | = 157 0/0000 |
| Dec. | 13529 | 13250 | 14 | = 106 0/0000 |
| 1942 | | | | |
| Jan. | 15226 | 14900 | 14 | = 94 0/0000 |
| Febr. | 14486 | 14200 | 10 | = 70 0/0000 |
| March | 17273 | 16900 | 2 | = 12 0/0000 |
| April | 16035 | 15700 | 5 | = 32 0/0000 |
| May | 16029 | 15700 | 1 | = 6 0/0000 |
| June | 15610 | 15300 | 9 | = 52 0/0000 |
| July | 15974 | 15600 | 5 | = 32 0/0000 |
| Aug. | 16855 | 16500 | 3 | = 18 0/0000 |
| Sept. | 16416 | 16100 | 6 | = 37 0/0000 |
| Oct. | 15950 | 15600 | 4 | = 26 0/0000 |
| Nov. | 14842 | 14500 | 2 | = 14 0/0000 |
| Dec. | 15149 | 14800 | 4 | = 27 0/0000 |

(from C. Timmer — Dutch journal for the teacher of the Deaf, May 1948.)

Om deze stijging in verband te brengen uitsluitend met oorlogshandelingen enz. lijkt ons zeer geforceerd. Wij sluiten ons geheel bij de mening van de Heer Timmer aan, dat men dan — in aanmerking genomen de allergrootste spanningen in Mei 1940 enerzijds, en de nog goede voedselpositie in 1940 en 1941 anderzijds, hoogstens een top in geboortemaanden van doofstommen

had mogen verwachten, corresponderend met Mei 1940, dus in de winter—voorjaar van 1941.

Het aantal doofstommen begint echter pas een top te vertonen in Augustus 1941; de corresponderende top van oorzakelijke momenten moet dus liggen in winter—voorjaar 1941 — en toen woedde er, zoals wij tevoren juist aantoonde, een rode hond-epidemie op verschillende plaatsen in ons land! Dus naast Gregg, Winterbotham en Clayton-Jones, zagen wij ook hier in Nederland het corresponderen van de twee toppen.

Bovendien kunnen wij in de tabel van onze positieve gevallen, aan het einde van Hoofdstuk A II, aflezen, dat zeer veel van de overige „rode hond-kinderen”, ons door kinderarts of oogarts opgegeven, geboren zijn in 1946 en 1947, terwijl er aanwijzingen zijn, ook in de literatuur, dat er èn in het voorjaar van 1946, èn in de winter en het vroege voorjaar van 1947 hier en daar weer rode hond-epidemieën in ons land voorkwamen (Dagnelie 1947, Musaph 1947, van Gilse 1946).

Dat de top der doofstomheid zich over 7 maanden uitstrekt, en een epidemie van rode hond op één plaats gewoonlijk slechts over enkele maanden, is heel begrijpelijk, indien men twee feiten in rekening brengt:

- 1.) de rode hond-epidemie heerste niet overal in ons land gedurende dezelfde maand. Uit de zwangerschapsanamnese van onze positieve rode hond-gevallen, waarvan de moeders rode hond doormaakten in 1941, is zelfs min of meer een patroon af te lezen:

| | |
|---|--------------|
| in Overschie in Januari en Februari, | (2 gevallen) |
| in Wassenaar en den Haag in April en Mei, | (3 gevallen) |
| in Apeldoorn in Mei en Juni. | (2 gevallen) |

- 2.) Zoals wij in A III trachtten aan te duiden, hoort misschien wel enigszins een bepaald gehoorverlies bij een infectie-gedurende-een-bepaalde-zwangerschapsmaand, doch dit uit zich dan alleen in verschillend audiogram, m.a.w. alle graden van doofstomheid na infectie in verschillende zwangerschapsmaanden zijn op het instituut bijeen. Zelfs indien de infectie in dezelfde maand van het jaar is doorgemaakt, kan de geboortemaand van het doofstomme kind aanmerkelijk verschillen.

Echter, bij berekening van het aantal der doofstommen, blijkt de toename in 1941 groter dan overeenkomt met het aantal doofstommen, dat op de oorzaak „rode hond” terug te brengen is. Wij menen, dat dit verschil waarschijnlijk te wijten is aan het feit, dat niet alle vijf Instituten in hun geheel mondeling geënuquêteerd zijn, doch wij hopen alsnog de lacunes van ons onderzoek, speciaal in St. Michiels Gestel, later aan te vullen.

Overzicht van het onderzoek in het buitenland volgens methode 1b.

- 1) Conte, Mc Cammon en Christie (1945): zij enquêterden 120 moeders van kinderen, die wegens een aangeboren gebrek opgenomen waren geweest in een ziekenhuis: 5 bleken rode hond doorgemaakt te hebben. Als contrôle namen zij niet een groep gezonde kinderen, maar zij berekenden, hoe groot het percentage is van rode hond-gevallen onder vrouwen van de „kinderen-barende leeftijdsgroep” — dit blijkt 0,08 te zijn en zij nemen aan, dat 80% niet wordt aangegeven. Het werkelijke percentage zou dus ongeveer 0.4 zijn. Het percentage van rode hond-gevallen onder moeders van kinderen met aangeboren gebreken is dus 10 maal zo hoog als dat onder een groep willekeurige leeftijdsgenoten. Dit pleit misschien enigszins voor een oorzakelijk verband. Het stellen van de aangiftefout op 80% is echter willekeurig te noemen. *)
- 2) Een soortgelijk onderzoek deden Green en Dogramaci (1947). Zij gingen de ziekenhuisverslagen na van 434 kinderen, die opgenomen waren geweest wegens aangeboren hartgebrek, en vonden bij slechts 4 „rubella” in de anamnese en bij 1 „blootgesteld geweest aan” (Bij 3 van de 5 tevens cataract aanwezig). Dat Conte 4 bij 120 vond, en deze auteurs 4 bij 434, is te verklaren uit het feit dat Conte naast de gegevens, vergaard uit de ziekenhuisverslagen, nog een enquête instelde bij de moeders.
- 3) Enige overeenkomst hiermede vertoont het 2e deel van het onderzoek van Grönvall en Selander (1947): meer dan 30.000 zwangeren, die in een ziekenhuis waren opgenomen, werden uitvoerig ondervraagd naar het doorgemaakt hebben van virus-ziekten (echter roodvonk treffen wij ook aan in de tabel); 0,47 % bleek een ziekte te hebben doorgemaakt. Vervolgens werd nagegaan bij 354 moeders van kinderen met aangeboren gebreken, hoe vaak in de zwangerschap een virusziekte was opgetreden. Dit bleek bij 17 = ± 5 % het geval te zijn; m.a.w. ook uit dit onderzoek blijkt dat bij moeders van kinderen met aangeboren gebreken 10 maal meer virusziekten zijn voorgekomen, dan bij een grote groep willekeurigen.

Eigen onderzoek in Nederland volgens methode 1b.

Bij onze enquête in de 5 Instituten voor Doofstommen werd ons nauwkeurig bekend het aantal leerlingen, geboren in 1939,

*) Misschien ten overvloede, mogen wij er hier op wijzen dat het onderzoek van Conte c.s. en soortgelijke uitsluitend verricht zijn ten einde het verband te bewijzen en dat het foutief zou zijn hier een kansberekening uit te halen, zoals onze landgenoot Auw Yang Sien (1949) onlangs deed.

1940, 1941 en 1942 (deze getallen verschillen iets van de door de Heer Timmer opgegevene, daar ons onderzoek zich uitstreckte over 3 jaar, en er dus enige wijziging van de schoolbevolking inmiddels optrad). Een zeker aantal van de moeders van deze kinderen maakte rubella door.

Als contrôlegroep namen wij leerlingen van de gewone lagere school, en gingen bij de moeders van hen door middel van een mondelinge enquête zorgvuldig na, hoeveel moeders van deze gezonden rode hond doormaakten. De gegevens zijn in de volgende tabel samengebracht:

TABEL XIX
(statistische vergelijking van het voorkomen van rode hond in de zwangerschap van moeders van doofstomme kinderen en van gezonde kinderen)

| Year of birth | Child deaf-mute a.s.o. | | Childrens healthy | | Level of significance by exact treatment of 2×2 distribution |
|---------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|---|
| | mothers questioned | mothers with rubella in pregnancy | mothers questioned | mothers with rubella in pregnancy | |
| 1939 | 70 | 0 | 42 | 0 | $\frac{66! \cdot 440!}{62! \cdot 444!} \cdot \frac{3393}{16} (1+24+\frac{3393}{16}) = 0.1069$ |
| 1940 | 66 | 2 | 378 | 2 | $\frac{125! \cdot 510!}{538! \cdot 107!} = 2.023 \times 10^{-12}$ |
| 1941 | 125 | 18 | 403 | 0 | $\frac{87! \cdot 100!}{81! \cdot 106!} = 0.2960$ |
| 1942 | 87 | 6 | 19 | 0 | |

(Number of cases of rubella during pregnancy of mothers of deafmutes, compared with those during pregnancy of mothers of healthy-born children)

Het is wel duidelijk dat het verband tussen rubella en doofstomheid, dat spreekt uit de cijfers voor het jaar 1941, onmogelijk toevallig kan zijn, gezien de astronomisch kleine overschrijdingskans van 2.023×10^{-12} . De betekenis van deze kans is de volgende: Laat men in de cijfers van 1941 het aantal ondervraagde moeders van doofstomme kinderen (125) en het aantal ondervraagde moeders van gezonde kinderen (403) en het totale aantal rubella-gevallen (18) constant blijven, dan zijn er nog 19 mogelijkheden, waarop die 18 rubellagevallen over de doofstommen en gezonden verdeeld kunnen zijn: 18 doofstom, 0 gezond; 17 doofstom, 1 gezond; enz. tot 0 doofstom, 18 gezond. Van deze mogelijkheden pleit de eerste het meeste en de laatste het minste voor een ongunstige invloed van rubella, waarvan het bestaan reeds voordat deze cijfers verzameld werden, vermoed werd.

Van ieder der 19 mogelijkheden, kan precies de kans berekend worden, als men de z.g. „nulhypothese” aanneemt, dat er generlei

verband tussen rubella en doofstomheid bestaat. De overschrijdingskans is nu de aldus berekende kans op de combinatie die inderdaad werd aangetroffen, plus de kansen op alle combinaties, die nog sterker voor het vermoede verband pleiten dan de aangetroffene. Aangezien de in het jaar 1941 aangetroffen combinatie voor alle mogelijke combinaties het sterkste pleit voor het vermoede verband, is de overschrijdingskans daar gelijk aan de kans van de aangetroffen combinatie.

Dit is ook voor 1942 het geval. Daarentegen is de overschrijdingskans voor 1940 gelijk aan de som van de kansen van 3 mogelijkheden.

In 1939 is er in totaal één combinatie mogelijk, zodat hier het berekenen van een overschrijdingskans zinloos is. Voor de statistische theorie en de berekeningswijze zij verwezen naar

R. A. Fisher: „Statistical methods for research workers”.
1948, 10e editie: 96 en 97.

Hiermee is dus het verband op veel exacter wijze onomstotelijk bewezen.

Ad vraag 2:

Overzicht van onderzoek in het buitenland.

Vele onderzoekers menen dat de kans die de moeder loopt om na rode hond in de zwangerschap, een kind met een aangeboren gebrek te krijgen, alleen in de toekomst met enige nauwkeurigheid berekend zal kunnen worden. Het is hiervoor dringend gewenst dat de praenatale zorg eerder begint dan pas op de 3e maand — zie de Lancet van 10 Mei 1947 — en dat bij deze eerste controle nog nauwkeurig teruggevraagd wordt naar eventuele infectieziekten, koorts, onwel zijn etc. — persoonlijke mededeling in de rubella-werkgroep van de Groot, eveneens uitgesproken in de Lancet van 10 Mei 1947 — over een periode minstens tot aan de conceptie, beter nog terug tot enige weken vóór deze —. Ook is het nodig — aldus de Lancet en vele onderzoekers o.a. Swan, Parsons, Ober etc. wezen hierop allang — dat alle infectieziekten gedurende de zwangerschap zullen worden opgegeven opdat de ziekte geverifieerd wordt en dat deze zwangerschappen gevolgd worden. Tevens zal dan met evenveel zorg een groot aantal zwangerschappen gevolgd moeten worden waarin geen infectieziekten optreden, om over een blanco vergelijkingsmateriaal te kunnen beschikken.

Retrospectief zijn er toch enige pogingen gedaan om deze kans te berekenen. De eerste getallen zijn genoemd door Swan (1943), en deze sprak van een kans van 100 % na infectie binnen de eerste 2 zwangerschapsmaanden en van een kans van 50 % na infectie in de 3e zwangerschapsmaand.

Zoals wij te voren al beschreven kreeg Swan over de jaren

✓66r zijn rondzendbrief van Oct. 1942 natuurlijk vrijwel uitsluitend positieve gevallen op. In een later artikel doet hij melding van 2 negatieve gevallen en noemt dan de kans van 92 % voor de eerste 2 maanden.

Bij nauwkeurige doorlezing van Swan's artikelen is het ons niet gelukt een klemmend bewijs te vinden voor deze berekeningen.

Alleen in een gebied waar rode hond aangegeven wordt als een der besmettelijke ziekten, heeft de onderzoeker de kans dit vraagstuk ook retrospectief van de theoretisch enige juiste wijze te benaderen. Wij moeten er hier echter op wijzen, dat in aangiften zonder nadere contrôle, bloedonderzoek enz., grote fouten kunnen schuilen, vooral in tijden buiten een epidemie. Gedurende een epidemie immers wordt het herkennen der ziekte veel gemakkelijker, en zijn de aangiften dus ook betrouwbaarder (zie in D IV Rotterdams onderzoek van aangiften tijdens en buiten een epidemie).

Achtereenvolgens deden Fox en Bortin (1946), Aycock en Ingalls (1946) en Ober, Horton en Feemster (1947) dit retrospectieve onderzoek op dezelfde wijze en.... — het zij tot hun eer gezegd.... — zij gingen allen uit van een epidemieperiode.

Geen van allen heeft echter van te voren opgesteld, wat men „negatief” en wat men „positief” zou rekenen. Later zullen wij zien wat hiervan de consequenties zijn.

Wijze van onderzoek:

Fox en Bortin gingen de rode hond aangiften na in de stad Milwaukee in 1942, 1943 en 1944, totaal 22.226. Hiervan waren 581 met Mrs. aangeduid, waarvan 152 waren na te gaan, van wie 11 zwanger bleken te zijn geweest tijdens de ziekte. Op grond van het feit dat slechts van 1 moeder het kind dood met een hydrocephalus ter wereld kwam, terwijl van 9 moeders het kind normaal was, en van 1 de baby blauw zag en een hydrocephalus vertoonde, welke verschijnselen later verdwenen waren, berekenen de schrijvers een percentage van 9,09 tegenover de 100 van Swan.

Afgezien van het feit dat hier van niets anders sprake kan zijn dan van een grove kansschatting waarbij het haast belachelijk is om tot in decimalen te gaan rekenen, is het naast elkaar stellen van hun getal 9 en Swan's getal 100 misleidend. Het is dan ook onjuist om dit over te nemen zoals overall in de literatuur geschiedde, ook onlangs in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde door Auw Yang Sien (1949). Immers, Fox en Bortin gaan uit van zwangeren, die in de een of andere maand der graviditeit rode hond doormaakten, en Swan berekende de kans van 100 zeer nadrukkelijk voor de eerste twee maanden! Slechts bij 5 gevallen van Fox en Bortin werd de ziekte waarschijnlijk binnen de eerste twee zwangerschapsmaanden doorgemaakt (waarvan één geval nog dubieus). Van de 5 moeders kreeg één de hydrocephalus-baby die dood ter wereld kwam. Wil men dus uit dit kleine materiaal een kans schatten, dan zou men minstens

op 20 % (uitgaande van 5) of 25 % (uitgaande van 4) kans op een kind met een aangeboren gebrek gedurende de eerste 2 zwangerschapsmaanden komen!

Van deze 5 gevallen is in de tabel bij een 2e kind nog een opmerking gemaakt: het kind zag blauw en had hydrocephalus, doch bleek bij na-onderzoek geheel gezond.

Fox en Fortin tellen dit geval niet mee. Aycock en Ingalls, plus royaliste que le roi, tellen ditzelfde geval als positief, zodat volgens hen uit het materiaal van Fox en Bortin dan plotseling een grove kansschatting van 40 % voor de eerste 2 maanden te voorschijn komt!

Dit meetellen als positief van zo'n dubieus geval legt echter zulke zware verplichtingen op bij de beoordeling van eventueel contrôlemateriaal, dat het ons verstandiger lijkt de beoordeling van Fox en Bortin maar over te nemen. Men ziet hieruit hoe nodig het is van te voren hierover duidelijke afspraken te maken. Indien wij dit artikel verder onder de loupe nemen, zijn er ons inziens nog meer punten in aan te wijzen die ons doen twifelen aan de betrouwbaarheid:

- 1e) indien wij de zwangerschapsduur berekenen uit de data die de auteurs zelf aangeven (datum van ziekte, en datum van geboorteberekening) dan is de zwangerschap bij de nummers 3, 5, 6 en 11 langer dan de hier aangegevene; bovendien is het dubieus of No. 12 wel gerekend mag worden bij de 2e zwangerschapsmaand. Het feit alleen dat het rekenen van één geval al of niet tot de groep „eerste 2 maanden”, zo'n gewicht in de schaal legt (kans op kind met aangeboren afwijking stijgt dan van 20 tot 25 %) bewijst nogmaals dat men natuurlijk geen kansen mag berekenen uit zulke kleine getallen.
- 2e) De schrijvers geven zelf de belangrijkste ziekte-symptomen er in een tabel bij. Juist 3 van de 5 (waaronder ook het enige positieve geval) uit de groep van „eerste 2 maanden”, vertoonden geen post-auriculaire klieren, bij 2 van de 5 was de uitslag beperkt tot gezicht en nek. Het is ons bekend dat dit laatste voorkomt bij rode hond, doch om dan de diagnose rode hond vrij zeker te kunnen aannemen, zoekt men graag houvast in het symptoom post-auriculaire klieren, die bij één ook ontbraken — (Fox zelf, tezamen met Clark beschreef een epidemie van erythema infectiosum in Milwaukee in de zomer van 1944; kunnen er onder de aangegeven rode hondgevallen in 1943 misschien ook gevallen van erythema infectiosum schuil zijn gegaan?).

Aycock en Ingalls gaan 1300 gevallen van rode hond na, aangegeven in 2 steden van Massachusetts. Zij vonden bij de patiënten 4 gravidae, 2 waren in de 2e maand, waarvan er 1 een kind kreeg dat geestelijk achter was; 1 was in de 4e en 1 in de 9e maand.

Opgeteld bij de voorafgaande gevallen van Fox en Bortin, berekenen Aycock en Ingalls een kans van 27 %, indien de ziekte

doorgemaakt wordt in het eerste trimester. Het is iets juist o.i. om de berekening uit te voeren voor de eerste 2 maanden en het 2e geval van Fox en Bortin negatief te rekenen; de kans wordt dan als $2:7 = \pm 28\%$.

Nogmaals: heeft het zin om percentage-berekeningen te houden aan de hand van zulke kleine getallen, dat de interpretatie van 1 geval (zie 2e geval van Fox en Bortin) zwaar gewicht in de schaal kan leggen?

Ober, Horton en Feemster (1947) voeren hetzelfde onderzoek uit onder de aangegeven rode hond-gevallen van het jaar 1943 in de staat Massachusetts en vullen hun onderzoek aan door rondzendbrieven aan 80 specialisten, 6000 huisartsen en verschillende instituten van zorg voor „defecte” kinderen. Tenslotte vinden zij uit de enquête 49 vrouwen, die zwanger waren tijdens het doormaken van een rode hond, en 5 werden ontdekt langs andere wegen.

Van de 54 kregen 37 een gezond kind (waarvan 26 rode hond na de 3e mnd!); 8 een kind met een afw. (waarvan 3 rode hond na de 3e mnd!); 9 abortus of doodgeboorte (waarvan 3 rode hond na de 3e mnd!).

In de volgende tabel vindt men de verdeling naar zwangerschapsmaanden:

TABEL XX
(ontleend aan Ober, Horton en Feemster 1947.)

| Month of Pregnancy | Normal | Defective | Abortion/ Still-birth | Total | Lost or Defect |
|--------------------|--------|-----------|--------------------------|-------|----------------|
| 1 | 1 | 2 | 2 | 4 | (80 %) |
| 2 | 4 | 2 | 2 | 4 | (50 %) |
| 3 | 6 | 1 | 2 | 3 | (33,3 %) |
| 4 | 3 | 1 | 1 | 2 | (40 %) |
| 5 | 9 | 0 | 0 | 0 | |
| 6 | 5 | 1 | 0 | 1 | |
| 7 | 6 | 0 | 1 | 1 | |
| 8 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 9 | 2 | 0 | 0 | 0 | |
| unknown | 1 | 1 | 0 | 1 | |
| | 37 | 8 | 9 | 17 | 31,6 % |

(from Ober, Horton and Feemster 1947)

De schrijvers achten hun getallen zelf nog te klein om er conclusies uit te kunnen trekken ¹⁾. Ook zij rangschikken de gegevens van de beide voorgaande en hun eigen onderzoekingen in één tabel:

¹⁾ Terecht merken Bradford Hill en Galloway op dat minder dan de helft van alle aangeschreven vrouwen antwoordden. Zou deze factor de betrouwbaarheid der cijfers ongunstig hebben kunnen beïnvloeden?

TABEL XXI

(ontleend aan Ober, Horton en Feemster 1947.)

| Trimester of Pregnancy | No. of Cases | Defect Infants | | Abortion and Still-birth | | Total Lost and Defect | |
|------------------------|--------------|----------------|------|--------------------------|------|-----------------------|------|
| | | No. | % | No. | % | No. | % |
| first | 40 | 13 | 32,5 | 7 | 17,5 | 20 | 50,0 |
| second | 22 | 2 | 9,1 | 1 | 4,6 | 3 | 13,6 |
| third | 14 | 0 | | 2 | 14,3 | 2 | 14,3 |
| unknown | 2 | 1 | | 0 | | 1 | 50,0 |
| Total | 78 | 16 | 20,5 | 10 | 12,8 | 26 | 33,3 |

(from Ober, Horton and Feemster 1947)

Vergelijken wij de gegevens van deze 3 onderzoekers betreffende de eerste 2 maanden, dan vinden we bij

| | |
|-------------------|----------------------|
| Fox en Bortin | 1 van de 5 = 20 % |
| Aycock en Ingalls | 1 van de 2 = 50 % |
| Ober c.s. | 8 van de 10 = 61,5 % |
| Totaal | 10 van de 20 = 50 % |

In 1948 is in Engeland door Prof. Bradford Hill en Galloway een soortgelijk onderzoek ingesteld. (Gepubliceerd in 1949)

Daar rode hond in Engeland — behalve in Manchester — niet wordt aangegeven, namen zij hun toevlucht tot gegevens die zij opvroegen van enige grote maatschappijen, die de verzekeringswetten uitvoerden vóór 5 Juli 1948. Immers, iedere getrouwde vrouw, die werkt en onder de Ziektewet valt, moet bij verzuim — net als iedere andere verzekerde — een certificaat inleveren waarop precies vermeld staan de data van haar ziekte en de diagnose van de huisarts; wordt deze zelfde vrouw zwanger, of is ze dit misschien al, dan komt ze later in aanmerking voor extra uitkering wegens bevalling, hetgeen ook genoteerd wordt met datum van bevalling er bij. Administratief is het nu een kleine moeite om na te gaan wie van de vrouwen, die verzuimd hebben wegens rubella, binnen 1 jaar na dit verzuim, bevallen zijn. Met opzet kozen de schrijvers deze tijdruimte van 1 jaar, deels ter vergemakkelijking van de opzet, deels om ook het resultaat van ziekte, vlak vóór de conceptie doorgemaakt, na te kunnen gaan. Zij vroegen de gegevens op betreffende rubella, en ook betreffende measles. Na 2 jaar hadden ze 22 aangiften ontvangen. Hierbij waren 10 gevallen van rode hond, als volgt over de maanden verdeeld:

TABEL XXII
(ontleend aan Bradford Hill en Galloway, 1949.)

| Rubella during pregnancy | Month of pregnancy | Result in the child |
|--------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 1 × | 1 month before conception | no abnormalities |
| 1 × | to the end of the first month | congenital heart defect |
| 1 × | ? medio second month | child † at 5 weeks; „pneumonia” |
| 3 × | third month | no abnormalities! |
| 2 × | fourth month | no abnormalities |
| 1 × | sixth month | child † at 7 days; „pneumonia” |
| 1 × | eighth month | no abnormalities |

(data from national health insurance records, collected by Bradford Hill and Galloway, 1949)

(Voorts waren bij de aangifte 6 gevallen van mazelen, waarna baby normaal, en 6 bijzondere gevallen van andere ziekte en niet gecontroleerde mazelen).

Evenals de schrijvers zelf, zijn wij van oordeel dat uit deze kleine getallen natuurlijk geen enkele conclusie te trekken valt. Dit onderzoek is echter van waarde als aansporing om op grote schaal op deze manier te werk te gaan. Het zwakke punt blijft o.i. de diagnose; de auteurs achten het verspilling van energie om ieder rode hond-geval reeds tijdens de ziekte te gaan bezoeken om de diagnose te controleren, aangezien er dan vele niet-zwangere vrouwen bezocht zouden worden op deze wijze. Dit lijkt ons geen bezwaar mits aan deze bezoeken bij niet-zwangeren meteen gekoppeld zou worden de wegbereiding van het inzamelen van reconvalescentenserum van deze niet-zwangeren. Zie Hoofdstuk Prophylaxe.

Grönvall en Selander (1947) in Zweden vroegen aan grote aantallen zwangere vrouwen, opgenomen in een ziekenhuis, of zij gedurende deze zwangerschap geleden hadden aan de een of andere virusziekte; voorts werd nagegaan, of er abortus optrad, hoe de zwangerschap verder verliep, en of het kind geen afwijkingen vertoonde.

Van de 28 gevallen van „rubella”, ging het slechts vier maal mis. Ontleend aan hun onderzoek is de volgende tabel:

TABEL XXIII

(ontleend aan Grönvall en Selander 1947)

| Result on the child | Months of pregnancy | | | | | | | | | | |
|---------------------|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| good | 2 | 5 | 4 | 6 | 3 | 2 | 1 | — | 1 | — | 24 |
| dead | 1 | — | 1 | 1 | — | — | — | — | — | — | 3 |
| defects | — | — | — | — | 1 | — | — | — | — | — | 1 |

(from Grönvall and Selander 1947.)

Ook bij dit onderzoek kunnen wij ons weer afvragen, of de diagnose juist geweest is.

Op andere wijze heeft Patrick (1948), hoofd van de schoolartsdienst in Queensland, getracht de kans te berekenen (die de moeder liep om na rode hond in de zwangerschap een kind met een aangeboren gebrek te krijgen) als voortzetting van het reeds ondernomen werk van zijn voorganger Welch. Gezien het grote aantal kinderen, doofgeboren, uit 1941, na een grote rode hond-epidemie in 1940, heeft hij getracht na te gaan hoeveel moeders van een grote groep kinderen, geboren in 1941, de rode hond doormaakten en met welk resultaat. Hij nam niet alleen de leerlingen van de gewone lagere scholen, maar ook van diverse instituten voor B.L.O. (Ons B.L.O. heet daar Opportunity-School). Het is alleen jammer, dat Patrick niet duidelijker heeft aangegeven of de scholen voor gewoon lager onderwijs en voor buitengewoon lager onderwijs wel naar evenredigheid van het totale aantal leerlingen zijn vertegenwoordigd.

In de circulaire, gericht aan de moeder, wordt rechtstreeks gevraagd: „Hebt U rode hond gehad in 1940”, en vervolgens andere vragen:

- 1) Was U tijdens de ziekte zwanger?
- 2) Zo ja, hoeveel maanden?
- 3) Had het kind afwijkingen?

Van 9674 circulaires werden 7822 ingevuld; 262 moeders waren er zeker van rode hond gehad te hebben tijdens deze bepaalde zwangerschap. Hiervan waren 134 woonachtig in Brisbane, van

wie 129 kinderen volledig onderzocht werden; 128 woonachtig op het platteland, van wie gegevens alleen schriftelijk verzameld werden.

Naderè bijzonderheden over de Brisbane-kinderen:

Bij 51 van de 129 Brisbane-kinderen werd een afwijking gevonden. Bij 28 van de 77 moeders, die rode hond doormaakten in één der eerste 4 zwangerschapsmaanden, was er een ernstig defect en vaak een combinatie van defecten aanwezig; bij 11 een minder ernstige afwijking. Volgens Patrick vindt men dus bij de helft van deze groep van infectie-binnen-de-eerste-4-zwangerschapsmaanden een afwijking bij het kind.

Schrijver deed zelf geen poging om een nauwkeurige verdeling te maken naar zwangerschapsmaanden, omdat hij meent dat men, na zo lange tijd, niet vertrouwen kan op de tijdopgave der moeders.

Winterbotham stuurde ons het volgend overzicht, waarvan de getallen met die van Patrick niet geheel in overeenstemming zijn, waarschijnlijk door andere interpretatie van enkele gebreken en door andere interpretatie van zwangerschapsduur der moeders:

Voor Tabel, zie pag. 97

Volgens Winterbotham's berekening zouden na infectie over een periode van de conceptie af tot en met 17 weken der zwangerschap van de 83 moeders er 37 een kind met 1 of meer aangeboren gebreken gekregen hebben.

Patrick vond dus ruim 50 %, Winterbotham 44,5 %, uit hetzelfde materiaal!, als kans op een gebrekkig kind na rode hond in de eerste 4 maanden der zwangerschap.

De kritiek, die wij op dit onderzoek moeten leveren, geeft de auteur zelf reeds aan door te herinneren (p. 424) aan de mogelijkheid van abortus en doodgeboorte tengevolgè van de doorge maakte infectie, en aan de mogelijkheid van sterfte in de eerste levensjaren tengevolgè van de aangeboren gebreken.

In verband hiermee vallen ons 2 feiten op:

- 1e) het véél groter aantal infecties opgegeven als te zijn doorge maakt van 8e—17e zwangerschapsweek, n.l. 66, dan het aantal infecties opgegeven als te zijn doorge maakt van 0—8e zwangerschapsweek, n.l. 17;
- 2e) het voorkomen van 37 gehoorstoornissen, en daarnaast slechts 2 gezichtstoornissen.
Bedenken we, dat juist de infectie die vroeg is doorge maakt,

TABEL XXIV
(ontleend aan Patrick; opgesteld door Winterbotham, 1947.)

| Period of rubella as stated by mother | No abnorm. detected | Defective Eyes | Deaf | Deaf and Heart Defect. | Mental Defect. | M.D. and Heart Def. | Mongol | Cleft Palate | Heart- Defect. |
|--|------------------------|-------------------|-----------|---------------------------|-------------------|------------------------|----------|-----------------|-------------------|
| About Conception | 1 | | 1 | 1 | | 1 | | | |
| Early stages concep. | 2 | | 1 | | | | | | |
| Later stages concep. | 1 | | | | | | | | |
| 2 weeks | 1 | | | | | | | | |
| 3 weeks | 1 | | | | 1 | | | | |
| 4 weeks | 4 | | | | | | | | |
| 6 weeks | 2 | | | | | | | | |
| 8 weeks | 9 | | 6 | 1 | | | | | |
| 10 weeks | 3 | | 2 | 2 | 2 | | | 1 | |
| 12 weeks | 12 | | 11 | 2 | | | | | |
| 16 weeks | 10 | | 4 | | | | | | 1 |
| 18 weeks | 1 | | | | | | | | |
| 20 weeks | 9 | | | | | | 1 | | |
| 22 weeks | 5 | | | | | | | | |
| 24 weeks | 9 | | | | | | | | |
| 26 weeks | 1 | | | | | | | | |
| 28 weeks | 3 | | 1 | | | | 1 | | |
| 30 weeks | 1 | 1 | | | | | | | |
| 32 weeks | 2 | | | | | | | | |
| 34 weeks | 1 | | | | | | | | |
| Indefinite | 6 | | 1 | 1 | | | | | |
| Total | 84 | 1 | 29 | 7 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 |

(Summary of clinical examination of 129 cases of children born 1941 whose mothers suffered from rubella during that pregnancy.)

(composed by Winterbotham; data derived from Patrick 1949)

de meest ernstige en uitgebreide schade toebrengt aan de zich ontwikkelende vrucht en de kans op abortus, doodgeboorte, dood in het 1e levensjaar dan groot is, en bedenken we voorts dat wij uit de oogontwikkeling weten dat alleen een vroege beschadiging nadelige invloed op het oog kan hebben, dan menen we uit deze 2 punten te mogen opmaken, dat bij dit onderzoek van 6-jarigen een groot gedeelte van de vroege infecties niet ontdekt is kunnen worden.

Een zeker getal kunnen we helaas uit dit overigens keurig opgezette onderzoek niet concluderen, wel „minstens 50 % kans” o.i. bij rode hond in de eerste 4 maanden.

Belangrijk achten wij dat uit dit onderzoek naar voren komt het grote risico, dat er nog is bij infectie gedurende de 16e zwangerschapsweek. (Bij navraag aan Winterbotham blijkt de zwangerschapsberekening uitgevoerd te zijn op dezelfde manier als onze Nederlandse gynaecologen plegen te doen, n.l. te rekenen van de 1e dag van de laatste menstruatie).

Nederlands onderzoek

Zoals wij in de inleiding reeds uiteenzetten, zijn wij direct begonnen met prophylactische inspuitingen. Zie Hoofdstuk B II.

Het is echter ook mogelijk dat de zwangere zelf het eerst slachtoffer wordt van een besmetting met rode hond. Dank zij onze organisatie der prophylaxe (zie Rotterdam b.v.) werden ook deze zwangeren ons opgegeven. De diagnose werd geverifieerd door onderzoek der verschijnselen en het nazien van het witte bloedbeeld. Om te trachten nog iets voor de patiënte te doen, werd, mits de ziekte nog maar een enkele dag bestond, een flinke dosis reconvalescentenserum gegeven of gamma-globuline van reconvalescentenserum.

Wij deden dit : 1e) om psychologische redenen;

2e) om te trachten het beloop van de ziekte in ernst te mitigeren;

3e) in de vage hoop het virus op zijn weg van moeder→embryo nog te achterhalen.

Indien we niet meer hadden ingespoten bij deze vrouwen, dan zouden we na verloop van enkele jaren een prachtige reeks gevallen hebben kunnen verzamelen, waarbij de wensen van Parsons etc. vervuld waren:

- 1) aangegeven rode hond tijdens zwangerschap;
- 2) de ziekte geverifiëerd en de zwangerschap geverifiëerd;
- 3) verloop van zwangerschap na te gaan;
- 4) pasgeborene na te gaan.

En tenslotte zou deze groep vrouwen, die een gecontroleerde rubella doormaakten tijdens de graviditeit, vergeleken moeten worden met een grote contrôlegroep van vrouwen, die deze ziekte tijdens de graviditeit niet doormaakten, doch overigens ongeveer in dezelfde omstandigheden verkeerden.

Met onze insputingen hebben we deze kans om het statistisch onderzoek een stap verder te brengen min of meer verspeeld, daar het niet helemaal zeker is of we met deze insputingen toch misschien niet soms iets van het kwaad hebben voorkòmen. (Zie ten Berge, Tijdschrift van Soc. Gen. 1949).

Enkele zwangeren met rode hond werden echter pas zo laat opgegeven, dat de ziekte voorbij was en insputing dus zeker geen zin meer had, terwijl de diagnose nog wel te verifiëren was door het bloedbeeld na te kijken.

Het kleine aantal ons bekende zwangeren, bij wie de diagnose „rode hond” geverifiëerd is, moeten wij dus splitsen in:

I wel-ingespotenen en II niet-ingespotenen.

TABEL XXV

(Nederlandse gevallen van „bewezen” rubella,

| Centre of organisation | Number of pregnant women with rubella | Month 3) 0—1 | Child with defects | Month 3) 1—2 | Child with defects |
|------------------------|---------------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| I) | | | | | |
| Rotterdam I (1946) | 3 | — | — | — | — |
| Rotterdam II (1947) | 4 | — | — | 2 | 1+1† |
| Leiden | 5 | — | — | — | — |
| Enschede | 5 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Arnhem | 3 | — | — | — | — |
| II) | | | | | |
| Rotterdam I (1946) | 2 | — | — | 1 | 1 ²⁾ |
| Rotterdam II (1947) | 6 | 1 | A ¹⁾ | 2 | 1+A ¹⁾ |
| Enschede | 1 | 1 | A ¹⁾ | — | — |

Controlled Dutch cases of rub

- I) women, who did not get an injection of convalescentserum = 17.
 II) women, who, during the disease, got an injection of convalescentserum = 9.

Indien wij aannemen, dat een injectie met reconvalescenten-serum tijdens de ziekte geen effect meer heeft, dan mogen wij de beide groepen wel bij elkaar tellen. Het resultaat van de ziekte per maand is dan als volgt:

TABEL XXVI

(Nederlandse gevallen van „bewezen” rubella gedurende de zwangerschap.)

| Month of pregnancy | Total | Normal | Defective | Abortion/ Stillbirth | Total Lost or Defect |
|--------------------|-------|--------|-----------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 3 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| 2 | 6 | 0 | 4 | 2 | 6 |
| 3 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 10 | 9 | 1 | 0 | 1 |
| 4 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 |

(Dutch cases of controlled rubella during pregnancy)

rgemaakt tijdens de zwangerschap.)

| Month ³⁾ 2—3 | Child with defects | Month ³⁾ 3—4 | Child with defects | Month ³⁾ later than 4 | Child with defects |
|----------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| — | — | — | — | 3 | 0 |
| 1 | 0 | 1 | 0 | — | — |
| 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| 1 | 0? | 2 | 1 | — | — |
| — | — | 3 | 0 | — | — |
| 1 | 0 | — | — | — | — |
| 1 | 0 | 2 | 0 | — | — |
| — | — | — | — | — | — |

uring pregnancy, divided in 2 groups:

-) A is abortus.
-) This child has probably a vitium cordis; but the oldest child had also a vitium.
-) Month of pregnancy calculated from first day of last menstrual period.

Evenmin als alle voorgaande onderzoekers, mogen wij uit zulke kleine getallen conclusies trekken of kansberekeningen maken. Jarenlang zal dit onderzoek moeten worden voortgezet. De diagnose „rubella” zal steeds geverifiëerd moeten worden. De ontijdig geboren vruchten zullen nauwkeurig moeten worden nagekeken; immers pas indien er bij het embryo ontwikkelingsafwijkingen geconstateerd worden, mag men aannemen dat deze abortus optrad ten gevolge van de rode hond-infectie. Worden er geen afwijkingen gevonden, dan moet men steeds denken aan de mogelijkheid van abortus arte provocatus, vooral nu de gehele probleemstelling zo'n bekendheid heeft gekregen.

Voorlopig mogen wij mede op grond van bovenstaande cijfers toch wel voorzichtig een vraagteken zetten achter het onderzoek van Fox en Bortin en van Grönvall en Selander wier optimistische kijk o.i. niet zó gefundeerd is, dat het verantwoord zou zijn op grond van deze publicaties lichtvaardig over het gehele probleem te oordelen en zich eventueel van de last en moeite van prophylaxe ontslagen te voelen!

B. DE PROPHYLAXE

I. ENKELE IN DE LITERATUUR VERMELDE EXPERIMENTEN TER RODE HOND-PRAEVENTIE IN HET ALGEMEEN

1) In een kinderziekenhuis te New York waren Barenberg et alii (1941) in de gelegenheid een observatie te doen in verband met rubella in Juni 1941;

Plotseling bleken 2 leden van het personeel aan deze ziekte te lijden, terwijl ze tijdens de beginverschijnselen hun werk gedaan hadden. Gelukkig had ieder kind bij binnenkomst als routinemaatregel 30 cc. pooled plasma gekregen; en alle kinderen op 2 na waren kort voor dit incident nogmaals met 30 cc. pooled plasma ingespoten naar aanleiding van contact met een in het ziekenhuis zich geopenbaard hebbende mazelen van een nieuw binnengekomen patiënt (de 2 kinderen, die overgeslagen werden, hadden zeker vóór opname mazelen doorgemaakt).

De schrijvers zijn zeer verrukt, dat alle andere kinderen, ondanks „intimate contact and repeated exposure” voor de rubella gespaard bleven.

Wij menen, dat het zeker de moeite waard is deze waarneming vast te leggen; wij zouden er echter niet zo'n waarde aan durven hechten als de auteurs.

Ons is een voorbeeld bekend van een verpleegster, die tijdens haar werk in de kinderafdeling van een groot Rotterdams ziekenhuis rubella kreeg (voorjaar 1947 toen er in Rotterdam een kleine epidemie heerste) — de diagnose werd bij haar bevestigd door het bloedbeeld.... de kinderen van haar afdeling werden nauwkeurig gadeslagen, tegen het einde van de incubatietijd werden reeds bloedbeeldjes gemaakt, enz.... niet één kind heeft de ziekte gekregen! Zie verder hoofdstuk D IV.

2) In 1947 schrijft Joseph Stokes over het gebruik van gamma-globuline, afkomstig van grote hoeveelheden bloedplasma van volwassenen.

In verband met eventuele passieve bescherming tegen rubella beschrijft hij 2 experimenten, in 1943 en 1944 genomen in Philadelphia:

a) In het Pennsylvania Hospital was een verpleegster met rubella in nauw contact geweest met 5 kamergenoten, die meenden geen rubella doorgemaakt te hebben. Ze kregen 5 cc gamma-globuline 4 dagen na contact met het eerste geval.... géén kreeg rubella.

b) In het Temple University Hospital (Dr. Waldo Nelson) kreeg 1 kind rubella; hiermee in nauw contact waren geweest 13 baby's en kleine kinderen, die 4 dagen na het contact 2 cc gamma globuline kregen.... geen enkel secundair geval trad op.

Uit een persoonlijke schriftelijke mededeling van 27-9-1947 blijkt, dat deze hoeveelheid gamma-globuline gekozen is naar analogie van wat bewezen is bij de praeventie van mazelen bij zuigelingen en kleine kinderen. Nelson meent ook, dat nog vele en uitgebreide experimenten zullen moeten volgen om de „effectieve dosis” ter bescherming tegen rubella te vinden.

3) Tegenover deze vrij optimistische aanhalingen staat een vrij pessimistische van Aycock en Ingalls (1946): "there have been a number of instances of evident failure of gamma-globuline to prevent the disease". Zij geven één voorbeeld:

In 1 familie kwamen 2 kinderen op school in contact met mazelen zowel als met rubella. Ze kregen een injectie met 2,5 cc gamma-globuline; desondanks kregen ze 14 en 15 dagen na de injectie typische rubella-symptomen. In dezelfde familie liepen nog 2 kinderen de kans besmet te zijn; één kreeg gamma-globuline, de ander, een baby van 6 maanden niet; beiden kregen 15 dagen later een typische rubella, evenals hun moeder (volgens mededeling van J. K. Brines aan de auteurs).

II. DE IN DE LITERATUUR AANBEVOLEN METHODEN TER RODE HOND-PRAEVENTIE MET BETREKKING TOT HET AANGEBOREN GEBREK

1) Zoals wij in onze inleiding reeds aangaven, zou de meest elegante manier van bestrijding van het optreden van rode hond tijdens de zwangerschap zijn het vaccineren van daarvoor in aanmerking komende leeftijdsgroepen (in casu jonge vrouwen van 15 jaar af). In verschillende landen wordt hard gewerkt om het virus te vinden, ten einde te trachten een vaccin te maken, dat voldoende immuniteit geeft. (Zie onder C.) Swan uitte deze wens reeds in 1943 en velen deden het na hem!

2) Een tweede mogelijkheid van actieve immunisatie is het expres ziek maken van bepaalde bevolkingsgroepen, in casu groepen meisjes en vrouwen vóór hun huwelijk. Tot nu toe is dit, voor zover bekend, alleen uitgevoerd door Prof. Burnet en Anderson in Melbourne, die er in slaagden bij 9 van een groep van 16 vrouwelijke studenten als proefpersonen, rubella op te wekken door hen gefiltreerd keelspoelsel, afkomstig van patiënten, te laten inhaleren.

3) In afwachting van dit laboratoriumwerk, kan men enige nuttige raadgevingen zoveel mogelijk laten verspreiden onder de bevolking:

a) Laten alle zwangeren het vermijden om in contact te komen met „rubella of rubella-achtige ziekten”, aldus Post in 1944; het lijkt ons nog juister om te zeggen: „contact vermijden met iedere besmettelijke ziekte”.

b) Het is wenselijk om meisjes vóór hun huwelijk zoveel mogelijk de rode hond te laten doormaken (Erickson 1944). Weliswaar kan er een enkele keer toch een complicatie optreden na rode hond, waar Albaugh (1945) ons ook aan herinnert. De kans hierop is echter zó gering — Zie D III — dat wij bij ons huisbezoek bij rode hond-patiënten altijd de raad hebben durven geven de dochters wél met de zieke intensief in aanraking te laten zijn.

4) Zolang wij geen actieve immunisatie als routine-maatregel kunnen toepassen, moeten we wel onze toevlucht nemen tot een vorm van passieve immunisatie.

a) De toepassing van reconvalescentenserum naar analogie van mazelen wordt door vele auteurs aanbevolen. Swan wees er op in 1943, en raadde aan dan herhaalde doses te geven als prophylactische maatregel bij iedere zwangere. Of zijn raad opgevolgd werd in Zuid-Australië is ons niet bekend. Wel lazen wij onlangs in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1948 I 676, in een referaat uit het Medical Journal of Australia, dat er bij een rode hond-epidemie onder matrozen grote hoeveelheden reconvalescentenserum waren verzameld.

Long en Danielson (1945) en ook Albaugh, achten de tijdige toepassing van reconvalescentenserum moeilijk, daar juist van het doormaken van de rode hond in een zó vroeg stadium der zwangerschap, dat de vrouw zich van deze nog niet bewust is, de meeste schade voor het embryo te duchten is. Bovendien zal, aldus Albaugh, het serum zeer moeilijk te verkrijgen zijn, waarschijnlijk alléén in de grote steden!

Parsons wijst er in 1946 op, dat de passieve immuniteit, verkregen door de inspuiting van reconvalescentenserum waarschijnlijk niet langer dan 2 à 3 weken stand houdt; dat de injecties dus herhaald moeten worden, totdat de vrouw de 5e zwangerschapsmaand heeft bereikt of geen enkel besmettingsgevaar meer loopt. Hij voelt dus het meest voor Swans voorstel: prophylactisch iedere zwangere meermalen inspuiten.

Parsons voegt er aan toe: "None of these preparations is available in Great Britain. Dit is niet geheel juist, getuige Gunn's lezing over "Human blood derivatives for transfer immunity" (Lancet 1946, II, 870) en een persoonlijk schrijven aan ons, waaruit blijkt, dat in het North-Western Hospital te Londen wel degelijk reconvalescentenserum wordt verzameld, vervolgens gedroogd en zo nodig prophylactisch ingespoten. Gunn geeft slechts 20 cc., en zal pas meer gaan geven, indien er een mislukking optreedt.

Het ondernemen van een officiële nationale actie ter verschaffing van reconvalescenten-serum wacht inderdaad op de uitslag

van een groot statistisch onderzoek (aldus brief van het Ministry of Health).

Nadeel van het gebruik van reconvalescentenserum: gevaar voor serum-hepatitis! („homologous serumjaundice”).

b) Aycock en Ingalls (1946) opperen de mogelijkheid van het reconvalescentenserum de gamma-globuline fractie te bereiden — Clayton-Jones (1947) wijst op de voordelen hiervan boven het reconvalescentenserum.

c) In de allerlaatste jaren wordt er ook hier en daar gepleit voor het gebruik van gamma-globuline van normaal „pooled” serum. De goede ervaringen hiermee bij de mazelen-prophylaxe (Zie o.a. Lancet 1948 p. 59 Editorial) stemmen hoopvol.

In zeer veel artikelen in diverse talen geschreven, vindt men dezelfde gedachtengang terug: Hagelsteen (1946) in Noorwegen, Zewi (1948) in Finland, Franceschetti (1946) in Zwitserland, om maar enkelen te noemen, volgen in hun beschouwingen over prophylaxe dezelfde lijn. — Of er in deze landen ingespoten wordt, is niet bekend.

III. HISTORISCHE ONTWIKKELING VAN DE ORGANISATIE DER PROPHYLAXE IN ONS LAND

Het initiatief om in ons land krachtdadig te gaan werken aan de prophylaxe ging uit van Prof. van Gilse, die reeds in onze eerste oproep in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde Maart/April 1946, wees op de mogelijkheid van prophylaxe en het verzamelen van reconvalescentenserum uiterst gewenst achtte.

In den beginne gebeurde dit, verspreid over ons land, op kleine schaal door enkele medewerkers, hiervoor door Prof. van Gilse persoonlijk aangezocht:

In Leiden werd gestart door hemzelf in samenwerking met Hildernisse, de Bloedtransfusiedienst van het Academisch Ziekenhuis (de dames coll. Wijnmalen, later Meyers onder leiding van Prof. Mulder) en de Gemeentelijke geneeskundige en Gezondheidsdienst later.

In Groningen verklaarde Dr Zieistra, Directeur van het Academisch Ziekenhuis en Bloedtransfusiedienst, zich bereid mede te werken; later toonde coll. Kolk grote belangstelling.

In Rotterdam waren coll. mej. van Gilse (interne afdeling Zuiderziekenhuis) en wij zelf diligent in het nader bekijken van rode hond-gevallen, ons opgegeven door bevriende collegae; mej. van Gilse deed de venapuncties; Dr den Dooren de Jong, bacterioloog van het Coolsingelziekenhuis, tevens hoofd van de Bloedtransfusiedienst, liet het serum bereiden (Mei 1946).

In Amsterdam werd contact gezocht met Dr Spaander, hoofd van de Bloedtransfusiedienst Rode Kruis, Binnengasthuis; later ook met de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst.

In Utrecht werd natuurlijk overlegd met Dr Timmerman, Directeur van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, en Dr Brandwijk, het tegenwoordige hoofd van de serologische-vaccinologische afdeling; voorts met Dr Hulst, hoofd van de Bloedtransfusiedienst Academisch Ziekenhuis.

In 's-Gravenhage werd contact gezocht met Jhr. Ver-spyck, Directeur gemeenteziekenhuis Zuidwal, tevens van de Bloedtransfusiedienst en met Dr Rochat.

In Enschede verklaarde de internist Dr Vismans zich bereid krachtadig mede te werken.

Vanzelfsprekend is reeds in het begin de zaak aanhangig gemaakt bij de Geneeskundige Hoofdinspectie voor de Volksgezondheid, die gaarne de voorlopige leiding overliet aan het particulier initiatief.

Over de vorm van prophylaxe werd niet lang gearzeld. Onze kennis omtrent de beschuttende werking van pooled serum, pooled plasma, gamma-globuline van pooled plasma, verkeert ons inziens nog te veel in het experimenteerstadium dan dat één van deze stoffen als eerste in aanmerking kan komen voor dit, sociaal bezien, zo belangrijke doel. Rest ons het gebruik van reconvalescentenserum, naar analogie van mazelen — gestart werd echter, mede op advies van Prof. Gorter, met een veel hogere dosis dan gebruikt werd ter praeventie van mazelen, n.l. met 75—100 cc.!

(Overweging: bij mazelen eventueel mitigatie voldoende, hier moet de ziekte tot iedere prijs voorkomen worden.)

Als *indicatie* tot prophylactische seruminspuiting werd gesteld: *tijdens zwangerschap*, niet langer bestaande dan 4 kalendermaanden na de eerste dag van de laatste menstruatie, in contact geweest zijn met een patiënt bij wie reeds tijdens het contact of enkele dagen daarna het ziektebeeld „rode hond” bestaat, bevestigd door onderzoek van het witte bloedbeeld!!

De prophylactische seruminspuiting bij alle zwangeren, en bij herhaling, werd door ons, voorlopig althans, onuitvoerbaar geacht.

Vele moeilijkheden deden zich voor, die zich in 2 categorieën laten groeperen:

- 1) a. Hoe komt men aan donores = reconvalescenten van rode hond?
b. Hoe weet men, dat deze ex-patiënten werkelijk de „rode hond” doormaakten, en niet een hierop gelijkende exanthematische ziekte?
- 2) a. Hoe het serum te bereiden?
b. Hoe te bewaren?
c. Hoe te distribuieren?
d. Hoe te verrekenen?

Ad 1 a. Er zijn in vele landen al stemmen opgegaan om „rode hond” voortaan door de arts te laten aangeven. Reeds in de aanvang van de organisatiepogingen in ons land is dit overwogen. Het is in de vergadering van de Geneeskundige Inspectie van het Staatstoezicht besproken, doch men meende dat men er weinig mee zou opschieten; dat n.l. de gegevens nog minder betrouwbaar zouden zijn dan die over andere besmettelijke ziekten, gezien het feit, dat de diagnose „rode hond” een zo moeilijke is! Tot nu toe is getracht de medewerking van de huisartsen op minder officiële manier te verkrijgen, allereerst door korte artikelen in de meest gelezen medische periodes en plaatselijk via verschillende Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdiensten door middel van circulaires; een niet te verwaarlozen hulpmiddel blijkt ook het persoonlijk contact op lezingen enz.

- b. Het feit, dat de diagnose „rode hond” zo moeilijk is en veel aanleiding tot verwarring kan geven, deed ons er van stonde af aan naar zoeken enige objectieve houvast te vinden voor de diagnose:

Het artikel van Sven Moeschlin (1940) o.a. deed ons er toe besluiten om als steun voor de diagnose „rode hond” een bloeduitstrijkje van de patiënt(e), liefst gemaakt op de 4e dag van het exantheem, te laten nakijken o.a. op z.g. „plasmacellen” *). Wij verkeerden n.l. in de mening

*) De aanhalingstekens worden gebruikt om uitdrukking te geven aan het feit, dat er geen volkomen overeenstemming is over de naam van deze pathologische cellen met een zeer bepaalde structuur. Voorlopig zij er bovendien op gewezen, dat deze niet de enige verandering in het bloedbeeld zijn.

— en deze werd later bevestigd door collega mej. van Gilse (zie D II) — dat bepaalde afwijkingen van het witte bloedbeeld, zo al niet pathognomonisch voor rode hond, toch zeker wel als een belangrijk symptoom beschouwd mogen worden naast exantheem en lymfklierzwellings.

Met aandrang werd daarom aanbevolen:

- 1e). geen bloed van een reconvalescent(e) af te nemen, indien niet in het bloeditstrijkje z.g. „plasmacellen” etc. zijn aangetoond;
- 2e). geen serum af te leveren, indien niet in het bloeditstrijkje van de rode hond-patiënt, met wie de in-te-sputen grávida (korter dan 4 kalendermaanden zwanger) in contact is geweest, z.g. „plasmacellen” etc. gevonden zijn.

Het spreekt vanzelf, dat men bij de toepassing hiervan in geval van insputing altijd soepeler geweest is dan in geval van donor. Immers, op bloed afkomstig van reconvalescenten, die misschien een aanverwante ziekte hebben doorgemaakt, kan men niet vertrouwen. Het weigeren van serum aan een contact-zwangere, is een daad, die veel eist van de medische conscientie. Men zal, indien bij herhaald onderzoek van het bloedbeeld twijfel blijft bestaan, geneigd zijn om „voor alle zekerheid”, mits er serum aanwezig is, wél in te sputen.

Ad 2 a. *De serumbereiding* had in den beginne op verschillende wijzen plaats. In Rotterdam werd geconserveerd met 1/4 % carbol, het Rijksinstituut raadde superol 1 ‰ aan. Het volledig voorschrift van het Rijksinstituut luidt:

Wa R bepalen; serum afzuigen, respectief af-centrifugeren; filtreren door steriel papier; 1 ‰ superol toevoegen; 3 dagen laten staan; steriliteit bepalen op ascites-agar, vleesbouillon (Tarozi) en runderbouillon; de buizen dagelijks gedurende 6 dagen controleren op groei van bacteriën; sera van verschillende herkomst mengen; aftappen in ampullen; van één ampul opnieuw de steriliteit bepalen.

Het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, met name de serologische en vaccinologische afdeling (Brandwijk), deelde mede, dat het bereid is serum van elders (met 1 ‰ superol) naar Utrecht gestuurd, verder te bereiden en dat glaswerk, hiervoor bestemd, desgewenst gestuurd kan worden.

- b. *Het bewaren van het serum.* Ernstig is dit punt nog nooit aan de orde geweest, daar, behalve gedurende het voorjaar en de zomer van 1947 in Rotterdam, er nooit serum maandenlang in voorraad geweest is. De waarschuwing van Gunn. (1947), dat vloeibaar serum vrij spoedig iets van zijn beschermende werking inboet, (aantoonbaar reeds na 3 maanden en te wijten aan denaturerende enzymen) moet men wel ter harte nemen. De meest elegante manier zou zijn om de gamma-globuline fractie te bereiden van reconvalescentenserum, die droog te bewaren is. Spaander heeft dit reeds gedaan, zij het in slechts kleine hoeveelheid.
- c. *De distributie van het serum.* De snelste methode van werken is die waarbij het serum voorradig blijft in de diverse centra van aanmaak. Deze centra zijn in tijdschriftartikelen bekend gemaakt. Van de aanvragende medicus moeten de volgende gegevens gevraagd worden:
- 1e). een bloeditstrijkje, benevens de klinische bevingingen (exantheem, lymphklierzwellung, enz.) betreffende de rode hond-patiënt, waarmee de zwangere in contact is geweest;
 - 2e). de naam en het adres der in-te-spuiten zwangere, benevens de datum van de eerste dag van de laatste menstruatie van deze.
- d. *Verrekening.* Het spreekt vanzelf, dat er in den beginne weinig aandacht is besteed aan het kostenvraagstuk. De hele actie steunde op particulier initiatief en laaiend enthousiasme. Toen de prophylaxe grotere omvang ging aannemen, moest deze zijde grondig bestudeerd worden; natuurlijk moest toen in de allereerste plaats de hulp van het ziekenfondswezen worden ingeroepen. Zie later.

Als voorbeeld van de wijze waarop dit werk der praeventie in een grote stad georganiseerd kan worden, dient een nadere beschouwing van de opbouw der organisatie in Rotterdam, welke door de voorzitter van de rode hond-werkgroep, destijds als „voorbeeldig” gekenschetst werd.

Het initiatief tot de aanpak-in-het-groot in onze stad ging in Februari 1947 uit van Dr ten Berge, die zich als leider van de afdeling voor Verloskundige Verzorging van de G.G. en G.D., aansprakelijk voelde voor het lot van zovele zwangeren, toen er

in de praktijk van sommige medici een toename van het aantal rode hond-gevallen werd gesignaleerd. Onmiddellijk vond hij krachtdadige steun voor zijn plannen bij de Directeur van de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst, Spijker en de Leider van de Afdeling ter bestrijding van besmettelijke ziekten, Dr Hoesen.

Vervolgens werd contact gezocht met het tevoren genoemde drietal, dat reeds op kleine schaal bezig was serum te verzamelen. Op 10 Maart 1947 ging de eerste circulaire uit van de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst aan alle Rotterdamse artsen, waarin hun gewezen werd op het gevaar van rode hond voor zwangeren (minder dan 4 maanden zwanger) en waarin hun medewerking verzocht werd om donores te sturen (14 dagen na het verdwenen zijn van het exantheem) en zo nodig, zwangeren ter inspuiting. (Aan de aanvraag voor serum, die voorlopig groter was dan de binnenkomende oogst, kon gelukkig voldaan worden, doordat er nog enkele porties serum voorradig bleken).

Natuurlijk werden er in den beginne fouten gemaakt. Allerlei moeilijkheden moesten worden overwonnen en verschillende besprekingen vonden plaats. Samenwerking met de plaatselijke afdeling van de Maatschappij ter Bevordering der Geneeskunst kwam tot stand.

De tevoren genoemde voorwaarden voor het stellen van de diagnose „rode hond” werden ten volle erkend; er moest dús een bloeduitstrijkje gemaakt worden bij ieder geval van rode hond, dat later als donor in aanmerking zou komen, of waarmee zwangeren in contact waren geweest. Het bezoeken van patiënten moest niet worden gedaan door een verloskundige, die immers „exanthe-matische ziekten” zoveel mogelijk moet vermijden.

Na enige wijzigingen kwam men tot de volgende organisatie:

1. Aan de huisartsen werd en wordt nog steeds gericht het dringend verzoek, om ieder geval van ernstig vermoeden op rode hond op te geven en wel telefonisch aan de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst, afdeling besmettelijke ziekten.
2. Bij ieder geval wordt huisbezoek gedaan door een arts van de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst; de ziekteverschijnselen worden genoteerd, een bloeduitstrijkje wordt zo nodig gemaakt, het eventuele bloed-afstaan wordt in

principe besproken, naar contact met zwangeren wordt gevraagd. ²⁾

3. Het bloeduitstrijkje wordt centraal door een geroutineerde internist(e) bekeken; de beoordeling wordt doorgegeven aan de afdeling besmettelijke ziekten van de Gemeentelijke Geneeskundige- en Gezondheidsdienst. ³⁾
4. Iedere zwangere — niet meer dan 4 kalendermaanden zwanger — wordt, indien mag worden aangenomen, dat ze in contact was met een gecontroleerd rode hond-geval, verwezen naar de Verloskundige afdeling van het meest centraal gelegen ziekenhuis (Coolsingel). ⁴⁾

Hier vindt plaats:

- a) het onderzoek op zwangerschap; desnoods met de kikkerproef (Huddleston Slater);
 - b) injectie met reconvalescentenserum (tegenwoordig gedaald tot 30 cc. Zie onder.)
 - c) de venapunctie bij de donores boven 13 jaar. Zie onder 5.
5. De reconvalescenten, die voor bloedafname in aanmerking komen, worden, mits zij gedurende de laatste 2 jaar geen hepatitis hebben gehad, \pm 14 dagen na het verdwenen-zijn van het exantheem, verwezen: personen boven 13 jaar naar de Verloskundige Afdeling van het Coolsingelziekenhuis, kinderen van 6—13 jaar naar één der 3 navolgende ziekenhuizen: Sophia-kinderziekenhuis (Gen.-Dir. Rering), kinderafdeling van het St. Franciscus Gasthuis (Hoofd Dr Schaaf) en de kinderafdeling van het Zuiderziekenhuis (Hoofd Dr Jonxis).

²⁾ Het huisbezoek werd door ons gedaan van Maart 1947 tot Juni 1948; van Juni 1948 tot heden door 7 collegae-schoolartsen per toerbeurt, namens de G.G. en G.D., afdeling besmettelijke ziekten.

³⁾ Het bloeduitstrijkje werd beoordeeld van Maart 1947 tot 1 April 1948 door coll. mej. van Gilse, destijds assistente Interne Afdeling Zuiderziekenhuis; Hoofd Dr Bruins Slot; van 1 April 1948 tot 1 Juni 1948 door coll. van Deth, assistent op voornoemde afdeling; van 1 Juni 1948 tot heden door Dr. Elzas, Hoofd Interne Afdeling Westerziekenhuis, en zijn assistenten van Zuilen en Mej. van Trotsenburg.

⁴⁾ Zowel de venapuncties als het onderzoek op graviditeit, de inspuitingen enz. werden gedaan van Maart 1947 tot Juni 1948 door Linthorst, hoofdassistent van de Verloskundige Afdeling Coolsingelziekenhuis; Hoofd Dr ten Berge; van Juni 1948 tot October 1948 door coll. van Assen, en sinds 1948 door Mej. Dr Huitema.

6. Van October 1947 tot October 1948 is het werk uitgebreid in epidemiologische richting. (Zie D IV).

Van alle overwegingen betreffende bloedbeeld, diagnose, inspuiting, enz. wordt de huisarts op de hoogte gebracht en juist dit persoonlijke collegiale contact bezorgde ons, naar we menen, een staf van trouwe medewerkers. Een woord van dank aan deze Rotterdamse collegae is hier zeker op zijn plaats.

Voortgang in het land.

In *Leiden* is de activiteit steeds even groot gebleven. Het bloeduitstrijkje wordt meestal door de arts zelf gemaakt; de beoordeling ervan geschiedt echter centraal op het Academisch Ziekenhuis door coll. Hildernisse.

In *Groningen* is het werk op dezelfde voet voortgezet; evenals in *Enschede*.

In *Amsterdam* werd door de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst een soortgelijke circulaire rondgestuurd aan alle artsen, als in Rotterdam, echter met weinig resultaat. Is dit te wijten aan minder enthousiasme, of aan het feit dat het maken van het bloeduitstrijkje van de huisarts zelf gevergd wordt? De beoordeling ervan vindt ook hier centraal plaats door een internist, nl. door Dr Roovers.

De slechte serumpositie in Amsterdam deed coll. Rietra besluiten de serumverzameling op andere wijze aan te pakken. Hij wierf een aantal vrijwilligers (kampgevangenen), die geïsoleerd werden en in nauw contact gebracht werden met een rode hondpatiënt, met de bedoeling een flink aantal volwassenen tegelijkertijd rode hond te laten doormaken en vervolgens in hun reconvalescentie bloed te kunnen afnemen. Echter — geen enkele proefpersoon kreeg de ziekte (dit stemt overeen met de resultaten van ons epidemiologisch onderzoek. Zie D IV).

In *Utrecht* verklaarde Brandwijk zich bereid ook de bloeduitstrijkjes na te kijken; voor de stad Utrecht was het Rijksinstituut zelfs zo welwillend deze zelf te laten maken.

In *Arnhem* werd in October 1947 de organisatie zeer overzichtelijk opgezet door de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst (Directeur Boonzaaijer) in samenwerking met de Geneesheer-Directeur van het Gemeente-ziekenhuis Dr Schalm en de bacterioloog van het gemeentelijk laboratorium Dr Mansens.

De werkwijze lijkt zeer op de beschrevene in Rotterdam, alleen de gynaecoloog ontbreekt in het team. Voorts wordt plasma gemaakt, dat dan intraveneus toegediend wordt.

Rubeola-Werkgroep

Intussen was hoe langer hoe meer de behoefte gevoeld aan een landelijke werkgroep van een aantal in dit vraagstuk belangstellenden, die als vertegenwoordigers van verschillende beroepen en diverse landstreken tezamen het vraagstuk zouden willen bestuderen. Op 21 Juni 1947 werd door de Directeur van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden, Prof. J. P. Bijl, de Rubeola-Werkgroep gesticht; op zijn voorstel werd Prof. Dr P. H. G. van Gilse voorzitter.

In deze en volgende vergaderingen werd, in verband met de praeventie, aan de volgende punten bij herhaling aandacht besteed:

1e) de voorlichting van het publiek

Op verzoek van het Instituut van Praeventieve Geneeskunde werd een vlugschriftje samengesteld, dat voor 10 cent in de handel verkrijgbaar is (Stenfert Kroese's Uitgeversmaatschappij). Een enkel ziekenfonds, en een enkele vereniging van zuigelingenbescherming (Rotterdam) zag kans het op grote schaal te verspreiden. Over het algemeen was het oordeel van de werkgroep en van de Geneeskundige Hoofdinspectie van het Staatstoezicht, dat het boekje te lang was en er te weinig aantrekkelijk uitzag voor het publiek. Op verzoek van de Hoofdinspectie en de Ziekenfondscentrale werd een korter pamflet opgesteld met slagzinnen.

2e) de organisatie van het inzamelen van reconvalescentenbloed

Aan de medische leiders van de bloedtransfusiediensten van het Nederlandsche Roode Kruis werd door Spaander verzocht, om hun medewerking te verlenen bij het inzamelen van reconvalescentenbloed, d.w.z. zo nodig bloeduitstrijkjes na te kijken en bloed van donores af te tappen en zo spoedig mogelijk naar Utrecht op te zenden.

Hiernaast zouden de plaatselijke centra voorlopig doorwerken en hun voorraad melden aan het Rijksinstituut. Aangedrongen zou worden bij het Departement van Sociale Zaken en speciaal bij de Directeur-Generaal van de Volksgezondheid, op ondersteuning van het project van Timmerman en Spaander, om een *rijdend ophaal-team*, in dienst van de Bloedtransfusiedienst,

op te richten ter verzameling van allerlei reconvalescentensera over het gehele land.

- 3e) *de hoeveelheid in te spuiten serum* moest wel in de loop van deze 2 jaren verminderd worden, in verband met groot tekort. Afsgesproken werd tenslotte om te dalen tot 30 cc. reconvalescentensera. Bij gebrek aan reconvalescentensera werd toch reeds gamma-globuline van pooled serum gebruikt.
- 4e) *de kostenregeling van het in te spuiten serum* werd behandeld met het staatstoezicht op het Ziekenfondswezen. In principe werd toegezegd, dat er bij de ziekenfondsorganisaties op aangedrongen zou worden deze kosten van antistofinspuitingen voor hun rekening te nemen. Volgens een schrijven van de Ziekenfondsraad aan de Directeur van de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst te Rotterdam, wordt een bedrag van f 10 als vergoeding voor de prophylactische behandeling met rode hond-serum billijk geacht (te rekenen met ingang van 1 Januari 1948). Indien er niet voldoende rode hond-serum aanwezig blijkt, dan is er geen bezwaar tegen om de kosten voor behandeling met gamma-globuline door de ziekenfondsen te laten betalen.
- 5e) *stichting van een fonds*. Het bleek telkens weer, dat verschillende onderzoeken niet goed aangepakt konden worden bij gebrek aan financiële basis. Het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde heeft een som beschikbaar gesteld voor „Rubella-Onderzoek”. Aanbiedingen van andere zijden (Vereniging ter Bestrijding van Blindheid, enz.) zijn toegezegd.

IV. VOORLOPIGE RESULTATEN VAN DE SERUMTOEDIENING

Zoals wij in Hoofdstuk A IV reeds uiteenzetten, hebben wij, hoewel wij er van den beginne af van overtuigd waren dat de antistof-toediening moest plaats vinden in het *i n c u b a t i e t i j d p e r k* en wel in het *begin* hiervan (zeker vóór de 7e of 8e dag), tóch zwangeren die reeds symptomen van de ziekte vertoonden, nog ingespoten. Ter plaatse deelden wij de voorlopige, niet zeer hoopvolle resultaten van deze injecties mede, benevens de motieven, die er ons toe geleid hebben ze te geven.

Wij kunnen ons hier dus bepalen tot de werkelijk-prophylactisch gegeven injecties van reconvalescentensera, reconvalescentenplasma, gamma-globuline van reconvalescentensera en gamma-globuline van pooled serum en zullen ons beperken tot een globaal overzicht, waarop van gynaecologische zijde (coll. Linthorst) nader ingegaan zal worden.

TABEL XXVII
 (Voorlopig resultaat van de in Nederland prophylactisch gegeven inspuitingen aan zwangeren,
 wegens contact met een „bewezen” rode hond-geval)

| Centre of organisation. | Pregnant women, prophylacti- cally injec- ted | | Contracted rubella | abortion | still-birth | defective Child | Children healthy born ¹⁾ | Child not yet born |
|----------------------------|---|----------------------|-----------------------|----------|-------------|--------------------|--|-----------------------|
| | Total | Data available | | | | | | |
| Rotterdam | 128 | 128 | — | 9 | — | 1? ¹⁾ | 118 | — |
| Leiden. | 37 | 42 | — | 5 | — | 1+ ²⁾ | 36 | — |
| Utrecht | 30 | 25 | — | 1 | — | (1+ ³⁾ | 221 | 2 |
| Arnhem | 3 | 3 | — | — | — | — | 2 | 1 |
| Enschede | 2 | 2 | — | — | — | — | 2 | — |
| Groningen | 11 | not yet available | — | — | — | — | — | — |
| Amsterdam | ? | .. | .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Result | 231 | 200 | nobody! | 15 | — | 3? | 1801 | 3 |

Preliminary results of prophylactic injection of Dutch pregnant
 women who had been in contact with controlled cases of rubella.

1) This child is born without „patella”; connexion with „contact
 with rubella during pregnancy” is doubtful.
 2) This child + hydranion-encephalocèle; connexion doubtful.
 3) Twin: female healthy; male + ½ hour after birth; connexion
 doubtful.
 4) Hearing of these children could not yet be controlled.

Zoals reeds gezegd zal dit materiaal verder uitgewerkt worden door een gynaecoloog.

Het percentage abortus blijkt niet hoger te zijn dan dat van volkomen ongesorteerd materiaal.

Het percentage afwijkingen, tot nu toe gevonden, is zeker ook niet boven het gemiddelde. Echter dient hierbij gelet te worden op onze 4e noot onder de tabel en bovendien op het feit, dat over een groot percentage kinderen slechts schriftelijke inlichtingen zijn ingewonnen.

Geen der ingespoten moeders kreeg zelf rode hond; dit bewijst echter nog niet de beschuttende werking van onze inspuiting, indien wij niet kunnen aantonen dat van een vergelijkbare contrôle-groep van „volwassenen, in contact geweest zijnde met rode hond”, die geen injectie kregen, er wel een behoorlijk percentage rode hond kregen.

Helaas is ons dit bij ons epidemiologisch onderzoek (zie later D IV) niet gelukt.

Toch menen wij, dat wij op deze weg moeten voortgaan, zolang wij nog geen afdoende actieve bescherming tegen rode hond hebben gevonden.

C. HET VIRUS-ONDERZOEK

I. DE IN DE LITERATUUR BEKENDE ARTIKELEN EN VERBAND MET DE RODE HOND-VIERWEKKER

1) De eerste publicatie, die ons in handen kwam, was van Hansjörg Steinmaurer (1940) uit de Universitäts-Kinderklinik van Prof. F. Hamburger te Weenen (uitvoerig vermeld bij van Gilse en Kamerbeek Ned. T. v. G. 15 Febr. 1947). Deze onderzoeker zag in praeparaten van neus-keelslijm, van bloed en van de inhoud van kantharide-blaren, van rode hond-patiënten (onder het fluorescentie-microscop na kleuring met primuline), op elementair-lichaampjes gelijkende vormsels, waarvan hij meende, dat ze het rubella-virus waren. In praeparaten, gekleurd volgens de methode van Herzberg met Viktoriablauw, zag hij ze ook, doch minder duidelijk. Het gelukte hem ze verder te enten op de chorio-allantois van het bebroede kippenei. Dat deze lichaampjes werkelijk het virus waren, heeft hij echter niet kunnen bewijzen, daar het hem enerzijds niet gelukte om proefdieren met het gekweekte „virus” te besmetten, anderzijds het kunstmatig infecteren van een kind door hem niet werd geprobeerd..

In een serie onderzoeken van 43 kinderen, contactpersonen van 1 rode hond-geval, waarvan 36 na afloop der eerste, 7 na afloop der tweede incubatieperiode ziek werden, doet hij merkwaardige mededelingen aangaande de vermeerdering en vermindering van deze lichaampjes in neus- en keelslijm, in bloedserumsediment en inhoud van kantharide-blaren. Het meest overzichtelijk geeft de volgende tabel zijn bevindingen weer:

TABEL XXVIII.

(Opgesteld naar gegevens ontleend aan
Steinmaurer, Archiv für Kinderheilk. 1940, 120 I: 1—23.)

| Day of incubat. period. | nose- and throat-mucus | blood-serum sediment | „kantharide”- blister |
|-----------------------------|--|---------------------------------|--------------------------|
| first days of incub.p. | little virus; more bact. | always a little virus | very little virus |
| 8th—12th day | little virus; more bact. | abrupt increase | very little virus |
| 13th—14th day | more virus; less bact. | less virus (into leucocytes) | small increase |
| 16th day | — | — | distinct increase |
| 17th—18th day | pure culture of virus; no more bact. | no virus! | much virus |
| after eruption/ exanthem | | | |
| 2d—3d day | less virus | — | little virus |
| 6th—8th day | no virus | — | no virus |

(Compiled according to data, derived from Steinmaurer 1940).

Indien Steinmaurer gelijk heeft en deze lichaampjes het virus blijken te zijn, dan kunnen wij uit deze tabel het volgende afleiden:

- 1e) *in het bloed* is het virus tussen de 8e en 12e dag van het incubatietijdperk in ruime hoeveelheid aanwezig; doch niet meer tijdens het uitbreken van het exantheem. (Dit klopt met onze ervaring, zie later).
- 2e) *in het neus-keelslijm* is het virus aanwezig in grote hoeveelheid op de 17e of 18e dag van het incubatietijdperk, dus vlak vóór het uitbreken van het exantheem.

De patiënt zal dus het meest besmettelijk zijn in deze periode; indien wij keelspoelsel willen onderzoeken, dan moesten wij eigenlijk kunnen laten spoelen een enkele dag vóór het uitbreken van het exantheem!

Dat er in het bloed werkelijk antistoffen gevormd worden, kon Steinmaurer bewijzen door het z.g. „Ausspar-phänomen” op te wekken: 0,2—0,3 cc serum, afkomstig van een kind, verkerende in het reconvalescentie-stadium, (venapunctie op 14e—16e dag na het verdwenen zijn van het exantheem), intracutaan ingespoten in het incubatie-tijdperk bij een patiënt, geeft bij het uitbreken van het exantheem een uitsparing rond de plek der inspuiting.

2) Reeds eerder meenden de Japanners Hiro en Tasaka (1938) te hebben bewezen, dat rode hond een virus-ziekte is: van 4 duidelijke rode hond-gevallen werd keelslijm genomen; dit werd verdund met 15 cc. physiologische zoutoplossing, daarna gefiltreerd, een deel door een Birkefeld-Filter W., een deel door een Seitz-Filter. Vervolgens werden 16 kinderen, die reeds geruime tijd goed geobserveerd, in een ziekenhuis hadden gelegen, en van wie men meende dat ze te voren geen rode hond hadden doorgemaakt, subcutaan ingespoten. Het resultaat is in de volgende tabel samen te vatten:

TABEL XXIX
(Ontleend aan Hiro en Tasaka, Monatschrift für
Kinderheilkunde 1938, 76: 328.)

| Number of children subc.-inject. | Filter | Rubella | Rubella sine exanthemate | No rubella |
|-------------------------------------|--------|---------|-----------------------------|------------|
| 6 | B.F. | 2 | 2 | 2 |
| 10 | S.F. | 2 | — | 8 |
| 16 | | 4 | 2 | 10 |

(Derived from Hiro and Tasaka 1938).

De incubatietijd bleek veel korter dan anders:

3 maal 7 d., 1 maal 8 d., 1 maal 11 d. en 1 maal 17 d.; dit staat waarschijnlijk in verband met de andere wijze van infectie.

Deze proef geeft o.i. zeker wel een bepaalde richting aan,

waarin verder gewerkt moet worden; voorts komt het negatieve gedeelte van deze proefneming overeen met onze opvatting (zie later D IV), dat de immuniteit ten aanzien van rode hond vrij groot is onder sommige bevolkingsgroepen.

3) In 1942 beschrijft Karl Habel een reeks proeven, waarbij het hem misschien wel gelukt is om rode hond over te brengen op apen, n.l. op de „Macacus Mulatta”.

Hij schrijft in zijn inleiding een soort rechtvaardiging dat hij, naar aanleiding van het veelvuldig voorkomen van rode hond in het voorjaar van 1941 (!) in en nabij Washington, ook met deze onschuldige ziekte aan het experimenteren gaat! Weinig heeft hij toen vermoed, dat hij door de ontdekking van Gregg in hetzelfde jaar, in alle landen navolgers zou krijgen!!

Nog 2 experimenten van oudere datum worden door hem gerefereerd:

4) Hess (1914) trachtte 4 apen intraperitoneaal te besmetten met bloed, ontnomen aan rode hond-patiënten binnen 24 uur na 't begin van de „rash”; slechts 1 aap kreeg temperatuursverhoging op de 19e dag; hij vertoonde echter geen rash; het witte bloedbeeld werd niet nagekeken.

Opmerking: de theorie van Steinmaurer zou dit negatief resultaat verklaren.

5) Slatineano et al. (1937) trachtten de ziekte over te brengen op mensen, konijnen en guineese biggetjes met keelspoelsel en gedefibrineerd bloed afkomstig van lijdens aan rode hond; echter met negatief resultaat.

Habel neemt materiaal, n.l. neusspoelsels en bloed van patiënten, binnen 12 uur na het uitbreken van het exantheem. Langs 4 wegen heeft hij geënt, n.l. subcutaan, intraperitoneaal, intranasaal en intraveneus; hij kon geen verschil vinden in gevoeligheid voor de één of de andere methode.

Hij ent op dezelfde dag als waarop het materiaal is verzameld; hij meent n.l. dat „stored frozen virus has proven inactive”, in tegenstelling met Burnet (zie later); hij vermeldt echter niet, bij welke vriestemperatuur het virus, dat onwerkzaam bleek, bewaard was; ook is het niet duidelijk of dit een ervaring van hemzelf is.

Hij experimenteert met 43 apen, en materiaal van 9 patiënten; 21 dagen lang na de enting worden de apen zéér nauwkeurig gecontroleerd:

2 maal per dag worden zij onderzocht op koorts, lymfklierzwellen, enantheem, exantheem en symptomen van de ademhalingswegen; 1 maal per dag, vroeg in de ochtend, vóór de voeding, wordt het aantal witte bloedlichaampjes bepaald en een bloeditstrijkje gedifferentieerd.

Om te bepalen wanneer men bij de aap zou mogen spreken van leucopenie etc., wordt eerst bij enige apen 7 dagen achter elkaar het bloed onderzocht: er was géén verandering in het witte bloedbeeld te vinden. Om er ook zeker van te zijn dat een eventuele leucopenie niet veroor-

zaakt werd door de ingreep op zichzelf en dus een onspecifieke reactie zou zijn, werd bij 3 apen — na nauwkeurige observatie — 5 cc. gedefibrineerd normaal menselijk bloed intraveneus ingespoten en bij 3 andere dezelfde hoeveelheid normaal apenbloed.

Wel vertoonden 2 van de 6 een daling van leucocyten van \pm 2000 cellen, doch alleen op de 3e dag na de enting, nooit later en niet met koorts gepaard gaande. Afgesproken werd om pas leucopenie aan te nemen, als er een daling onder het gemiddelde was van minstens 2000 leucocyten gedurende minstens 3 opeenvolgende dagen.

Resultaat van de entingen

Bij 12 apen treedt een beeld op, gelijkend op rubella nl.: koorts, (gemiddeld 10,3 dagen na de enting); leucopenie, (gemiddeld 8,7 dagen na de enting); exantheem, (gemiddeld 11,3 dagen na de enting); (relatieve lymphocytose bij 8 apen), doch geen lymphklierzwellling.

Hiervan waren 9 geënt met menselijk materiaal,
2 „ na aap-passage,
1 „ na kippenembryo-passage.

Bovendien wordt bij 15 apen gevonden: leucopenie, toename van lymphocyten en monocyten, soms koorts (geen exantheem en geen lymphklierzwellling) tussen de 5e en 14e dag na de enting.

Habel herinnert hierbij aan de „rubeola sine exanthemate” bij de mens en oppert de mogelijkheid van een dergelijke infectie bij deze apen.

Hij wijst er op, dat er blijkbaar na aap-passage meer infectie zonder exantheem optrad, want hiervan waren

8 geënt met menselijk materiaal,
6 „ na aap-passage,
1 „ na kippenembryo-passage.

De laatste 2 bewijzen van specificiteit van het ziektebeeld bij de apen zijn nog niet geleverd:

- 1e) het lukte nog niet het aap-passage-materiaal terug te enten op mensen;
- 2e) de immuniteit bij een 2e enting (na 5 tot 11 weken) was niet „daverend”: slechts 2 van de 7 bleken immuun.

Doch ook bij mensen is het voorgekomen, dat ze enige weken na een duidelijke rode hond-aanval een 2e doormaken tengevolge van het weer blootgesteld zijn aan besmetting [zie Humphrey en Eckermeyer (1947), die dit, misschien ten onrechte, „relapses” noemen; en Geiger (1918)].

Het is mogelijk, dat de immuniteit zich pas langzaam ontwikkelt; Habel was van plan om bij herhaling van deze immuniteits-test een langer interval te gebruiken.

Het voorgaande waren alle proefnemingen, gedaan uit belangstelling in de rode hond zelf, niet in verband met ons probleem: rode hond en aangeboren gebrek.

II. PROEFNEMINGEN ELDERS IN VERBAND MET DIT PROBLEEM.

- 1) Het is ons bekend uit een schriftelijke mededeling van Schipper, werkend in het Johns Hopkins Hospital in Baltimore, van 20-4-47, dat men daar reeds van 1946 af bezig is het vraagstuk experimenteel te benaderen. Een program werd opgesteld voor een jarenlang systematisch onderzoek. Begonnen werd met andere vira, o.a. werd gewerkt met het bof-virus op kippen-embryonen, zwangere konijnen en zwangere apen. Bij het onderzoek der kippen-embryonen dacht men congenitale afwijkingen gevonden te hebben, doch deze zelfde abnormaliteiten traden op in de contrôle-groepen. Zie later Ned. onderzoek onder III. In andere Amerikaanse laboratoria is men ook hard aan de slag.
- 2) Van het zeer recente onderzoek van de Australische Professor Burnet, in samenwerking met de Amerikaan Anderson is ons, eveneens uit briefwisseling, het volgende bekend:
Zij slaagden er in om bij 9 van 16 vrouwelijke studenten (vrijwilligers) rubella op te wekken door hen gefiltreerde keelspoelsels te laten inhaleren, in nevelvorm verstoven met behulp van samengeperste lucht. Volgens hen blijft keelspoelsel, afgenomen bij een patiënt op het moment dat de rash het vuurigst is, onbepaald lang actief, mits het „diep”-ingevroren bewaard wordt. Het zou dan dus mogelijk zijn om infectie teweeg te brengen op ieder moment dat het verlangd wordt. Actieve immunisatie op deze wijze in een vacantiekamp van jonge vrouwen of in kostscholen voor meisjes, valt te overwegen. Zie bedenking bij eigen onderzoek.

III. HET ONDERZOEK IN NEDERLAND.

In ons land is het onderzoek naar het virus van de beginne af, op aansporing van Prof. van Gilse, ter hand genomen door Hildernisse, onder leiding van Prof. Verlinde *). Alle hieronder volgende gegevens zijn door hem voor publicatie afgestaan:

- 1) Naar „elementair-lichaampjes” werd gezocht in bloed en keelspoelsel van patiënten, en in het allantois-vocht van met keelspoelsel besmette eieren. Volgens aanwijzing van Steinmaurer werd de kleuring van Herzberg gebruikt. Er werden massa's, op elementairlichaampjes gelijkende partikeltjes gevonden. Liet men echter uit de kleurstof volgens Herzberg het citroenzuur weg, dan was er geen enkel partikeltje meer te zien, terwijl deze zelfde kleurstof zonder citroenzuur wel elementairlichaampjes bij andere virussoorten deed aantonen.

*) In de aanvang werkte Terpstra in Rotterdam mede; hij trachtte met bloed, afkomstig van patiënten, bebroede kippeneieren te enten; ook werd gepoogd om met dit passage-materiaal guineese biggetjes een rash te bezorgen. Zonder succes. (Intussen een woord van dank voor alle medewerking.)

- 2) Om te zien of er aangetoond kon worden een schadelijke invloed van het in de chorio-allantois overgeënte virus op het zich ontwikkelende kippen-embryo, liet Hildernisse enige gente eieren uitkomen. De kuikens vertoonden een lenstroebeling. Helaas wezen zijn contrôleproeven uit, dat dit een onspecifieke prikkel was op het trauma van de intra-ovulaire inspuiting. Om deze prikkel te vermijden, heeft hij onlangs inspuitingen verricht in de luchtkamer van de bebroede eieren. Met kleurstoffen bleek een duidelijk diffunderen van de kleurstof uit de luchtkamer tot in het embryo. Keelspoelsel waarin vermoedelijk virus, gaf cataract, contrôles niet! Nader onderzoek hierover is nog niet afgesloten.
- 3) Een geschikt proefdier is waarschijnlijk *de aap*. In de na-oorlogse omstandigheden heeft het zeer veel moeite gekost om een aantal apen te bemachtigen. De proeven, die H. hiermee genomen heeft, zijn tot nu toe nog niet hoopvol. Noch door contact-besmetting (apen bij rubella-kinderen gebracht op de 1e dag van het exantheem en daarna), noch door intranasale besmetting met keelspoelsel van rubella-patiënten, kon hij bij deze apen ook maar enige afwijking opwekken: geen temperatuursverhoging, geen veranderingen in het bloedbeeld, geen rash. Verdere proefopstellingen zijn in voorbereiding. (Er moge hierbij opgemerkt worden, dat bij een normale gezonde contrôle-aap het leucocytengetal bij dagelijks onderzoek op dezelfde tijd, schommelingen vertoonde van 14.600 tot 21.900! in tegenstelling met Habel).
- 4) Het beste „proefdier” is misschien toch de *mens*: Een aantal studenten-vrijwilligers werden zowel subcutaan als intracutaan ingespoten met „besmet” keelspoelsel. Geen enkele proefpersoon echter heeft algemene of locale reacties vertoond. Het ligt in de bedoeling nu te trachten, volgens de methodiek van Burnet alsnog resultaat te krijgen. Enerzijds zou het interessant zijn, indien ter vergelijking de beschikking verkregen zou kunnen worden over een kleine hoeveelheid Australisch keelspoelsel. (Zulks is wel gevraagd, doch het lukte tot nu toe niet een hoeveelheid in Holland te krijgen). Anderzijds moet in verband met deze en dergelijke proefnemingen nader aandacht besteed worden aan de ernstige bedenking, die coll. Hoesen maakte, toen de proefopstelling met vrijwilligers besproken werd in de rubella-werkgroep: is er geen gevaar dat men de proefpersoon tegelijkertijd besmet met andere vira die eventueel aanwezig waren in de neus-keelholte van de rode hond-patiënt?
Misschien is het, met het oog hierop, verstandiger als patiënten en proefpersonen mensen te kiezen, die van immunobiologisch standpunt uit bekeken, zoveel mogelijk tot min of meer gelijke groepen behoren, bv. studenten uit een grote stad, mensen uit één dorp etc.

Aangezien Australiërs en Hollanders waarschijnlijk een geheel andere neus-keelholte-flora bezitten, lijkt ons de bovenbedoelde proefneming met Australisch keelspoelsel toch niet aanbevelenswaard.

- 5) Eén gedeelte van Steinmaurer's ervaringen is hier geheel bevestigd: het lukte H. enige malen om met 0,2 cc. reconvalescentenserum een uitsparingsverschijnsel op te wekken; dit geschiedde ook wel met gamma-globuline van reconvalescentenserum, doch het phenomeen was hier veel minder duidelijk.

In verschillende richtingen wordt in ons land nog ijverig naar een nadere identificatie van het rubella-virus gezocht.

Dit is een onderzoek, waarin niet alleen de „virus-jagers” een rol spelen, maar waarbij vooral ook de huisartsen een zéér belangrijke hulp kunnen verlenen. Juist zij zien de verse rode hondgevallen, en kunnen, door snel de werkgroep te waarschuwen, er toe bijdragen, dat de „jagers” over voldoende keelspoelsel van „1e dag rode hond”-gevallen kunnen beschikken. En dit is voor het virusonderzoek een onmisbare steun. Moge door aller samenwerking dit onderzoek, dat met nauwgezetheid, Hollandse nuchterheid en een flinke dosis zelfcritiek zal dienen te geschieden, ten slotte tot een voldoening gevend resultaat leiden!

D. DE RODE HOND

I. GESCHIEDENIS VAN HET ZIEKTEBEELD „RODE HOND” *)

in het Engels „rubella”, in het Frans „rubéole”,
in het Duits „Röteln”.

In 1930 gaf Max Dirrigl een vrij uitvoerig overzicht van de eindeloze strijd, die in alle landen gevoerd werd zowel over de naam als over de inhoud van het ziektebeeld. Wij ontleenen een en ander aan dit artikel, aan de korte overzichten in sommige handboeken en aan ons eigen Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde, opgericht in 1857.

Het woord „rubeola” wordt het eerst gevonden in een Latijnse vertaling van 1492 van Ali (Haly) Ebn Abbas al Magiusi, een Perzische arts en schrijver uit de 10e eeuw. Er staat geschreven: „Est species aliquid, inquit, quae vocatur rubeola”. In de 16e en 17e eeuw heerst er grote verwarring, doordat de naam rubeola gegeven wordt aan de meest uiteenlopende ziektebeelden.

Voor het allereerst onderscheidt Storch in 1724 in zijn „Observationes clinicae” wel een onderafdeling bij de mazelen. Meestal wordt Hoffmann genoemd (1740) als eerste auteur, die onder het hoofdstuk mazelen, de „rubeola” even noemt. In sommige handboeken wordt de eer gegeven aan de Bergen (1752). Fritsch beschrijft het ziektebeeld zeer nauwkeurig in Cullens Mediz. Nosologie (1786) en zegt, dat men het de naam van „falsche Masern” zou kunnen geven; het lijkt op mazelen, zoals waterpokken op pokken. Doch Uberlacher schrijft in 1802 nog: „dass manche Schriftsteller unter den Röteln einen besondern, sowohl von dem Scharlache, als auch von den Kindsflecken verschiedenen Ausschlag verstanden wissen wollen den es aber bei den Menschen *sicherlich nicht gibt*”.

Telkens weer schrijven onderzoekers van grote naam, dat ze niet geloven aan een apart ziektebeeld; even dikwijls wordt er door anderen weer een lans gebroken vóór het aannemen van een apart ziektebeeld, nadat zij zelf in de gelegenheid waren een epidemie te observeren. In 1807 spreekt Jahn van: „Epidemische und spezifische Röteln”, hem ook bekend onder de naam van Ritteln, Feuermasern, Rother Hund!

*) Over de geschiedenis en de verwarrende nomenclatuur van de ziekte werd door van Gilse in voordrachten reeds enige malen gesproken (zie o.a. Bulletin der Schweiz. Akad. der Med. Wissenschaften 1948).

Hij leerde het ziektebeeld pas kennen tijdens een epidemie (1804) en beschrijft het zéér duidelijk.

Hufeland daarentegen beweert in 1810 nog eens met nadruk, dat rode hond nu ten volle erkend wordt als „bastaard van roodvonk”, en zelfs de grote Schönlein maakte de verwarring zeker niet kleiner door van een „hybride vorm” te spreken, een tussenvorm van mazelen en roodvonk. (± 1830).

Wagner (1834) bestrijdt dit ten stelligste, nadat ook hij een goed inzicht in de ziekte had gekregen tijdens een epidemie (1828), doch Hufeland blijft halstarrig op zijn standpunt staan en noemt in zijn „Enchiridion medicum” van 1837 „die Röteln” nog een „Varietät des Scharlachs”.

Meiszner (geciteerd door de Man) laat er zich in zijn boek „Was hat das 19te Jahrhundert für die Erkenntniss der Kinderkrankheiten gethan” (Leipzig, 1826) nog niet over uit, vermeldt alleen, dat de Röteln wel beschouwd worden als een aparte ziekte. Doch na zelf een epidemie gezien te hebben in 1841—1842 verklaart hij zich geheel vóór het zelfstandige ziektebeeld.

Sommige Franse auteurs zijn het eens met het standpunt van Hufeland en spreken van „Scarlatine rubéoleuse”; andere, b.v. Devergie (1854), pleiten weer vóór het zelfstandige ziektebeeld; Trousseau (1877) beschrijft ook een apart ziektebeeld onder de naam van „Roséole”, en geeft een vrij uitvoerige differentiële diagnose ten opzichte van mazelen. Hij eindigt echter met als praedisponerende momenten te noemen: warmte en veel zweten, hetgeen ons denken doet aan de straks te beschrijven naamsverwarring te Rotterdam.

In Amerika is het ziektebeeld voor het eerst beschreven in 1843 door Homans.

Copeland, in Engeland, gaat zover, dat hij uit het bestaan van een bastaardvorm n.l. „Röteln” concludeert, dat ook mazelen en roodvonk niet zover van elkaar staan! Zijn landgenoot Balfour echter (gerefereerd door Zeeman in het Ned. T.v.G. 1857) bestrijdt zowel de mening, als zou Röteln een bastaardvorm zijn door gelijktijdig bestaande mazelen en scarlatina, als ook de theorie van Copeland, die meent, dat het de derde uitingvorm is van een aan alle drie gemeenschappelijk gif! In Nederland pleit Gobée (1857) weer tegen het aannemen van een aparte ziekte. Hij beschrijft een rubeola-scarlatina epidemie onder mariniers (1856), en zegt: „ik noemde de ziekte eerst rubeola, omdat het mij als een zachte vorm van scarlatina voorkwam”. Later, toen één patiënt stierf aan pharyncroup en pneumonie, wilde hij liever terugkeren tot de naam scarlatina.

Doch ook in Nederland vindt dit standpunt bestrijding: in 1860 beschrijft de Man een epidemie in Middelburg; hij is het geheel

eens met Balfour dat men, als men eenmaal een epidemie heeft waargenomen, niet meer kan twijfelen aan het bestaan van een aparte ziekte. Hij heeft echter bezwaren tegen de naam „rubeola” (in Duitsland en Nederland wel gebruikt); omdat Engelse schrijvers tot gewoonte hebben hieronder echte mazelen te verstaan! ¹⁾ Hij meent verder dat met „roseola” meestal worden aangeduid die exanthemata, die als symptomen van andere ziekten optreden en in vorm met de z.g.n. „valse mazelen” overeenkomen, b.v. de syphilitische etc. Hij stelt nu voor deze aparte ziekte *Roseola Epidemica* te noemen, in navolging van Willan. ²⁾

De Man ziet deze epidemie optreden op het eind van 1859, nadat hij eerst in 1855—'56 een mazelenepidemie had gezien, vervolgens in 1858—'59 een roodvonkepidemie, van Feb.—Juni 1859 wéér een mazelenepidemie en op het eind van 1859 een pertussis-epidemie. — Zijn 20 „Corollaria”, die hij, als conclusie van zijn onderzoek zeer overzichtelijk heeft opgesteld, kunnen de 20e-eeuwse critiek met glans doorstaan! Opmerkelijk is ook, dat hij bij verschillende patiënten beschrijft opzetting van hals-, oor- of onderkaak-klieren, vaak begeleidende rheumatische klachten, ja één keer een encephalo-myelitis vóór de uitslag!

In alle landen blijft de strijd voortbestaan, ook in Duitsland, waar Thomas in 1874 in Von Ziemssen's Handbuch der Speziellen Pathologie und Therapie een zeer duidelijke beschrijving geeft van het gehele ziektebeeld, doch Kassowitz in hetzelfde jaar er voor pleit de naam Röteln uit de Pathologie te verbannen.

Tenslotte wordt de strijd beslecht, voor zover het tenminste mogelijk is — aldus Schick — over de zelfstandigheid van een ziektebegrip te beslissen op een congres: op het internationale congres te Londen in 1881 delen verschillende grote onderzoekers zoals Cheadle, Squire, Shuttleworth etc. hun ervaringen mede over rode hond-epidemieën. Zelfs Kassowitz liet zijn bedenkingen varen op grond van een door hem zelf waargenomen epidemie. Men kwam nu overeen dat „Masern” (= English measles) onderscheiden moest worden van „Röteln” (= German measles). — Een tweede stap vooruit betekende het, dat men eindelijk op het reeds in 1866 geponeerde voorstel van Veale inging, om in de Engels sprekende landen de tot verwarring gevende namen als *Roseola Epidemica*, German measles etc. etc. (vgl. Edwards waren er

¹⁾ Een gewoonte, die, zoals ons bij herhaling bleek, heden ten dage nog niet geheel verlaten is! Zie Habel o.a.

²⁾ Een verdere uitwijding over de naam volgt: in Duitsland spreekt men van Röteln, soms uitgesproken als „Rhitheln” en „Rother Hund”. In Nederland wordt het, foutief, vaak of roodvonk of mazelen genoemd, maar alléén in Rotterdam spreekt men van de „Rode Hond” — doch zeelui noemen gewoonlijk hun lichen tropicus rode hond, dus (waarschijnlijk) bestaat hier verwarring doordat men de Hollandse naam voor lichen ook aan deze *Roseola* geeft.

16 synoniemen, vlg. Dirrigl nòg meer) te laten varen en voortaan te spreken van „Rubella”. In het Duits bleef in gebruik „Röteln”, in het Frans „rubéole”, en daarnaast hier en daar de Latijnse naam „rubeola”.

Nu moet men zich niet voorstellen dat er op slag licht en klaarheid kwam betreffende het ziektebeeld „rode hond”. Het zouden geen mensen van de wetenschap geweest zijn, en zeker geen echte medici, indien alle onderzoekers zich nu maar als „zoete jongens” bij de congres-uitspraak hadden neergelegd. Het duurt nog jaren voordat Hensch en Nothnagel zwichten; in 1899 achten Hebra en Kaposi (Wenen) nog geen grond voor het erkennen van een apart ziektebeeld aanwezig!

In ons eigen land wederom geeft Elsevier Dom in 1894 een zeer goede beschrijving van het ziektebeeld naar aanleiding van een epidemie in Schiedam. Nog duidelijker dan de Man legt hij de nadruk op de *lymphklierzwellung*, waarop hij slechts de laatste 9 patiënten nakeek doch die hij bij alle 9 vond; met name vergrote glandulae cervicales superficiales en vergrote glandulae jugulares superficiales.

Tot onze verbazing vonden wij nergens in de verslagen over de heersende strijd, het symptoom lymphklierzwellung in geding gebracht. Toch heeft in Denemarken Oscar Block (gecit. door Fløystrup) in „Hospitalstidende” (Copenhagen 1882) het beschreven en er diagnostische waarde aan gegeven! Hij verzamelde 18 gevallen van „rode hond” en vond adenitis bij allen. Voorts meldt Fløystrup, dat zijn vader tijdens een epidemie in 1897—’98 25 gevallen van rode hond had gezien en bij allen adenitis vond, soms één week vóór het exantheem en voortbestaande vaak enige weken na het verdwijnen ervan.

Tegen het einde van de 19e eeuw zien we de oude strijd onder een ander aspect te voorschijn komen. Wij bespraken reeds tevoren dat de soms treffende gelijkenis met roodvonk allerlei spraak- en begripverwarrende namen in de wereld had gebracht, zoals „rubéole scarlatineuse”, „bastaard van scarlatina”, „pseudo-scarlatina” etc.

Volgens Rietschel (Zie Handbuch der Kinderheilkunde, Pfaundler und Schloszman, 1931, 4de druk, II p. 251) heeft Thomas het eerst de hypothese uitgesproken als zou er nòg een zelfstandige ziekte zijn tussen rode hond en scarlatina in. Hij zag zelf nooit anders dan rode hond-gevallen gelijkend op mazelen, maar laat de mogelijkheid open voor een andere aparte, op roodvonk gelijkende ziekte.

De Rus Filatow nu maakt in zijn „Verlesungen über akute Infectiouskrankheiten” (uitgegeven: Wenen 1897) een scherp onderscheid tussen de „Röteln” en de „rubeola scarlatinosa”. De zelfde gedachtengang vinden wij in ons land bij van Wely. (zie

verslag 12e vergadering van de Ned. Vereniging voor Paediatrie in Ned. T. v. G. 1898), die een lezing houdt over „rubeola en scarlatinoïd”; hij meent dat rubeola niet tweeslachtig is, maar stelt in schema de differentiële diagnose op tussen rubeola, scarlatinoid en scarlatina. Hij besluit zijn voordracht met de prophetie, dat toekomstige aetiologische en bacteriologische onderzoekingen het vraagstuk zullen moeten oplossen wat betreft de immuniteit en de onderlinge verhouding dezer 4 ziektevormen! (Mazelen natuurlijk beschouwd dan als de 4e.) In de nabetrachting wordt naar voren gebracht dat Filatow dezelfde onderscheiding reeds maakte.

In 1900 dringt Dukes er sterk op aan om de scarlatiniforme rubeola the „fourth disease” te noemen. Deze zou zich dan onderscheiden van de echte scarlatina door zijn lange incubatie-tijd en zijn beloop zonder complicaties! In 1910 schrijft Schick, dat hij zich aansluit bij de waarschuwing van Heubner, om de Filatow-Dukes'se ziekte zo maar niet als vaststaand ziektebeeld te erkennen. Feer gelooft er echter wèl in.

In 1914 wordt in ons land door Kramer ook waarde gehecht aan de diagnose „vierde ziekte”, waarvan hij 4 patiëntjes beschrijft. Hij geeft echter toe, dat men bij een sporadisch geval eigenlijk de differentiële diagnose t.o.v. roodvonk niet kan stellen, daar ook de lichaampjes van Döhle soms gevonden worden.

In de latere leer- en handboeken wordt er soms over gezwe- gen, soms nogal sceptisch over geschreven:

- 1) In Jochmann's Lehrbuch (2e druk 1924) wil Hegler er eigen- lijk niet aan.
- 2) In Gorter's leerboek (2e druk, 1929) staat de vierde ziekte met kleine letters beschreven; de schrijver staat er zeer sceptisch tegenover en eindigt met de woorden: „Voorlopig is het bestaan van de vierde ziekte onbewezen te noemen”. In de 5de druk (1948) blijkt de auteur nog dezelfde mening toegedaan.
- 3) In Pfaundler und Schloszmann (4e druk, 1931) schrijft Rietschel een scherpe kritiek op het onderzoek van Dukes, en hij eindigt met de hoop uit te spreken, dat dit nu de laatste mededeling moge zijn over dit ziektebeeld, dat in werkelijk- heid geen reden van bestaan heeft.
- 4) Bij Harries en Mitman (1944) wordt het ziektebeeld bij de differentiële diagnose niet genoemd; bij Top (1947) en Brenne- mann (1948) evenmin.

Zoals wij in het volgende hoofdstuk zullen zien, zijn voor ons naast het exantheem, de *gezwollen lymphklieren* en de *verande- ringen in het bloedbeeld* onmisbare symptomen voor de diagnose „rode hond”.

De aandacht, gewijd aan de lymph-adenitis als diagnosticum is bij de verschillende auteurs tussen 1910 en 1920 nog zéér ver- schillend: bij Flöystrup troffen wij het volgende overzicht aan:

Romberg vermeldt ze in 1907 niet, in 1913 terloops. Schick (1910) schrijft echter dat er duidelijke zwelling optreedt van de „Occipitaldrüsen”, en citeert nog verder Klaatsch, Hamburger en Schey.

Aser (1919) merkt op, dat gezwollen lymphklieren vaak als een pathognomonisch teken beschouwd worden, doch dat ze z.i. vaak ontbreken. (Dit in weerwil van de scherpe klinische beschouwing destijds van zijn landgenoot Oscar Block).

Dieulafoy (1911) meent, dat er wel soms gezwollen lymphklieren gevonden worden, doch dat deze niet karakteristiek zijn voor „la rubéole”, omdat ze ook bij „la rougeole” voorkomen. Tenslotte laat Osler (1918) een heel ander geluid horen: hij acht de gezwollen lymphklieren „as one of the chief points of distinction between röteln and measles”.

In de handboeken van deze tijd is men het over dit symptoom als belangrijk diagnosticum wel vrijwel eens, al gaat niemand zover als Glanzmann (1929, 1934) die de rode hond uit de rij van de acute exanthemen wil halen en wil rangschikken onder de „benigne infectiöse lymphblastosen”, samen met de klierkoorts, wegens de op de voorgrond staande reactie van het gehele lymphoïde apparaat.

De veranderingen in het witte bloedbeeld zijn pas bestudeerd sinds het begin der 20e eeuw.

Plantenga (1905) doet verslag van een onderzoek waaruit hij concludeert, dat het witte bloedbeeld bij rode hond en bij mazelen zich precies op dezelfde wijze gedraagt.

In 1906 gaven Hildebrandt en Thomas er een zeer nauwkeurige beschrijving van, waarmee wij het 40 jaar later in grote trekken nog eens kunnen zijn. Zij hebben gewezen 1e) op de daling van het aantal leucocyten tijdens de ziekte, met een minimum op de derde dag; 2e) op de stijging ervan na afloop van de ziekte, met een top ± 2 tot 3 weken na het begin van het exantheem; 3e) op de relatieve lymphocytose, (zelfs een toeneming van de lymphocyten tot het dubbele); 4e) op het voorkomen van veel overgangsvormen n.l. „Türksche Reizungsformen”, en van „Plasmazellen”, van de derde tot de vijfde exantheemdag.

Daar de beoordeling van het bloedbeeld bij rode hond heden in het brandpunt van de belangstelling staat (in verband o.a. met de organisatie der prophylaxe, zie Hoofdstuk B) hoort een nadere bespreking ervan niet thuis in dit hoofdstuk der historie, maar in het volgende.

II. HET ZIEKTEBEELD EN DE DIFFERENTIELE DIAGNOSE.

Rode Hond is een, in het algemeen licht verlopende, infectieziekte, met lange incubatie-periode, weinig of geen vooruitlopende verschijnselen, geen of matige kort durende koorts, vrij typisch

exantheem, duidelijke lymphklier-zwelling (vooral op het mastoïed, achter de M. sterno-cleido-mastoïdeus en onder de protuberantiae occipitales, doch ook in de sulcus bicipitalis, oksel en lies), meestal karakteristiek bloedbeeld en uitzonderlijk weinig complicaties.

Incubatie-periode:

Men verstaat hieronder de periode tussen het moment van besmetting en het uitbreken van de eerste verschijnselen. Vaak echter vallen deze verschijnselen (zie onder) vrijwel tegelijkertijd met of slechts enige uren vóór het uitbreken van het typische exantheem. Het is daarom bij deze ziekte verleidelijk, de incubatie-periode te berekenen uit het aantal dagen tussen de eerste dag van het exantheem van het primaire geval en de eerste dag van het exantheem van de secundaire gevallen, tenzij nauwkeuriger gegevens beschikbaar zijn.

Scheltema, die in het voorjaar van 1916 talrijke rode hondgevallen observeerde, zag in één gezin 6 kinderen ziek worden, respectief 17, 18, 19 dagen na het uitbreken van het exantheem bij de eerste patiënte.

Benzing (1920) kon bij twee van de 16 nauwkeurig door hem beschreven gevallen, berekenen, dat 2 secundaire gevallen begonnen 18 en 21 dagen na het uitbreken van het exantheem bij de primaire gevallen.

Hasselmann-Kahlert (1926) berekende als incubatie-periode 18—20 dagen bij alle secundaire gevallen, die ziek werden nadat op een roodvonkafdeling rode hond was binnengesleept.

Glanzmann (1934) geeft in het leerboek van Von Bergmann een gemiddelde van 17—23 dagen.

De Anglo-Saksische leerboeken geven een iets kortere duur op:

Brennemann (1948) 14 tot 21 dagen met een gemiddelde van 17 dagen; met nadruk wordt er aan toegevoegd, dat de secundaire gevallen bij familie-contacten binnen 14 dagen ziek kunnen worden. Top (1947) geeft aan 14—21 dagen, met een gemiddelde van 17. Harries en Mitman (1946) 14—19 dagen, doch met de mededeling er bij, dat de periode van 17 of 18 dagen het meest voorkomt.

Nobécourt (1934) geeft aan als gemiddelde 14—16 dagen, maar voegt er aan toe dat een duur van 18, 20 ja 24 dagen vaak gevonden wordt.

Prodromi:

Zoals gezegd, zijn er vaak geen vooruitlopende verschijnselen. Het komt nog al eens voor, dat een schoolkind, van huis gegaan zonder een enkele klacht, halverwege de ochtend naar huis wordt gestuurd „omdat het gezicht zo rood is opgeblazen” of „omdat het gezicht plotseling onder de vlekjes zit”. Er zijn echter ook

patiënten, voornamelijk volwassenen, die achteraf vertellen, zich al weken lang „lamendig” te hebben gevoeld, d.w.z. ze waren moe, hadden hoofdpijn en een gevoel van onbehagen.

Benzing gaat uitvoerig in op de prodromi van zijn patiënten; zijn titel luidt: „Ueber *ungewöhnliche* Verlaufsformen von Röteln”. Verhoudingsgewijze heeft hij veel prodromi waargenomen; slechts bij 5 van de 16 waren zij niet aanwezig.

Hij onderscheidt:

a) Catarrhale verschijnselen: Rode keel, lichte conjunctivitis met nu en dan enige lichtschuwheid, verkoudheid en soms hoesten. Onze indruk is, dat deze symptomen wel hier en daar voorkomen, doch veel minder uitgesproken zijn dan bij mazelen.

b) Prodromaal braken: Benzing zag dit bij 1 van de 16 gevallen. Van de oudere schrijvers schijnt Bahrdt (1905) het vaak gezien te hebben.

c) Algemeen onwel zijn: Zie boven. Soms opvallend bleek zien.

d) Prodromaal exantheem: Soms kleine rode vlekjes op het zachte gehemelte, waar vooral oudere schrijvers nogal de nadruk op leggen, o.a. Forchheimer, Emminghaus, Thomas, Kassowitz — geciteerd door Scheltema. Brennemann noemt ze: de „Forchheimer spots”. Volgens Feer () soms kleine bloedpuntjes in de buurt van de uvula. (Zie later).

e) Prodromale temperatuurstijging: Bahrdt (1904) zag dit verschijnsel vaak in zijn 3e „Manbunger Epidemie”. Benzing zelf zag het driemaal bij patiënten, bij wie geen andere prodromi aanwezig waren.

f) Prodromale zwelling der lymphklieren: Hierover zijn vrijwel alle auteurs het eens. Benzing haalt vele schrijvers aan; reeds in 1864 zegt Thierfelder: De zwelling der lympho-glandulae subauriculares is het enige constante prodromaalsymptoom. Theodoor meent, dat men hieraan het uitbreken van rode hond zeer vaak met zekerheid kan voorspellen. Alleen Steiner ontkent het bestaan ervan, evenals van alle andere genoemde prodromen. Scheltema kon dit verschijnsel bij de 6 secundaire gevallen in 1 gezin mooi waarnemen. Flöystrup (1923) beschrijft gezwollen lymphklieren, aanwezig 6 dagen voor het uitbreken van het exantheem. Benzing zag het driemaal: enkele uren, 2 dagen en 8 dagen voor het exantheem.

De koorts:

Veel gevallen blijven geheel zonder koorts; als er koorts aanwezig is, dan stijgt ze bij kinderen zelden boven de 39°, bij volwassenen soms hoger.

Glanzmann onderscheidt 2 typen:

1. Het descenderende type, waarbij de temperatuur op de eerste dag hoog is, dwz. ca. 39°, om dan vervolgens in enkele dagen te dalen.

2. Het ascenderende type, waarbij de temperatuur elke dag een graad stijgt: 37°, 38°, 39° tot 40° toe, om dan kritisch te dalen. Leithner (geciteerd door Glanzmann) beschreef gevallen met langer aanhoudende koorts, nl. tussen 39° en 40° gedurende 9 dagen!

Het exantheem:

Voordat het eigenlijke exantheem optreedt, is soms het gezicht vlamvend-rood opgeblazen. Spieler noemt dit de „Gedunsenheit des Gesichts”; één van Benzings patiënten klaagde: „als reiche die Haut nicht aus.”

Deze roodheid gaat over in het eigenlijke exantheem, dat meestal bestaat uit vrij kleine (kleiner dan bij mazelen, groter dan

bij roodvonk) omschreven *rose* vlekjes, soms iets papilleus. Het begint vaak in het gezicht, op neusrug en voorhoofd — ook op behaarde hoofdhuid — het laat mond en neus niet vrij; het zet zich voort in de hals, op de romp, de bovenste extremiteiten, de nates en de onderste extremiteiten. De meeste schrijvers wijzen er op, dat geen moment het hele lichaam in „lichter laaie” staat, maar dat het voortgaat in „Schüben” (aldus Heubner, Feer, Glanzmann). Ook in de Anglo-Saksische leerboeken wordt op dit verschijnsel gewezen: als het exantheem op de romp heel duidelijk is, is het vaak in het gezicht al bijna verdwenen; terwijl het zich voortzet op de onderste extremiteiten, verbleekt het op de romp.

Confluëren vindt soms op de romp plaats; een enkele keer ook op het gezicht, volgens Benzing.

Het exantheem kan zeer vluchtig zijn en ter nauwernood één dag bestaan. Volgens eigen waarneming kan het 6 dagen en nog langer duren.

Brennemann o.a. geeft aan, dat het exantheem bij één patiënt vaak „scarlatiniform” op de ene plaats en „morbilliform” op een andere plaats is. Onszelf is opgevallen, dat er twee soorten rubella-exantheem bestaan, doch bijna nooit optredend bij één patiënt. Naast het tevoren beschrevene troffen wij enkele malen aan een zeer fijn scarlatiniform exantheem, dat met enige bleekheid om neus en mond, roodheid van de keel en van de tongpunt, ons deed twifelen over de vraag, of we niet met een echte scarlatina te maken hadden. De op de typische plaatsen aanwezige gezwollen lymphklieren en de verschuiving in het bloedbeeld deden ons toch de diagnose „rubella” stellen. (Het verdere beloop, waarbij geen vervelling en geen complicaties optraden, bevestigde wel enigszins onze diagnose). Glanzmann besteedt ook aandacht aan deze vorm en legt de nadruk op de haematologische afwijkingen; hij citeert ook een treffend voorbeeld van Feer.

Een enkele keer begint het exantheem niet in het gezicht; het kan zich ook juist tot het gezicht en een gedeelte van de hals beperken. Koplik (geciteerd door Scheltema) oppert de mogelijkheid van „rubeolae sine exanthemate”. Flöystrup (1923) beschrijft hiervan een duidelijk voorbeeld: bij een 9-jarige jongen zijn talloze kleine, zachte, beweeglijke lymphklieren te voelen op de voor rubella typische plaatsen; een paar dagen later klaagt hij over hoofdpijn, hij is wat verkouden, heeft een lichte conjunctivitis en braakt wat. Het gehemelte is wat rood. Er is koorts. Er bestaat jeuk over het gehele lichaam. Een enkel twijfelachtig bleek vlekje in het gezicht; geen uitgesproken exantheem. Na enkele dagen is alles verdwenen, behalve de lymphadenitis, die 2½ week later nog te voelen is! Epidemiologisch gezien is dit hoogstwaarschijnlijk toch een geval van rubella geweest; immers enige klasgenoten maakten enige weken tevoren deze ziekte door, en een jonger broertje vertoonde precies 14 dagen later een typisch rubella-exantheem tezamen met alle andere verschijnselen.

Vaak is het exantheem begeleid door een heftige jeuk. Een

van onze patiënten kreeg het 's nachts zo benauwd van de jeuk, dat ze uren lang uit het raam hing, om de koele nachtwind langs haar gloeiende armen te laten strijken.

Volgens Brennemann verbleekt het exantheem zonder pigmentatie achter te laten; wij zagen soms wel een lichte bruine verkleuring, zoals Glanzmann ook aangeeft.

Schilfering is, indien aanwezig, heel fijn en gering (Rietschel).

De gezwollen lymphklieren:

Wij zagen reeds, dat in de verschillende tijdvakken zeer uiteenlopend geoordeeld werd over de waarde van dit symptoom.

Glanzmann gaat heel ver: hij acht het ziektebeeld gekenmerkt door de systematische zwelling van bijna alle perifere lymphklieren en meent, dat dit symptoom veel belangrijker is dan het exantheem; immers de lymphklieren zijn vaak al dagen van te voren gezwollen en kunnen nog 3 tot 6 weken na het verdwijnen van het exantheem gezwollen blijven (Leithner, Glanzmann). Ook onze landgenoot Kuiper (1928) legt in zijn klinische les over de differentiële diagnostiek der acute exanthemen de nadruk op de algemene klierzwelling en noemt deze „een symptoom, dat zich nog niet in aller aandacht mag verheugen”. Het onderzoek wordt vergemakkelijkt door enkele handgrepen. Het verdient aanbeveling, als volgt te werk te gaan:

a) Tast men over het achterhoofdsbeen naar de nek, dan vindt men symmetrisch ter weerszijden van de wervelkolom, op de haargrens enkele erwt- tot hazelnootgrote klieren, meestal de *suboccipitale* genoemd. Verder dient gelet op de aanwezigheid van gezwollen lymphklieren:

b) op de *processus mastoideus* beiderzijds;

c) in de nek aan beide zijden van de strekspier, de *M. sternocleido-mastoideus* (Kuiper raadt aan, tussen de vingers en de duim de strekspieren te vatten en nu de hand van boven naar beneden te bewegen: men vindt de gezwollen lymphklieren dan in een rij liggen);

d) vlak vóór het oor op de jukbeenboog (waar Kuiper speciaal op wijst);

e) in de *elleboogplooi* (ook hierop wijst Kuiper);

f) in de *okselholte* (soms, evenals)

g) in de *lies*;

h) in *hals en onder onderkaak!* (deze zijn vaak gezwollen, doch bij kinderen heeft dit symptoom o.i. weinig of geen betekenis bij het stellen van de diagnose „rubella”. Volgens Koplik is de zwelling in de hals links sterker dan rechts).

O p m e r k i n g e n:

ad c): Bij het draaien van het hoofd worden de klieren achter de *M. sternocleido-mastoideus* soms heel mooi zichtbaar, zie Plaat in het leerboek van Jochmann-Hegler (1924, 2e druk, pag. 775). ad f) en g): Kuiper meent, dat de lymphklieren in oksel en lies sterker gezwollen zijn, dan bij mazelen en roodvonk. Over hun

aanwezigheid lopen de meningen nogal uiteen: Glanzmann schrijft: „In der Regel”, Jochmann: „Zuweilen”, Harries en Mitmann: „Occasionally” en bij Brennemann staat zeer onopvallend: „Other superficial nodes may be enlarged”.

In het begin zijn de klieren licht drukgevoelig. Tot verweking en verettering komt het vrijwel nooit. Een enkele maal, (volgens Tidy), schijnt de adenitis enige weken later weer op te leven, vergezeld van een algemeen onwelzijn.

Wat de waardering van dit symptoom betreft, het volgende: Wij hechten zelf grote waarde aan het vinden van gezwollen lymphklieren, suboccipitaal, op de processus mastoideus en achter de M. sterno-cleido-mastoideus. Vinden wij hen op geen der genoemde plaatsen aanwezig, dan durven we de diagnose „rode hond” niet te stellen. Parallel hiermee vertoont het bloedbeeld dan ook niet diè veranderingen, die voor rode hond typisch mogen worden genoemd. Zie later.

Een beter inzicht in de betekenis der zwelling van het lymphatisch apparaat is te verkrijgen door patholoog-anatomisch onderzoek*).

Milt:

Glanzmann heeft in verscheidene gevallen een harde milt-tumor bij diep zuchten tegen de vingers voelen komen. In Jochmann staat, dat de milt niet te voelen is. De veel oudere onderzoekers Hildebrandt en Thomas (1906) menen daarentegen, dat ze meestal vergroot is. Benzing vond slechts bij 1 der 18 patiënten de milt gezwollen en dit patiëntje had een uitgesproken „status lymphaticus”. In de tweede serie gevallen, onderzocht in Rotterdam (zie later), werd regelmatig naar dit symptoom gezocht, doch het werd niet gevonden.

Andere verschijnselen, die niet constant voorkomen:

I. Tandvleespijn:

Op deze klacht wordt met nadruk gewezen door Bennett en Copeman (1940), die in een voorjaarsepidemie van 1940 meer dan 300 rode hond-gevallen waarnamen. Zij noemen intense pijn van het tandvlees, meestal beginnend op de 2e dag, onder de complicaties. In de voorjaarsepidemie van 1947 in Rotterdam hoorden we deze klacht bij volwassenen zo veelvuldig, dat wij het liever een vaak voorkomend begeleidend verschijnsel tijdens epidemieën zouden willen noemen, dan een complicatie.

*) Coll. de Jonghe, hoofdassistent-chirurgie Bergweg Ziekenhuis Rotterdam, exstirpeerde op ons verzoek een postauriculair lymphkliertje bij een (zeer gezonde) baby die rubella doormaakte; bij pathol. anat. onderzoek vond coll. Mej. van Beek (Leiden) lymphatische hyperplasie, echter weinig plasmacellen. Bij pathol. anat. onderzoek van tonsillen van 2 kinderen bij wie één dag na de tonsillectomie rubella-exantheem optrad, werd een verschillend beeld gevonden; bij het eerste geval zag coll. v. Beek onder het epitheel een dikke laag plasmacellen (zie van Gilse, Bull. der Schweiz. Akad. enz. 1948), bij het tweede onderzoek slechts een lichte plasmocytose.

II. *Rheumatoïde klachten:*

Ook deze worden door verschillende auteurs onder de complicaties gerangschikt, o.a. door Bennett en Copeman, zie later, pag. 153. Evans (1942) beschrijft arthritische pijnen en stijfheid der gewrichten. Wederom zijn wij geneigd, deze klachten liever als veelvuldig voorkomend begeleidend verschijnsel te beschouwen, speciaal bij volwassenen in tijden van epidemie.¹⁾

III. *Keelverschijnselen:*

De reeds eerder aangehaalde Bennett en Copeman vonden bij 45 van een groep van 135 patiënten een lelijke folliculaire tonsillitis, met betrekkelijk weinig klachten. Evans herinnert ook aan de ernstige angina tijdens de epidemie van 1942.

IV. *Haemorrhagische vorm:*

Voor zover ons bekend, is er eenmaal een haemorrhagische vorm van rubella beschreven, n.l. door Justus Ström (1940). Hij meent, dat deze vorm moet worden genoemd „Rubeola ecchymotica” en dat men niet met een complicatie te maken heeft. Het bloedonderzoek hierbij geeft dan ook een geheel ander beeld dan bij de complicatie, die we later met de naam „Purpura” zullen aanduiden.

Schr. wijst er op, dat er eigenlijk bij iedere rubella-patiënt lichte tekenen van neiging-tot-haemorrhagieën te vinden zijn, dus als onderdeel van het symptomen-beeld: Dunlop beschreef in 1870 reeds petechiën van gehemelte en uvula, Erskine in 1880 eveneens. Deze slijmvlies-bloedingen ziet men vaak, de huidbloedingen zouden zeldzaam zijn. In verschillende leer- en handboeken worden ze niet genoemd, of er staat, dat ze niet voorkomen. Dunlop echter zag bij twee gevallen vlekjes in de oksel-holte, die bij druk niet weggingen. In het handboek van Pfaundler-Schlossmann (1931, 4e druk, II. pag. 248) maakt Rietschel melding van een mededeling van Hottinger, die tijdens een epidemie in 1929 te Düsseldorf verschillende gevallen van haemorrhagisch exantheem waarnam.

Ström beschrijft twee gevallen uitvoerig: eerst talrijke petechiën in het mondslijmvlies, later over het gehele lichaam bloedinkjes in de efflorescenties van het exantheem; bij beiden normaal thrombocyten-getal, normale bloedingstijd (Duke) 2½ minuut, normale stollingstijd (Bürken), normale retractie van het bloedstolsel, negatieve „Nadelstich- und Injektionsproben”, alleen afwijkende getallen bij de capillair-resistentie proef volgens Göthlin: na stuwung van de arm gedurende 15 minuten met 50 mm. Hg-druk een zeer groot aantal petechiën. Dus een locale vermindering van het weerstandsvermogen van de capillairen ter plaatse van de efflorescenties, doch waarschijnlijk ook wel een

¹⁾ Bij vele patiënten namen wij zelf een rode zwelling waar van sommige gewrichten; vaak bleven nog klachten bestaan, lang na het verdwijnen van het exantheem.

algemene aandoening der capillairen. In zijn nabeschouwing zegt Ström het volgende:

Lindqvist (1937) ging de gehele literatuur na over de resistentie der capillairen; volgens hem zou, naar opgave van Hecht en Meyer, er bij rubella geen verminderde capillair-resistentie zijn. Het aantal door hen onderzochte gevallen is echter gering. In 1938 onderzocht Kernau van 35 gevallen van ongecompliceerde rubella de capillaire resistentie met de zuigklok volgens Hecht; hij vond, dat deze daalt tijdens het exantheem-stadium en weer normaal wordt bij het verbleken van het exantheem en dat de graad van deze daling min of meer evenwijdig loopt aan de intensiteit van het exantheem.

Het bloedbeeld:

De discussies over de veranderingen in het witte bloedbeeld en over de diagnostische waarde ervan zijn nog niet gesloten. Speciaal over de vraag, of men „plasmacellen” in het bloed als een afzonderlijke celsoort mag beschouwen, zijn de verschillende onderzoekers het niet eens. (Zie o.a. de Vries: Leerboek der Bloedziekten, Amsterdam 1947, aangehaald door van Gilse in Bulletin der Schweiz. Akad. der Med. Wiss. 1948). Daar de handboeken over het algemeen de gegevens ontleenen aan andere onderzoekers, meenden wij goed te doen onze conclusies slechts te baseren op de oorspronkelijke literatuur. Met nadruk willen wij wijzen op het gevaar van het citeren van een enkele zin uit een artikel, of van een gedeelte van een artikel, omdat hierdoor de bedoeling van de schrijver(s) soms geheel verloren gaat. In Brennemann's handboek (1948) b.v., wordt van „plasmacellen” in het geheel niet gesproken; dit wordt begrijpelijk indien men het artikel van Mac Bryde en Charles (1935), waaraan de gegevens in dit handboek zijn ontleend, nauwkeurig leest! Deze 2 Amerikanen zijn n.l. van mening, dat het herkennen van „plasmacellen” en „Türksche prikkelcellen” te moeilijk is voor de gewone huismedicus, hebben daarom gezocht naar een, minder kennis van bloedbeelddifferentiatie vereisende, houvast; ondertussen menen zij ook, dat "for those prepared to identify them (= plasmacells a.s.o.), they are an additional aid in diagnosis". Zij meenden nu in de verhouding granulocyten tot lymfocyten (waarbij ook plasmacellen en lymfhoïde cellen werden inbegrepen) op de verschillende ziektedagen reeds voldoende diagnosticum voor de huisarts te hebben gevonden.

Het overnemen in een zó belangrijk handboek van een gedeelte van dit artikel, met graphiek erbij, maar zonder verdere verklaring, met welk doel de schrijvers een dergelijke vereenvoudiging van het onderzoek hebben voorgesteld, is ons inziens één voorbeeld van onjuist citeren, waardoor de interpretatie van het bloedbeeld zeer verward wordt. Zo menen wij ook, dat Rietra (1948) in zijn beschouwing over „de diagnose Rubeola” niet duidelijk genoeg doet uitkomen, in welke geest het door hem aangehaalde

artikel van Carroll (1934) geschreven is. Zoals wij hieronder zullen zien, legt Carroll juist de nadruk op het constante voorkomen van plasmacellen bij rubella, terwijl hij meent dat verdere andere characteristics een differentiële diagnose met mazelen mogelijk maken.

Wij hebben nu de belangrijke punten uit de literatuur naast elkaar gesteld en vervolgens enige eigen ervaringen gegeven, die wij (in casu coll. mej. van Gilse en schrijfster dezes) opdeden bij het systematisch vergelijken der resultaten van haematologisch en klinisch onderzoek van $\pm 300^*$) patiënten te Rotterdam.

In de volgende tabel zijn de belangrijkste gegevens uit 3 artikelen, geschreven resp. door de Zwitser Glanzmann, de Engelman Carroll en de Amerikanen Mc Bryde and Charles, naast elkaar gezet.

TABEL XXX.

(vergelijking van 3 artikelen, betreffende het bloedbeeld bij rubella.)

| picture of the white blood-cells | derived from Glanzmann (1929) | derived from Carroll (1934) | derived from Mac Bryde and Charles (1935) |
|----------------------------------|--|--|--|
| a) number of leucocytes | first day of exanthem — 13.000 rapid decrease — 3.000—4.000 on third day exanthem | already first day of exanthem rapid decrease | decrease 15.000 |
| b) neutrophils | 1) absolute and relative decrease until 4th—6th day. 2) no juvenile cells | 1) decrease from 3rd-4th—6th-7th day. 2) no juvenile cells. | 1) decrease until 48 % on the 4th day. 2) no juvenile cells. |
| c) eosinophils | are staying; often increase | increase from 3rd—5th day | increase from 3rd—6th day |
| d) lymphocytes | 1) increase 2) many juvenile cells | 1) increase from 4th day 2) many juvenile cells | 1) increase, max. on 4th day |
| e) plasmacells | 5—10 % max. on 4th—5th day | 3—11 % max. on 3rd—4th day | inconstant 2 %—6 % on 3rd day (to be indentified by specialist only) |
| f) monocytes | normal; 6—8 % | increase—11 % | increase/lymphocytes |

*) Dit getal stemt niet overeen met elders genoemde getallen betreffende huisbezoek; wij beperken ons bij de beschouwing van het bloedbeeld tot praeparaten, die coll. mej. van Gilse zelf differentieerde.

Naast enkele verschillen zien wij bij deze schrijvers grote eensgezindheid. Uit dit overzicht blijkt ons inziens duidelijk de juistheid van Hickling's mening (1925), die wij ook geheel willen onderstrepen: bij de beschouwing van het bloedbeeld gaat het niet alleen om het al of niet aanwezig zijn van één bepaald soort cellen, maar ook om de onderlinge verhouding van alle witte bloedcellen.

Hoewel enkele onderzoekers niet veel waarde hechten aan het al of niet voorkomen van plasmacellen (zie o.a. Herderschee, 1946 2e druk); of bedenkingen hebben tegen het begrip en de nomenclatuur ervan (zie de Vries 1947), zijn vele anderen van mening dat het vinden van plasmacellen een belangrijke steun geeft bij het stellen van de diagnose „rubella”, terwijl zij tegen de terminologie blijkbaar geen enkel bezwaar hebben.

Weber (dissertatie Zürich 1920) schrijft, nadat hij tevoren de lymphklierzwellung als symptoom behandeld heeft: „das zweite, ebenso pathognomonische Symptom ist der überaus charakteristische Blutbefund, die Vermehrung der Plasmazellen”. Benzing (Tübingen, 1920) vindt ze bij alle 16, door hem zeer nauwkeurig waargenomen gevallen. Moeschlin (1940) stelt een uitvoerig onderzoek in naar de herkomst van de plasmacellen in het bloed bij rode hond-patiënten, nadat het hem gefraspeerd had, dat zij constant bij deze patiënten voorkomen met een max. van 6 à 7 % op de 4e of 5e dag van het exantheem.

Voordat wij onze conclusies omtrent de waarde van het bloedbeeld bij rubella gebaseerd op ons eigen onderzoek, mededelen, lijkt het ons goed, in het kort te vermelden, welke benamingen wij hierbij gebruikt hebben. Door ons worden onderscheiden twee soorten cellen, die in een normaal bloedbeeld niet of sporadisch voorkomen, n.l. „plasmacellen” en „pathologische lymphocyten”. Wij zullen hier niet ingaan op de wetenschappelijke vraagpunten over naamgeving of oorsprong, die hierbij aan de orde gesteld zouden kunnen worden, daar deze niet in het kader van dit geschrift vallen; het gaat ons hier slechts om de benaming, die ons in de practijk het best voldeed en in de loop van ons onderzoek uiteindelijk zo geformuleerd werd. (De methode, die wij voor dit onderzoek gebruikten, was die, waarbij twee op een objectglas uitgestreken preparaten, gefixeerd en gekleurd volgens de gebruikelijke May-Grünwald-Giemsma methode — zie Gorter en de Graaf pag. 17 (5e ed. I 1941) met olie-immersie werden bekeken en volgens v. Schilling gedifferentieerd.)

Onder „plasmacellen” verstaan wij cellen met een doorsnee van 12 tot 25 micra, met ronde of ellipsoïde vorm, sterk basophil, meestal niet-egaal protoplasma, en vrij grote, meestal excentrische kern, met lichte perinucleaire hof. Een onderscheid

tussen „plasmacellen” en „plasmoblasten” (vgl. Moeschlin, 1940) maakten wij om praktische redenen niet; de „oude” plasmacellen hebben een kern, waarin klomperige tekening, met een relatief smaller protoplasma t.o.v. de „jonge” plasmacellen (= plasmoblasten) met een fijner gebouwde kern met nucleolen.

De tweede celsoort, die wij bij onze differentiaties onderscheid- den, waren de „pathologische lymphocyten”, cellen van 9 tot 15 micra doorsnee, met lichtblauw protoplasma van „pastel”-tint, vaak met iets schuimig uiterlijk tengevolge van vacuolen, en met een fijnmazige, niet-excentrische kern met meestal enkele nucleolen, zonder lichte perinucleaire hof. Deze cellen hebben een aspect, duidelijk verschillend van „plasmacellen” en overgangs- vormen tussen beide werden nooit gezien.

Om redenen van technisch-organisatorische aard (het onder- zoek had niet in de kliniek plaats, doch thuis) werd slechts bij enkele patiënten het totaal aantal leucocyten geteld; over het algemeen is dit echter aan het uitstrijkbeeld wel enigszins (glo- baal) te schatten. Wij leggen de nadruk erop, dat voor een goede beoordeling van het bloedbeeld het goed uitstrijken van de bloed- film zeer belangrijk is; op te dik of te dun uitgestreken prepara- ten werd dan ook nooit een diagnose gesteld, daar speciaal in het eerste geval een juiste beoordeling van de morfologie onmogelijk is (ons inziens kan hierin ook een reden schuilen, waarom in de literatuur geen overeenstemming bestaat). Het leek bovendien van groot belang, dat de differentiatie gebeurt door één, daarin geroutineerde persoon, die in staat is ook de klinische gegevens te beoordelen, daar, zoals reeds eerder vermeld (zie B III), het bloed- beeld slechts één van de drie diagnostica is, en dus op één lijn staat met exantheem en lymphklierzwellig. Bij het inzenden van de bloedpreparaten werd vermeld: geslacht, leeftijd, dag van het exantheem, de aard van het exantheem; het al of niet aanwezig zijn van lymphklierzwellig en eventueel andere gegevens zoals rheumatoïde klachten, tandvleespijn, enz. Daarbij werd niet ver- meld de subjectieve indruk van de huisbezoekdoende arts aan- gaande de waarschijnlijkheidsdiagnose op grond van de bevindingen aan het ziekbed, zodat de conclusies onbevooroordeeld waren. Over elk ziektebeeld, waarbij de klinische en haematologische diagnose niet bleken overeen te stemmen, werd steeds overleg ge- pleegd; soms werd een tweede bloeduitstrijkje gemaakt op een voor de beoordeling gunstiger exantheem-dag.

De resultaten waren als volgt:

- 1) De gegevens uit de literatuur (vgl. tabel XXX) werden in het algemeen bevestigd. Om op getallenwaarden af te gaan, was ons inziens een uitvoerige statistische verwerking van het mate- riaal (totaal \pm 300 uitstrijkjes) noodzakelijk, en deze is niet zo

eenvoudig als het wellicht lijkt. Voor zover wij kunnen nagaan, zijn de getallenwaarden uit de literatuur meestal gebaseerd op eenvoudig optellen en delen van een aantal (b.v. 30) gevallen, waarbij differentiatie meestal 2 maal (bij een enkele auteur 8 maal) plaats vond. Gezien het feit, dat wegens tijdgebrek niet alle gevallen volledig gedifferentieerd werden tijdens de epidemie (bij het zien van b.v. 4 plasmacellen in één gezichtsveld, en het verder doorkijken van het praeparaat, kon de diagnose immers al bevestigd worden), werd nog niet al het materiaal in deze zin bewerkt.

- 2) Het bleek echter, dat in vrijwel alle gevallen, die klinisch duidelijk positief waren, de diagnose door het bloedbeeld bevestigd kon worden: gedurende het exantheem of in de eerste dagen na het optreden hiervan (tot \pm 6e dag van het exantheem) werden steeds plasmacellen gevonden, variërend in aantal van 2 tot 17 %. Er bestond relatieve lymphocytose, geen linksverschuiving, meestal normaal tot laag totaal aantal leucocyten (naar schatting!), en in de eerste dagen eosinophilie. In de gevallen, waarbij een gering aantal (1 à 2 %) plasmacellen voorkwam, werd bij de klinisch uitgesproken gevallen steeds een vermeerdering (5—10 %) van pathologische lymphocyten gevonden.

Na \pm de 6e exantheemdag (in sommige gevallen pas na de 9e dag) nam het aantal plasmacellen af; de pathologische lymphocyten echter werden nog op veel latere dagen gevonden.

Indien echter het exantheem was verdwenen, kon op grond van het alléén voorkomen van pathologische lymphocyten nooit meer dan een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld worden, aangezien het bloedbeeld dan niet anders leek dan datgene, wat men na afloop van andere infectieziekten pleegt waar te nemen.

- 3) In de klinisch en epidemiologisch twijfelachtige gevallen was meestal het bloedbeeld eveneens twijfelachtig. Een incongruentie tussen de twee kwam zelden voor. (Zie Tabel XXXI).
- 4) Veel contrôle-gevallen met mazelen waren niet aanwezig; bij de enkele, waar deze diagnose met zekerheid gesteld werd, werden in het granulocytair apparaat toxische veranderingen en linksverschuiving gevonden, die bij de rubella-patiënten ontbraken. Onze eigen ervaring met mazelen is echter te weinig om hier zekere conclusies aan vast te knopen; nogmaals, wij willen hier niet afgaan op gegevens van anderen, daar wij, zoals gezegd, veel waarde hechten aan het onderzoek door één, in dit opzicht geroutineerd persoon. Wel konden wij op grond

van het bloedbeeld enkele andere ziekten op het spoor komen: enkele gevallen van klierkoorts (met typische monocytoïde cellen en veel sterkere relatieve lymphocytose dan bij rubella), roodvonk, en vele gevallen van erythema infectiosum. Speciaal bij de laatste twee ziekten werd haematologisch niet getwijfeld, ofschoon aanvankelijk de gevallen van erythema infectiosum klinisch nog als twijfelachtig werden beschouwd.

- 5) *Samenvattend* bleek in vrijwel alle klinisch duidelijke gevallen de klinische diagnose door het bloedbeeld bevestigd te worden. Het omgekeerde, dat bij een epidemiologisch erkend geval, ook wel eens een negatieve uitslag van het haematologisch onderzoek voor kan komen, is niet uit te sluiten, maar bleek niet uit ons onderzoek. Nooit werd een „positief” bloedbeeld gevonden bij een klinisch negatief of twijfelachtig geval.

In Tabel XXXI zijn 58 gevallen samengevat, die een indruk kunnen geven van het resultaat als hierboven beschreven.

TABEL XXXI

(Differentiatie volgens Schilling van '50, in epidemietijd als „rode-hor

| Code | Day of exanthem | Age | Sex | Date | DIFFERI | | | | | |
|------|-----------------|-----|-----|----------|---------|-------------------|--------|-------------------|--------------------|------|
| | | | | | Bas. | Eos. | Juven. | St. | Segm. | Lymf |
| 1 | 1st | 20 | F | 26/3 '47 | — | 2½ | — | — | 48½ | 41½ |
| 2 | 1st | 40 | M | 28/3 '47 | — | ½ | — | ½ | 74½ | 18½ |
| 3 | 1st | 39 | F | 24/3 '47 | — | 1½ | — | ½ | 77 | 15½ |
| 4 | 2nd | 3 | M | 14/2 '47 | 2/3 | 2 | — | 3 ² /3 | 47 | 29 |
| 5 | 2nd | 4 | F | 19/3 '47 | — | 1 | — | 2 | 31 | 43 |
| 6 | 2nd | 4 | M | 19/3 '47 | ½ | 6 | — | — | 55 | 29 |
| 7 | 3rd | 13 | F | 24/3 '47 | ½ | 4½ | — | 2½ | 23½ | 46 |
| 8 | 3rd | 17 | M | 24/3 '47 | — | — | — | 2 | 46 | 36 |
| 9 | 3rd | 20 | F | 26/3 '47 | — | ½ | — | ½ | 55 | 30½ |
| 10 | 3rd | 20 | F | 25/3 '47 | 1 | — | — | 1 | 41 | 37½ |
| 11 | 3rd | 26 | F | 22/3 '47 | — | 5 | — | 1½ | 62½ | 26 |
| 12 | 3rd | 40 | M | 14/3 '47 | 1 | 10 | — | ½ | 39½ | 39 |
| 13 | 4th | 14 | F | 20/3 '47 | — | 1 | — | — | 54 | 26½ |
| 14 | 4th | 17 | M | 29/3 '47 | — | 1½ | — | ½ | 64½ | 24½ |
| 15 | 4th | 18 | M | 29/3 '47 | — | 3 | — | 1 | 38 | 34½ |
| 16 | 4th | 24 | F | 24/3 '47 | — | 1 ¹ /3 | — | 1 ¹ /3 | 48 ¹ /3 | 37½ |
| 17 | 4th | 25 | F | 18/3 '47 | — | 1 | — | 3 | 30 | 50 |
| 18 | 4th | 32 | F | 22/3 '47 | — | 1½ | — | 1½ | 38 | 35 |
| 19 | 4th | 46 | F | 21/3 '47 | — | ½ | — | ½ | 36 | 45½ |
| 20 | 5th | 11 | F | 29/3 '47 | — | 5 | — | ½ | 45 | 38 |
| 21 | 5th | 13 | M | 18/3 '47 | — | 3 ² /3 | — | 2 | 44 ² /3 | 33½ |
| 22 | 5th | 18 | F | 29/3 '47 | — | 1 | — | ½ | 48 | 38½ |
| 23 | 5th | 20 | F | 29/3 '47 | ½ | 2 | — | 3 | 38 | 39 |
| 24 | 5th | 37 | F | 29/3 '47 | — | 2 | — | 1½ | 45½ | 42 |
| 25 | 5th | 42 | F | 9/3 '47 | — | 2/3 | 2/3 | 4 ¹ /3 | 52 | 36 |
| 26 | 5th | 42 | M | 29/3 '47 | — | 3 ² /3 | — | 1 ¹ /3 | 47 | 35½ |
| 27 | 5th | 48 | F | 14/3 '47 | — | 4 | — | 2½ | 64½ | 23 |
| 28 | 6th | 9 | F | 10/3 '47 | 2/3 | 1/3 | — | 2 | 41 | 47½ |
| 29 | 6th | 18 | F | 29/3 '47 | 1 | 6½ | — | — | 43 | 41 |
| 30 | 6th | 19 | F | 14/3 '47 | 1 | 1 | — | 4 | 56½ | 23½ |
| 31 | 6th | 21 | F | 22/3 '47 | 1 | 2 | — | ½ | 45 | 36½ |
| 32 | 7th | 16 | M | 21/3 '47 | — | 1/3 | — | 1 ¹ /3 | 56 ¹ /3 | 32 |
| 33 | 7th | 26 | M | 20/3 '47 | — | 2½ | — | 1 | 46 | 43½ |
| 34 | 7th | 30 | M | 29/3 '47 | — | 3 | — | 1 | 37½ | 44½ |
| 35 | 8th | 25 | F | 22/3 '47 | — | 5½ | — | 1 | 35 | 41½ |
| 36 | 9th | 26 | M | 22/3 '47 | — | 3 | — | 1 | 71 | 22 |

gegeven gevallen; hieraan ter vergelijking 7 gevallen van andere ziekten toegevoegd.)

| ACTION | | | Number of cells. | CLINIC | | DIAGNOSIS | | Conclusion | |
|-------------|--------|--------|------------------|----------------------------|----------|-----------|---------|------------|----------|
| athol. mph. | Plasm. | Mon. | | Lymphogl. postaur./subocc. | Exanthem | Clinic | Haemat. | | |
| | | | | | | | I | | II |
| 1/2 | 2 | 5 | 100 | + | + | + | + | + | + |
| 1/2 | 1 1/2 | 4 | 200 | + | + | + | ± | ± | ± |
| — | — | 5 1/2 | 200 | — | — | — | — | — | — |
| 10 2/3 | 2 1/3 | 4 2/3 | 300 | + | + | + | + | + | + |
| 1 | 17 | 5 | 100 | + | + | + | + | + | + |
| 1/2 | 3 1/2 | 5 1/2 | 200 | ± | + | + | + | + | + |
| 5 | 13 | 5 | 200 | + | + | + | +++ | +++ | + |
| 1 1/2 | 3 | 11 1/2 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| 5 1/2 | 2 | 6 | 200 | ± | ± | ± | ± | + | ± |
| 1/2 | 4 1/2 | 14 1/2 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| — | — | 5 | 200 | — | + | ± | — | — | — |
| 3 1/2 | 1 | 5 1/2 | 200 | — | ± | — | — | — | — |
| 3 | 6 1/2 | 9 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| 1 | 2 1/2 | 5 1/2 | 200 | + | + | + | + | ± | + |
| 4 | 13 | 6 1/2 | 200 | + | + | + | +++ | +++ | + |
| 1 | 3 2/3 | 7 | 300 | + | + | + | + | + | + |
| 6 | 7 | 3 | 100 | + | + | + | + | + | + |
| 4 | 14 1/2 | 5 1/2 | 200 | + | + | + | +++ | +++ | + |
| 3 1/2 | 7 1/2 | 6 1/2 | 200 | + | + | + | +++ | + | + |
| 1 | 2 | 8 1/2 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| 1 1/3 | 6 | 9 | 300 | ± | + | + | + | + | + |
| 3 | 2 1/2 | 6 1/2 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| 5 | 9 1/2 | 3 | 200 | + | + | + | +++ | + | + |
| 1/2 | 1 | 7 1/2 | 200 | + | + | + | + | ± | + |
| 1 | 2 | 3 1/3 | 300 | + | + | + | ± | + | + |
| 4 1/3 | 1 | 7 1/3 | 300 | + | + | + | + | + | + |
| 1/2 | — | 5 1/2 | 200 | + | + | + | ± | ± | doubtful |
| 2 | 3 1/3 | 3 | 300 | + | + | + | + | + | + |
| 1 | 2 | 5 1/2 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| 2 1/2 | 7 | 4 1/2 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| 4 1/2 | 6 | 4 1/2 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| 1 | 3 | 6 | 300 | + | + | + | + | ± | + |
| — | 1 | 6 | 200 | + | + | + | — | — | — |
| 2 | 6 | 6 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| 5 1/2 | 4 1/2 | 7 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| — | — | 3 | 200 | + | + | + | — | — | — |

| Code | Day of exanthem | Age | Sex | Date | DIFFERENTIAL | | | | | |
|------|-----------------|-----|-----|----------|--------------|------|--------|-----|-------|--------|
| | | | | | Bas. | Eos. | Juven. | St. | Segm. | Lymph. |
| 37 | 9th | 25 | M | 11/3 '47 | 1 | 3 | — | 1 | 46½ | 42 |
| 38 | 9th | 29 | M | 21/3 '47 | — | 3½ | — | — | 49 | 39 |
| 39 | 10th | 16 | F | 24/3 '47 | — | 3 | — | ½ | 53½ | 34½ |
| 40 | 10th | 39 | M | 22/3 '47 | ⅓ | 1 | — | ⅓ | 56⅓ | 33⅓ |
| 41 | 10th | 48 | F | 19/3 '47 | — | 5½ | — | ½ | 47½ | 39½ |
| 42 | 11th | 20 | M | 22/3 '47 | ⅓ | 2⅓ | — | ⅓ | 58⅓ | 31⅓ |
| 43 | 12th | 45 | F | 24/3 '47 | — | 2 | — | — | 63 | 31 |
| 44 | 14th | 21 | M | 17/3 '47 | ½ | 3 | — | 2½ | 41 | 47½ |
| 45 | 14th | 16 | M | 27/3 '47 | 1 | 4½ | — | — | 65 | 20½ |
| 46 | 14th | 18 | F | 21/3 '47 | ½ | 1½ | — | ½ | 41½ | 42 |
| 47 | 14th | 28 | F | 19/3 '47 | — | 3 | — | — | 39 | 36 |
| 48 | 14th | 42 | F | 18/3 '47 | — | 1 | — | 1 | 49 | 46½ |
| 49 | 16th | 29 | F | 25/3 '47 | ½ | 2½ | — | — | 74 | 17½ |
| 50 | 17th | 16 | F | 20/3 '47 | — | 2½ | — | — | 65½ | 24 |
| I | 3rd | 3 | M | 24/2 '48 | — | 10 | — | 1 | 6 | 72 |
| II | 4th | 2 | M | 5/3 '48 | — | — | — | — | 13 | 78 |
| III | 5th | 1 | F | 25/2 '48 | — | — | — | — | 5 | 85 |
| IV | 3rd | 10 | F | 3/10 '47 | — | 2 | 1 | 2 | 57 | 35 |
| V | 4th | 6 | F | 3/10 '47 | — | 13 | 5 | 4 | 58 | 17 |
| VI | 3rd | 7 | F | 16/3 '48 | — | 3 | — | 1 | 50 | 39 |
| VII | 3rd | 6 | F | 8/3 '48 | 1 | 11 | — | — | 41 | 45 |
| VIII | 4th | 8 | M | 12/3 '48 | — | 7½ | — | ½ | 37 | 51½ |

(Differential count of the white blood cells)

Signification of the signs:

+ = positive — = negative ± = doubtful

Haemat. Diagnosis:

I Differentiation during the illness }
 II Differentiation one year later } of the same bloodslide

| NOTIFICATION | | | Number of cells. | CLINIC | | DIAGNOSIS | | | Conclusion |
|--------------|--------|-------|------------------|----------------------------|--------------|-------------------|---------|-------|------------|
| Etiol. mph. | Plasm. | Mon. | | Lymphogl. postaur./subocc. | Exanthem | Clinic | Haemat. | | |
| | | | | | | | I | II | |
| 1/2 | 1/2 | 5 1/2 | 200 | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| 1/2 | 3 1/2 | 4 1/2 | 200 | ± | + | ± | + | - | ± |
| - | 1 | 7 1/2 | 200 | + | + | + | + | ± | + |
| 2 1/3 | 1 2/3 | 4 1/3 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| 1/2 | 1 1/2 | 5 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| 2/3 | 1 1/3 | 5 | 300 | - | + | ± | + | ± | + |
| - | - | 4 | 100 | - | - | - | - | - | too late |
| 2 | - | 3 1/2 | 200 | - | - | - | - | - | too late |
| 1 1/2 | 2 | 5 1/2 | 200 | + | + | + | + | + | + |
| 2 1/2 | 2 1/2 | 9 | 200 | + | - | ± | - | - | too late |
| 3 | 17 | 2 | 100 | + | + | + | + | + | + |
| 1/2 | 1/2 | 1 1/2 | 200 | + | + | + | ++ | ++ | + |
| 1/2 | 1 | 4 | 200 | + | + | + | ± | + | + |
| 3 | 1/2 | 4 1/2 | 200 | + | + | + | ± | ± | - |
| 2 | 4 | 5 | 100 | + | other aspect | Measles ? | M. ? | - | Measles |
| - | - | 9 | 100 | ++ | other aspect | ? | Pf. | - | Pfeiffer |
| 7 | 1 | 2 | 100 | + | other aspect | ? | Pf. | Pf. | Pfeiffer |
| 1 | - | 2 | 100 | - | pin's head | Scarlat. | Pf. | - | Scarlat. |
| 2 | - | 1 | 100 | + | pin's head | Scarlat. possible | Pf. | - | Scarlat. |
| 1 | - | 6 | 200 | ± | other aspect | ? | no rub. | E. I. | E. I. |
| - | 1 | 1 | 100 | + | guirlands | E. I. | E. I. | E. I. | E. I. |
| - | 1 | 2 1/2 | 200 | - | guirlands | E. I. | no rub. | E. I. | E. I. |

58 cases, notified as "rubella")

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Bij de bespreking van de differentiële diagnose menen wij af te mogen wijken van het algemeen stamien volgens hetwelk wij in vele hoofdstukken gewerkt hebben, waarbij wij meestal begonnen met een overzicht van de literatuur. Aan een op enige volledigheid aanspraak makende bespreking van de literatuur over de differentiële diagnose tussen rode hond en daaropgelijkende ziektebeelden zouden wij ons niet willen en kunnen wagen. In het kader van dit geschrift willen wij ons beperken, aan de hand van onze ervaring opgedaan tijdens het huisbezoek bij ± 400 als rode hond gemelde gevallen, tot enkele opmerkingen over de differentiële diagnostische waarde van de meest belangrijke symptomen bij het verse ziektegeval. Op de voorgrond staat, dat het stellen van de diagnose „rode hond” tijdens een epidemie niet moeilijk is, maar zeer moeilijk kan worden bij het voorkomen van sporadische gevallen. Dit verschil blijkt het duidelijkste uit de volgende cijfers, die, hoewel ze elders verspreid voorkomen, op deze plaats tot betere vergelijking samengebracht zijn:

| | |
|-------------------------------|---|
| tijdens een epidemie werd van | 149 gevallen de diagnose bevestigd bij 133, (89%) |
| en buiten „ epidemie werd van | 249 gevallen de diagnose „ „ 119, (48%). |

Onder de eerste serie waren geen duidelijk-uitgesproken andere ziektebeelden,
„ „ tweede „ „ vele andere ziektebeelden. (zie D IV)

Moeilijkheden uit eigen ervaring bij het stellen van de diagnose, bij de patiënt thuis in de allereerste dagen van zijn ziek-zijn:

I. D.D. met mazelen:

een „zwaar” rode hond-geval en een „licht” of gemitigeerd geval van mazelen kunnen zeer veel op elkaar gelijken.

Houvast voor mazelen bieden:

- 1e) anamnestiche bijzonderheden; contact (schoolepidemie!), incubatie (± 10 dagen), prodromi, (initiaal stadium);
- 2e) algemene indruk: echt ziek, snipverkouden en andere catarrale verschijnselen, zoals bindvliesontsteking (lichtschuw), blafhoest;
- 3e) Koplik;
- 4e) temperatuur: eerst verhoging, dan normaal; bij uitbreken van het exantheem flinke stijging (tot 39° en hoger);
- 5e) plaats van het begin, aard en kleur van het exantheem: het begint in de hals achter de oren als kleine vlekjes, daarna grotere vlekjes door confluieren, vurig steenrood, bont aspect!

- 6e) bloedbeeld: bij de neutrophile leucocyten meer jeugdvormen en toxische korreling; doch ook relatieve lymphocytose en enkele plasmacellen wegens welke het bloedonderzoek bij deze D.D. minder steun geeft dan bij de D.D. t.o.v. andere ziekten.

II. D.D. met roodvonk:

Ook hier rijzen moeilijkheden, indien men moet kiezen tussen rode hond en een „licht” geval van roodvonk.

Houvast voor roodvonk bieden:

- 1) anamnestiche bijzonderheden; contact (echter blijft men vaak in het onzekere hierover), incubatie (3 tot 7 dagen), acuut begin;
- 2e) eerste verschijnselen: keelpijn, braken!, koorts;
- 3e) enantheem, scharlaken-rode keel en een enkele dag later op 3e tot 5e dag frambozentong;
- 4e) temperatuur: 38°—39°—40°, ééntoppige curve;
- 5e) plaats van het begin, aard en kleur van het exantheem: het begint aan de hals en op de borst, afdalend; het gezicht ziet egaal rood (narcosekapje!), op het lichaam dichtbij elkaar staand, puntvormig, confluerend, vaak duidelijk in oksels, liezen en op dijen; kleur intens rood;
- 6e) bloedbeeld: links-verschuiving, eosinophilie; lichaampjes van Döhle.
(Eventueel aan te vullen met Schultz—Charlton; Rumpel—Leede; aceton- en urobilinereactie van de urine.)

III. D.D. met erythema infectiosum:

Houvast voor erythema infectiosum bieden:

- 1e) anamnestiche bijzonderheden: contact (schoolepidemie!), incubatie (7—14 dagen), acuut begin;
- 2e) plaats van het begin, aard en kleur van het exantheem: wie het paarsige vliedervormige exantheem, op de wangen beginnend, en de symmetrische guirlandes op de strekzijde van de extremiteiten eenmaal goed gezien heeft, behoeft zich niet meer te vergissen. (Zie plaat in het Leerboek van Jochmann—Hegler 1924 p. 782).
- 3e) bloedbeeld: eosinophilie; neutrophilen; eerst normaal of laag, later stijgend.

IV. D.D. met klierkoorts:

Hierbij doen zich veel grotere moeilijkheden voor. Men moet bedacht zijn op de mogelijkheid, dat er bij deze ziekte een erythemachtig of urticaria-achtige uitslag kan optreden.

Houvast voor klierkoorts bieden:

- 1e) meer op de voorgrond staande keelverschijnselen;

- 2e) bloedbeeld: veel sterkere lymphocytose met monocytoïde cellen.
(Eventueel hulp van het laboratorium: Paul Bunnell.)

V. *D.D. met exanthema subitum:*

Houvast voor deze diagnose bieden:

- 1e) leeftijd van de patiënt (onder de 3 jaar);
2e) volgorde der symptomen: éérst koorts 3 dagen, daarna exanthem;
3e) bloedbeeld: veel hogere relatieve lymphocytose, lymphocyten stijgend tot 80 à 90%.

VI. *D.D. met toxische erythemen:*

Houvast voor deze diagnose bieden:

- 1e) nauwkeurige anamnese! (geneesmiddelen, voedingsmiddelen, serum, enz.);
2e) bloedbeeld: vaak eosinophilie.

III. DE COMPLICATIES

Alle handboeken zijn het er wel over eens, dat de ziekte in het algemeen met uitzonderlijk weinig complicaties gepaard gaat. Pas in de laatste 40 jaar zijn er artikelen verschenen, waarin erop gewezen wordt dat rode hond, ten tijde van een epidemie, zeer onaangename complicaties kan vertonen.

Als meest ernstige complicatie is beschreven:

De meningo-encephalitis, encephalitis en encephalo-myelitis.

In 1943 werd door onze landgenoot Falger naar aanleiding van een geval van „meningo-encephalitis na rubeola” met dodelijke afloop, in het voorjaar van 1941, de literatuur zorgvuldig nagegaan. Enkele Anglo-Saksische publicaties bleven onbereikbaar. In hetzelfde jaar gaven 3 Amerikanen Margolis, Wilson en Top een bijna even nauwkeurig overzicht, waarin een enkele Duitse en Franse publicatie ontbreekt. Zij voegen er aan toe de beschrijving van 14 door hen zelf waargenomen gevallen tijdens een epidemie in Detroit in de 1e helft van 1942. Gaarne citeren wij een en ander uit deze 2 voortreffelijke artikelen:

De complicaties van de kant van het centrale zenuwstelsel beginnen meestal plotseling, gemiddeld 4 dagen na het begin van het exanthem. (Falger geeft aan 3—7 dagen, de Amerikanen melden 4 dagen, met variaties van 1 tot 6 dagen). Het kan ook geleidelijk beginnen met steeds erger wordende hoofdpijn. De meest voorkomende verschijnselen zijn: hoofdpijn, projectie-braken, nekstijfheid en ernstige convulsies. Vaak komen voor een ongelijkheid

der pupillen, spraakdefecten, spiersamentrekkingen, terwijl de reflexen soms afwezig, soms ongelijk of overdreven zijn.

Het lumbaalvocht is steriel; bijna uitsluitend worden lymphocyten gevonden. In het bloedbeeld heeft de leucopenie plaats gemaakt voor een leucocytose.

Na het meestal peracute begin komt er spoedig een wending of ten goede of ten kwade:

- a) er volgt een snel herstel, vrijwel zonder de beruchte na-verschijnselen, die bij de encephalitis na mazelen en na inenting tegen pokken zo veelvuldig, n.l. bij 65 % der gevallen (zie Falger) over worden gehouden;
- b) of er volgt binnen enkele dagen, na diep coma en Cheyne-Stokes-ademhaling de dood. Falger meldt bij 36 patiënten 8 met dodelijke afloop; Margolis a.o. bij 14 patiënten 4. Te zamen dus pl.m. 24 %.

Deze mortaliteit blijkt veel hoger dan die bij andere encephalitides (10 % vgl. Glanzmann). Gunstig is de uitspraak van Falger dat het rubella-virus echter waarschijnlijk niet tot onherstelbare veranderingen in het centrale zenuwstelsel aanleiding geeft. In de literatuur is een enkel geval beschreven, waarbij het herstel juist heel langzaam optrad: Davison en Friedfeld (gecit. door Margolis) beschrijven een 7-jarige jongen met ataxie van alle extremiteiten, tremor van de rechterhand en partiële facialis-paralyse, waarbij na 2 maanden pas volledig genezing intrad. Bij één patiënt van Margolis a.o. zijn de ataxie, de staccato-spraak en de „propulsive gait” na 4 maanden nog niet geheel verdwenen.

In verband met de ontdekking van Gregg in 1941 is wel eens de mening verkondigd als zou de rode hond pas sinds het begin van de 2e wereldoorlog zo'n veranderd karakter dragen!

Het door Falger beschreven geval dateert van het voorjaar 1941, toen er in de Zaanstreek en op vele andere plaatsen in ons land een rubella-epidemie woedde.

De Amerikanen zagen hun 14 gevallen ook tijdens een epidemie, n.l. in de eerste 6 maanden van 1942.

Het lijkt, oppervlakkig beschouwd, alsof inderdaad de rode hond pas na 1940 zo kwaadaardig is geworden.

Nemen wij echter een ogenblik de jaartallen van de aangehaalde literatuur in ogenschouw, dan zien we dat er geen sprake is van een „nieuwe karaktertrek” van de rode hond en evenmin van een geheel nieuwe „oorlogsziekte”. Immers:

- 1) reeds in 1921 beschreef Bénard een epidemie van rode hond in het Hôpital Militaire te Versailles, waarbij van de 291 patiënten 13, dit is $4\frac{1}{2}$ %, verschijnselen gingen vertonen van het centrale zenuwstelsel.
- 2) Zadik maakte in 1927 melding van een geval waarbij eerst de diagnose meningitis cerebrospinalis epidemica werd gesteld; op de 3e dag echter vertoonde zich het typische rubella-uitslag.

- 3) In 1928 zagen Carrieu, Laury en Bouchet tijdens een rubella-epidemie in een dorp bij Montpellier, waarbij 96 van de 132 schoolgaande kinderen ziek werden en 2 kinderen stierven aan de gevolgen van encephalitis.
- 4) Debré, Turquety en Broca beschreven in 1930 een „encéphalite rubéolique”, gekenmerkt door het peracut begin en de bovengenoemde verschijnselen.
- 5) Briggs schreef in 1935 over een epidemie, tijdens welke hij 2 kinderen zag lijden aan encephalitis.
Ook in Canada, n.l. in Toronto, was in 1935 een epidemie, waarbij 2 gevallen van encephalo-myelitis voorkwamen, beschreven door Wray Barraclough. (1937).

Veel meer publicaties uit verschillende jaren vóór 1940 zijn nog te noemen, die alle er op wijzen dat we te maken hebben met één en het zelfde ziektebeeld vóór en na 1940!

Van groot praktisch nut is het te weten hoe groot de kans op deze complicatie is tijdens een epidemie: Margolis a.o. hebben getracht deze kans te berekenen: in Detroit moet de rubella worden aangegeven; in de 1e helft van 1942 waren aangegeven 9000 gevallen; naar schatting waren er dan in werkelijkheid 80 à 90.000! van wie 14 deze gevreesde complicatie vertoonden. De kans zou dan zijn pl.m. 1 : 6000.

Wat de kans van bepaalde leeftijden betreft het volgende: Falger schrijft: „het schijnt dat het rubeola-virus gevaarlijker is voor de volwassene dan voor het jonge individu”, op grond van het feit dat hij uit de literatuur, die hem ter beschikking stond, uitrekende dat 22 van de 36 gevallen van deze complicatie zich hadden voorgedaan op volwassen leeftijd.

6 Jaar te voren schreef Barraclough, dat de meeste gevallen voor waren gekomen bij individuen onder de 15 jaar.

De 14 gevallen uit Detroit (waaronder 12 bij kinderen onder 15 jaar) doen de weegschaal doorslaan naar de kant van de kinderleeftijd.

Herzien wij het totaal van de ons nu bekende gevallen, n.l. 56, dan blijken er 24 bij te zijn, ouder dan 14 jaar; dus 32 onder 15 jaar. Zou het wel mogelijk zijn hierin een uitspraak te doen, en hangt het optreden van deze complicaties op oudere of jongere leeftijd niet ten nauwste samen met het epidemiologisch verloop van de ziekte in het éne of andere land?

In de artikelen van Falger en van Margolis a.o. wordt verslag gedaan van het macroscopisch en microscopisch patholoog-anatomisch onderzoek.

Falger beschrijft zeer bloedrijke hersenvliezen; Margolis geeft aan bij 2 patiënten: duidelijke hersenzwelling, waarbij de hersenwindingen vlakker zijn en de sulci nauwer; bij de 3e een algemene capillaire hyperaemie van de witte substantie.

Microscopisch is, volgens Falger, overal, doch vooral in de witte stof perivascularair cellig infiltraat gevonden, bestaande uit lymphoïde en waarschijnlijk ook uit glia-cellen; voorts enige vaatwandnecrose en vaatwandthrombose. Margolis beschrijft microscopisch „perivascular infiltrating cells” van plasmacelachtig karakter, en „small capillary hemorrhages”. Deze bevindingen lijken dus sterk op elkaar, (Margolis beschrijft: „geen demyelinisatie”, Taylor zag ze wel). Volgens Falger zijn deze veranderingen dezelfde als beschreven bij de encephalitides na andere infectieziekten. Falger schrijft verder: „het uiterst acute begin van de hersensymptomen na rubeolae is zeer treffend en dit verschijnsel zou de veronderstelling (die reeds meer geuit is voor de mazelen- en pokken-encephalitis) waarschijnlijk kunnen maken, dat men de afwijkingen in de hersenen moet toeschrijven aan anaphylactisch veroorzaakte veranderingen ten gevolge van rubeola-toxallergenen. De vaatveranderingen en de perivascularaire localisatie der letsels kunnen erop wijzen, dat de toxische noxe uit de bloedbaan in het omgevende weefsel (plotseling) uittreedt, begünstigd door abnormale permeabiliteit van en statis in het veneuze stelsel, waarbij ook waarschijnlijk de vermeerderde doorlaatbaarheid van de bloedliquorbarrière van groot belang is bij de sensibilisering van het centrale zenuwstelsel!”

Ook Bradford (1943) oppert tenslotte de theorie, ontleend aan Finley (1937), dat de encephalitis een allergische reactie zou zijn; hij meent dat dit in overeenstemming is met de vondst van Rivers en Schwentker (1935) dat een „demyelinating encephalo-myelitis” opgewekt kan worden bij apen door herhaalde inspuiting van hersen-materiaal.

Zowel Barraclough (1937) als Bradford (1943) menen dat de theorie als zou het rubella-virus zelf deze complicaties veroorzaken, min of meer verlaten is ten gunste van de theorie dat, gezien dezelfde afwijkingen na verschillende virusziekten, de complicatie veroorzaakt wordt door een ander virus, bij al deze patiënten latent voorkomend, maar nu geactiveerd door het exanthem. Echter, een dergelijk virus is nooit aangetoond!!

Tijdens en na de laatste epidemie, die gedurende 1946—1947 gewoed heeft, is wederom onze aandacht op deze complicatie gevestigd; in Nederland eerst door Musaph, later door Dagnelie (1946), in het Hebreeuws door Efrato, in het Noors door Arne Njä.

2) *De myelitis,*

zeer nauw verwant aan de vorige complicatie.

Morris en Robbins (1943) geven hiervan een duidelijk voorbeeld: een patiënt van 18 jaar kon 2 weken na het begin der ziekte plotseling niet meer lopen; 4 weken later volgde volledig herstel.

3) *De neuritis;*

nauw verwant aan de vorige en aan deze complicatie is die, welke in 1906 beschreven is door Revilliod en Long onder de naam van „polynévrite”. De auteurs geven een prachtige, gedetailleerde beschrijving, waaraan wij het volgende ontleenen:

Tijdens een epidemie in winter en voorjaar van 1905 wordt een jongen van 8 jaar ziek als 3e in het gezin. Hij vertoont eigenlijk alleen een morbilliform uitslag zonder koorts, zonder keelpijn en zonder catarrhale verschijnselen, en lijkt na 2 dagen beter. Vervolgens krijgt hij hoofdpijn, en een week later op weg naar school, valt hij een paar keer. De dag hierop volgend kan hij de trap bijna niet meer op; hij klaagt over pijn in de ledematen en krampen. Het lopen gaat steeds slechter. Hij kan ook niet meer zonder hulp in bed, evenmin van liggende in zittende houding komen. De paralyse-verschijnselen nemen steeds toe: om recht op te blijven staan, moet hij zich vast houden aan de muur; om recht op te blijven zitten, moet hij ondersteund worden. Opmerkelijk is, dat de spierwerking van romp en schouder- en bekkengordels veel meer gestoord is dan die van de distale delen der extremiteiten: hij kan b.v. nog schrijven, zij het heel langzaam en onzeker. Als hij, plat op de grond liggend, zich moet oprichten, dan draait hij zich op zijn zij, gaat op handen en voeten staan, en richt zich op met behulp van zijn handen, „qu'il fait remonter l'une après l'autre le long des cuisses”. De peesreflexen zijn verdwenen. Last van dubbelzien door verlamming van de rechter buitenste oogspier. De sensibiliteit is veel minder gestoord dan de mobiliteit. Na 2 weken worden de verschijnselen minder. Na 2 maanden kan hij weer 2 km lopen. Pas na een half jaar zijn de peesreflexen weer normaal.

De schrijvers denken aan poliomyelitis en polyneuritis en besluiten tot de laatste diagnose. — Sinds 1940 wordt deze complicatie vooral in Engeland druk besproken:

Hodges beschrijft 4 gevallen bij volwassenen; de meest kenmerkende klacht is dat ze „alles uit de hand laten vallen”. Harrison maakt deze complicatie zelf door en geeft een levendige beschrijving.

French vraagt zich af, of de neuritis niet in werkelijkheid „acute or subacute rheumatism” is, veroorzaakt door een infectie met de streptococcus haemolyticus, en of dus de diagnose niet, in plaats van op rubella, op roodvonk gesteld had moeten worden. Hodges bestrijdt deze mening ten stelligste: hij is wel geneigd een menginfectie met streptococci aan te nemen, doch *niet* met de haemolytische: in het Cambridge Pathol. Laborat. zijn er streptococci gekweekt van elk onderzocht geval van rubella.

Witney voegt aan de reeks gepubliceerde gevallen er 3 toe van brachiale neuritis. Sprott roept uit: „Is the virus of rubella becoming neurotropic?” In de epidemie van 1940 ziet hij 14 gevallen van rubella, van wie 8 neuritis of rheumatoïde klachten hadden of beide. Hij wijst er tevens op dat het woord „neurotropic” verkeerd is, daar de affiniteit van het virus groter blijkt voor „the white fibrous tissues”. Ook deze schrijver vraagt zich af, of we misschien toch met een nieuwe ziekte te doen hebben, afgeleid van rubella, maar met mogelijke betrekkingen in verschillende andere richtingen: epidemisch „rheumatism” of epidemische „peripheral neuritis”?

4) *De Arthritis,*

als complicatie is weer verwant aan de voorgaande. Simpson zag tijdens de epidemie in Engeland van 1940 72 gevallen van rubella; bij 25 trad polyarthritis op: de jongste patiënt was 8 jaar, de oudste 82 jaar.

Bennett en Copeman zagen in hetzelfde jaar veel rheumatische verschijnselen: bij 15 % der gevallen voorbijgaande spierpijnen, beginnende op de 3e dag van het exantheem, vnl. in de schoudergordel, soms in bil- en dijspieren; bij anderen nestelt de pijn zich in 1 gewricht, en blijven de klachten langer bestaan, bv. minstens 1 week; bij één patiënt ontwikkelde zich een ernstige rheumatische aandoening plus endocarditis. Ook deze auteurs wijzen erop dat de rubella in epidemie-tijd veel zwaarder verloopt dan wanneer er hier en daar sporadisch gevallen optreden.

5) *De Purpura,*

is als complicatie van rode hond enige malen in de literatuur beschreven n.l. door Pitten in 1929, door Gunn in 1933, door Magnusson in 1946, door Arne Njä in 1946, en door Keizer in 1947.

Het feit dat er oude publicaties van 1929 en 1933 bij zijn, is o.i. weer een contra-indicatie tegen het aannemen van een nieuwe karaktertrek van de rubella of van een nieuw ziektebeeld!

Juist deze complicatie geeft ons enig inzicht in de aard en werking van het rode hond-virus; het lijkt ons daarom nuttig iets meer van de ziektegeschiedenissen te vertellen.

Pitten noemt zijn geval een „Symptomatische Morbus Werlhof”. Het betreft een 9-jarig meisje, dat 2 dagen na het uitbreken van het exantheem gaat bloeden uit mond en neus. De huid blijkt bezaaid met kleine bloedinkjes, symmetrisch op armen en benen, enkele op de romp.

Het bloedonderzoek levert de volgende bijzonderheden op:

thrombocytengetal verlaagd tot 120.000; de stollingstijd normaal, de bloedingstijd sterk verlengd tot 32 min.! (normaal 2—3 min.). In het haemogram 12. % plasmacellen.

Na 6 dagen zijn de bloedingen geresonbeerd, het thrombocytengetal gestegen tot 220.000.

Pitten meent dat thrombopenie op 2 manieren verklaard kan worden:

- a) een rode hond-virus van normale sterkte werkt in op een functioneel minderwaardig „Megakaryocyten-apparaat”, of
- b) een rode hond-virus van abnormale sterkte werkt in op een gezond „Megakaryocyten-apparaat”.

Daar bij deze complicatie thrombopenie en bloedvatbeschadiging aanwezig moeten zijn, moeten we wel om de uitgebreide bloedvatbeschadiging te verklaren, aannemen een rode hond-virus van abnormale sterkte, aldus Pitten.

Gunn beschrijft een geval dat op het voorgaande wel lijkt, doch dit meisje van 9 jaar vertoonde reeds te voren een sterke neiging tot neusbloedingen. Bij dit geval is het waarschijnlijker dat een rode hond-virus van normale sterkte met succes kon inwerken, omdat het reticulo-endotheliale systeem van aanleg iets minderwaardig was.

Henning Magnusson (1946) beschrijft 2 gevallen bij meisjes van 10 en 12 jaar. Ze kregen 8, respectief 6 dagen, nadat het exantheem was uitgebroken een flinke neusbloeding, slijmvliesbloedingen van de mondholte en vele huidbloedinkjes.

Het bloedonderzoek leverde op een thrombocytengetal van 23.000 resp. 41.000 en een verlengde bloedingstijd. Voorts vertoonden beiden een pos. capillair-resistentie-proef en een slechte bloedkoekretractie.

Toen Magnusson hierover in Stockholm een lezing hield, werden nog enkele gevallen gemeld uit het ziekenhuis te Norrtull. In hetzelfde jaar zag Arne Njä 2 gevallen in de kinderkliniek van Prof. Salomonsen: het eerste was een meisje van 2½ jaar, dat ziek werd tegelijk met een jonger broertje: exantheem in het gezicht en op het lichaam, wat koorts — in de stad heerste een epidemie van „rubeola”. Op de 4e dag liep ze weer rond, nog wat slap. Op de 6e dag begon ze uit haar neus te bloeden, hetgeen de hele dag aanhield; ze bloedde ook uit haar mond, op armen en benen kwamen rode en blauwe plekken. Bij opname op de 9e dag: donkerblauwe petechiën over het hele lichaam; op de extremiteiten bovendien verschillende blauwrode tot gele ecchymosen; kleine bloedingen in de oogleden, op de tong, aan de binnenkant van de wangen en van de onderlip; ook vrij grote bloedingen op beide tonsillen. In de hals beiderzijds en in de liezen vergrote lymphklieren van gries- tot erwtgrootte; milt en lever niet te voelen.

Bij bloedonderzoek werd gevonden:

een thrombocytengetal van 9.000! Bloedingstijd verlengd, langer dan 15 min.; de retractie van de bloedkoek was slecht; de capillair-resistentie-proef was positief. Na twee keer een bloedtransfusie gekregen te hebben, bleef het thrombocytengetal laag en de neiging tot bloeden bleef bestaan. In de ontlasting sterk positieve benzidine-reactie.

Het thrombocyten-getal steeg langzaam. Bij de contrôle 2½ maand later was er geen enkele klacht meer; het bloedbeeld bleek volkomen normaal.

De 2e patiënt was 9 jaar; ze kreeg tegelijkertijd met een schoolvriendin een exantheem, dat leek op rubella. Op de 3e dag kreeg ze een lichte neusbloeding. Op de 5e dag herhaalde zich dit, doch nu hield deze bloeding dagen lang aan, terwijl er ook huidbloedingen optraden.

Bij opname op de 8e dag is patiënte bleek en slap; over het gehele lichaam en in 't bijzonder op de benen talrijke petechiën en ecchymosen; de lippen, deels bedekt met korsten, bloeden nog; het tandvlees is ge-

zwellen, blauw verkleurd, de wangslimvliezen bloeden; de neusgaten zijn, wegens nog steeds aanhoudende bloeding, getamponneerd. Onder de kaakhoek, in de oksels en in de liezen zijn gezwollen lymphklieren te voelen. Lever en milt niet te voelen. Het bloedonderzoek levert ongeveer hetzelfde beeld als het te voren beschrevene: thrombocytengetal van 3000! Bloedingstijd verlengd, 15 min.; prothrombinetijd 3 min!; slechte retractie van de bloedkoek; capillair-resistentieproef positief.

Deze patiënt kreeg slechts één bloedtransfusie. Geen nieuwe bloedingen traden op, en het herstel trad veel sneller in, na 6 weken was ook het thrombocytengetal weer normaal.

In Maart 1947 beschrijft Keizer een soortgelijk geval:

een jongen van 2½ jaar had een exantheem vertoond, gepaard met sterke lymphklierzwelling suboccipitaal; conjunctivitis, „Koplik” en rhinitis ontbraken; de huisarts stelde de diagnose rode hond. Na enkele dagen werd de schrijver in consult geroepen wegens een beginnende croupeuze pneumonie; zijn aandacht werd echter getrokken door het verbleekte exantheem: schr. meende n.l. op de hand- en voetruggen enkele petechiën waar te nemen. De slijmvliezen leverden geen bijzonderheden op bij inspectie. 4 Dagen later spoedconsult:

de exantheemresten waren bloedig verkleurd, op de huid- en slijmvliezen waren overal bloedingen te zien; de ontlasting was donker geweest. De beschrijving is zorgwekkend: „uit de neus liep bloed, het tandvles was één bloederige massa; op het harde gehemelte bevond zich een uitgebreide bloeding, die zich uitstrekte tot het palatum molle. De huid- en onderhuidse bloedingen waren vooral gezeteld aan de extremiteiten, die bij druk pijnlijk waren”.

Rumpel-Leede sterk positief. Milt even voelbaar.

Bloedonderzoek: geen enkele thrombocyt. Bloedingstijd iets verlengd; stollingstijd eveneens; retractie van de bloedkoek ontbrak.

Het toedienen van grote doses vit. C, intraveneus kalk en 2 citroenen per dag had geen resultaat; de toestand verbeterde na een bloedtransfusie, gecombineerd met toediening van vit. A. Een 2e transfusie bleek nog nodig. Voorts kreeg patiënt 3 maal per week een pernaemoninjectie. Na 5 weken was het thrombocytengetal reeds 200.000.

Overzien wij deze 7 patiënten, dan valt ons op dat deze complicatie bij voorkeur bij kinderen schijnt voor te komen; of de voorkeur voor meisjes ook betekenis heeft, zouden wij niet durven zegen.

Arne Njä meent dat men de thrombopenie wel als een complicatie van de rubella mag beschouwen; deze zou dan berusten op een allergische reactie, evenals de thrombopenie, waargenomen bij andere infectieziekten. Er moet echter naast de thrombopenie nog een vermeerderde *doorlaatbaarheid der capillairen* aanwezig zijn, gezien de talrijke petechiën en het positief uitvallen der capillair-resistentieproeven; zie Pitten's beschouwing te voren.

In het licht van deze complicatie van rode hond, moeten we misschien beschouwen de 2 gevallen, beschreven door Fehmers en mej. Mesdag in 1947, van 2 kinderen, die bij hun geboorte veel

bloedinkjes vertoonden en een duidelijke thrombopenie, nadat de moeder in de 3e, respectief de 2e maand van de zwangerschap rode hond doormaakte.

Is het virus dan misschien blijven hangen en heeft het intra-uterien het kind pas ziek gemaakt vlak voor de partus? Bij één kind wordt echter ook een hartgebrek beschreven, hetgeen er op wijzen zou dat het rubella-virus toch al vroeg in de embryonale ontwikkeling de vrucht geattaqueerd heeft!

Naschrift:

De bovenstaande complicaties zijn zo uitvoerig behandeld, niet wegens hun veelvuldig voorkomen (het tegendeel is waar!), maar omdat wij meenden, dat sommige van hen, speciaal de purpura, ons iets konden leren omtrent de werking van het rubella-virus op het bloedvat-apparaat.

IV. EPIDEMIOLOGISCHE BESCHOUWINGEN

Buitenland:

Zoals wij in ons literatuuroverzicht (A I) reeds aangaven, zijn slechts enkele schrijvers in artikelen over de rode hond en het aangeboren gebrek nader ingegaan op de epidemiologie.

Aycock en Ingalls (1946) waren in Massachusetts in de gelegenheid de aangiften na te gaan over een reeks van jaren; zij geven een curve hierover, zich uitstrekkend van 1915 tot 1945, waaruit is af te lezen, dat de verheffingen binnen het jaar meestal liggen in de voorzomer, soms in de nazomer, en dat de grote epidemieën elkaar opvolgen met 2, 3 of 4 jaar tussenruimte. Voorts vonden zij een voorkeur voor de leeftijd van 5 tot 9 jaar; bovendien een voorkeur voor vrouwen boven mannen.

Clayton-Jones (1947) ging in Manchester ook de aangiften na; in de jaren 1939, 1940 en 1941 ligt de top der aangifte in de maand Mei. Ook zij vindt een voorkeur voor de leeftijd van 5 tot 9 jaar en voor vrouwen.

Eigen onderzoek:

Voordat wij thans zelf aan de epidemiologie van de rode hond enkele beschouwingen gaan wijden, dient allereerst vastgesteld te worden, dat, volgens de in het voorgaande vermelde literatuur, de rubella zeer verbreid is over de gehele wereld, zij het dan ook in plaatselijk of tijdelijk wisselende uitgebreidheid en ernst.

In verband met later te bespreken observaties zij hier tevens vermeld het feit, dat volgens de ervaring van vooraanstaande tropenartsen deze ziekte in Indonesië uiterst zelden gesignaleerd wordt en dat „rubeola” in de laatste 15 jaargangen van het Gen. Tijdschrift van Ned. Indië slechts éénmaal (n.l. in 1935) in een vergaderingsverslag vermeld wordt. (Wat in Indonesië „rode hond”

genoemd wordt, is een niet-infectieuze huidaandoening van geheel andere aard.)

Dit vooropgesteld zijnde gaan wij over tot de vermelding van epidemiologische waarnemingen, gedaan tijdens ons systematisch huisbezoek bij rode hond-patiënten te Rotterdam.

Toen in het voorjaar van 1947 de rode hond-prophylaxe op breder schaal georganiseerd werd in onze stad — zie hoofdstuk B — was ons doel in den beginne slechts gericht op het sociale nut en dus tweeledig:

a) zorgen, dat iedere zwangere (onder 4 maanden), die met een „bewezen” rode hond-geval in aanraking was geweest en zelf nog geen rode hond doormaakte, zo spoedig mogelijk een prophylactische inspuiting ontving, waarvoor nodig was

b) reconvalescentenbloed verzamelen van „bewezen” rode hond-gevallen (om praktische redenen voorlopig beperkt tot gevallen boven de 12 jaar).

Er werden ons dus alléén gevallen opgegeven, die onder a of b, of onder beide vielen; een overzicht over het beloop van de ziekte in de gezinnen en op school kregen we niet, evenmin over leeftijdsverdeling, enz. Het huisbezoek werd toen nog vaak des avonds gemaakt en in snel tempo, de aantekeningen dus zo kort mogelijk; we stelden ons tevreden met het noteren van de volgende symptomen:

- 1) exantheem,
- 2) lymphklierzwellings, voornamelijk postauriculair of suboccipitaal,
- 3) „plasmacellen” etc. in het bloedbeeld.

Er heerste toen in Februari—April 1947 een epidemie.

In de meeste gevallen was het ziektebeeld duidelijk uitgesproken, hetgeen blijkt uit het feit, dat van 149 gemelde gevallen de diagnose rode hond bij 133 bevestigd werd. Van de 16 gevallen, waarbij o.i. de diagnose niet op rode hond gesteld kon worden, bestond bij 10 twijfel, zowel wat betreft de klinische verschijnselen, als wat betreft het bloedbeeld.

Helaas hebben we tijdens deze epidemie de kans voorbij laten gaan voor nadere epidemiologische bestudering; wel mag men deze periode opvatten als een nuttige scholing voor de huisbezoekdoende arts (i.c. schrijfster dezes) om het gewone rode hondbeeld te leren kennen, en voor de interniste (Mej. coll. van Gilse) om ervaring op te doen van bloedonderzoek bij rode hond. (Zie tevoren D II.)

Van 1 October 1947 tot 1 October 1948 werd anders gewerkt: allereerst werd nu aan alle Rotterdamse huisartsen dringend

verzocht om ieder geval van rode hond of vermoeden hierop, uit hun practijk op te geven bij de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst, afdeling Besmettelijke Ziekten; weer werd bij ieder geval door een arts van deze Dienst huisbezoek gedaan (en een bloeditstrijkje gemaakt), doch nu bovendien door een verpleger(st) van bovengenoemde afdeling, teneinde uitvoerig gegevens betreffende de samenstelling van het gezin, de leeftijdsopbouw, het vroeger doorgemaakt hebben van dezelfde infectie, enz., te noteren. Zo nodig werd op school navraag gedaan en werden de daar nieuw bekend geworden gevallen doorgegeven aan genoemde afdeling. Ten slotte moet nog vermeld worden, dat deze contrôle van gezin resp. klasse tenminste drie weken lang werd voortgezet om secundaire gevallen op het spoor te komen. Zodoende danken wij onze gegevens dus aan: 1) huisartsen, 2) huisbezoek, 3) scholen, 4) andere bronnen.

Bij nadere overweging blijkt het op deze wijze verzamelde materiaal toch nog onvolledig te zijn, immers

- 1) de rode hond verloopt vaak zo licht, dat er dikwijls geen hulp van de arts wordt ingeroepen. Door systematische contrôle op school van de aangegeven gevallen zijn enkele nog onbekende achterhaald, doch niet diegenen, die als „enigen” van de klasse de ziekte kregen, en ook niet diegenen, die geen school gingen;
- 2) ook niet alle artsen hebben aan ons verzoek voldaan — enkele artsennamen komen zeer geregeld terug in onze gegevens, andere nooit!;
- 3) nog een bron van fouten ligt in het feit, dat vele collegae stil zijn blijven staan bij de eerste helft van ons oorspronkelijk verzoek — zij geven alléén aan, indien er gevaar dreigt, d.w.z. als een zwangere contact had met een patiënt. Misschien zijn verhoudingsgewijze wel wat meer jonge en dus kleine gezinnen aangegeven.

Samenvattend kan gezegd worden, dat gedurende een jaar in Rotterdam het volgende geschiedde:

- a) er werd een — uiteraard zeer summiere — poging gedaan alle Rotterdammers te observeren, waarbij slechts een aantal rodehondpatiënten, in het vervolg als „probandi” *) aangeduid, werden achterhaald;
- b) alle gezinsleden der aldus gevonden probandi werden gedurende drie weken zeer nauwkeurig geobserveerd.

De onder a genoemde observatie laat nauwelijks statistische conclusies toe, omdat niet te schatten valt, hoeveel rode hond-ge-

*) Met „probandi” worden in de statistische terminologie bedoeld diegenen, die aanleiding gaven tot de observatie, v.c. dus de ons gemelde gevallen van rode hond.

vallen niet achterhaald werden, en evenmin, in hoeverre de verhouding tussen achterhaalde gevallen in jongere en in oudere gezinnen overeenkomt met de feitelijke toestand gedurende de observatie-periode.

De onder b genoemde observatie laat wel statistische conclusies toe, mits natuurlijk de probandi zelf buiten beschouwing gelaten worden.

Helaas is het aantal geobserveerde personen, dat bruikbaar bleek, tamelijk klein (394), doordat van 249 onderzochte patiënten bij slechts 119 de diagnose rode hond aangehouden kon worden.

Het bezwaar van de kleine getallen doet zich des te meer gelden daar, waar de wenselijkheid bestaat een splitsing naar geslacht en leeftijd in te voeren.

Vooruitlopend op ons onderzoek zij hier reeds medegedeeld, dat uit ons materiaal geen significant verschil tussen de geslachten, wat betreft aantal rode hond-gevallen en „kans op de rode hond”, is aan te tonen. Daarom hebben wij bij verschillende statistische berekeningen de splitsing in geslachten achterwege gelaten. In verband met de verdeling naar leeftijd maakten wij slechts een zeer grove splitsing, n.l. in 2 groepen: personen jonger dan 10 jaar, en personen van 10 jaar en ouder.

Bij verschillende berekeningen meenden wij ons materiaal bovendien nog op andere wijze te moeten groeperen. Er brak n.l. begin April een goed omschreven epidemietje van rode hond uit onder families, die, uit Indonesië afkomstig en daar merendeels geboren en getogen, nu te Rotterdam, voor een deel zelfs in één Tehuis, ondergebracht waren en van wie de kinderen één z.g. „overbruggingsklasse” bezochten. In verband met het in de aanvang van dit hoofdstuk vermelde feit, dat rubella in Indonesië blijkbaar zeer weinig voorkomt, was het wenselijk deze groep van personen niet zonder meer als Rotterdammers, doch afzonderlijk te beschouwen; wij onderscheidten dus twee groepen, n.l. 91 Rotterdammers en 28 gerepatrieerden.

Verder hadden wij ook nog de beschikking over gegevens van een rode hond-epidemie ten plattelande, n.l. in IJsselstein en Lopik, op welke collega Leering ons in Februari 1948 attent maakte, en die door ons zo goed mogelijk is achterhaald.

Aan de hand van de volgende vragen hebben wij ons materiaal gerangschikt:

- 1e) Is de diagnose „rode hond”, zoals deze in de praktijk in de regel gesteld wordt, voldoende betrouwbaar?
- 2e) Blijkt uit onze gegevens iets omtrent de duur van de incubatieperiode?
- 3e) Komt rode hond in Rotterdam endemisch voor?

- 4e) Hoe staat het met de verdeling van de gevallen over de maanden van het jaar?
- 5e) Hoe staat het met de verdeling naar geslacht en leeftijd?
- 6e) Hoe vaak komen meer gevallen in eenzelfde periode in één gezin voor?
- 7e) Wat valt uit onze gegevens af te leiden omtrent de kans op ziek worden in een besmet gezin?
- 8e) Hoe groot is de kans voor vrouwen, tussen 15 en 45 jaar, die in „gezinscontact” geweest zijn met rubella, om rode hond te krijgen?

ad vraag 1 (betrouwbaarheid der diagnose)

Zoals wij in D. II bij de bespreking van het bloedbeeld hebben geschreven, scharen wij ons aan de zijde van die onderzoekers, die van mening zijn, dat naast anamnestiche, klinische en epidemiologische gegevens het bloedonderzoek ons steun kan geven bij het stellen der diagnose „rode hond”.

Zodoende hebben wij in het te Rotterdam gevolgde systeem bij het nagaan der ons gemelde gevallen steeds deze verschillende criteria laten gelden.

In de periode van 1 October 1947 tot 1 October 1948 hebben wij 249 ons opgegeven gevallen bezocht, waarbij we de volgende diagnose meenden te moeten stellen:

| | | |
|---------------------------------------|-------|-------------------|
| rode hond | | bij 119 patiënten |
| erythema infectiosum | | „ 25 „ |
| roodvonk, of waarschijnlijk roodvonk | .. | „ 18 „ |
| mazelen | | „ 7 „ |
| klierkoorts | | „ 2 „ |
| exzeem | | „ 3 „ |
| erythema exsud. multif. | | „ 2 „ |
| toxisch exantheem | | „ 3 „ |
| waterpokken | | „ 1 patiënt |
| erythema nodosum + rheuma | | „ 1 „ |
| tezamen | | 181 patiënten |
| terwijl wij in onzekerheid bleven bij | | 68 „ |

In aanmerking genomen, dat dit materiaal juist afkomstig is van de meest geïnteresseerde huisartsen, geeft het bovenstaande staatje ons wel te denken over de betrouwbaarheid *) van de diagnose „rode hond” in het verleden, hier en elders, buiten epidemietijd.

Het ligt geenszins in onze bedoeling hiermee te critiseren, — eerlijkheidshalve moeten wij er ook bij vermelden dat sommige aangiften vergezeld waren van een vraagteken — men gaf aan

*) Gelukkig voor de betrouwbaarheid van ons eigen enquête-onderzoek, zij er hier nog even aan herinnerd, dat de meeste moeders van onze „rubella-kinderen” de ziekte in hun zwangerschap doormaakten tijdens een epidemie.

„voor alle zekerheid” of wel uit „wetenschappelijke interesse”. Iedere internist en paediater geeft volmondig toe, dat het stellen van de diagnose „rode hond” bij sporadische gevallen zeer moeilijk kan zijn.

Uit het bovenstaande blijkt, gezien het grote belang van een juiste diagnose, dat de zo te noemen huisarts-diagnose (sit venia verbo!) in vele gevallen nadere toetsing behoeft.

Ad vraag 2: (incubatie-periode)

De aard van ons materiaal, door „field-work” verzameld, laat uiteraard niet toe om, tenzij bij zeer gelukkig toeval, nauwkeurige observaties te doen, zoals b.v. te vinden zijn in een artikel van Hasselmann-Kahlert (1926). Immers, het intra-familiaire contact wordt zo dikwijls herhaald, dat het moeilijk te bepalen is, op welke dag het secundaire geval besmet is. Enkele gevallen met vrij goed aan te geven tijdstip van besmetting meenden wij toch wel te mogen vermelden:

- 1) Een nauwkeurige berekening was te maken bij een te Rotterdam wonend patiëntje, dat op 9-2-'48 een rode hond-lijder te Schiedam bezocht en zelf exantheem vertoonde op 1-3-'48, dus na een incubatie van 20 dagen.
- 2) In een tweede geval bleek bij navraag naar contact de familie tijdens de Paasdagen (28 en 29-3-'48) uit logeren te zijn geweest in Groningen (waar toen een duidelijke epidemie heerste, ons reeds bekend uit schriftelijke mededelingen van coll. Kolk); de gastvrouw had op 28-3-'48 een verdacht exantheem vertoond. Haar eigen dochtertje kreeg een duidelijke rubella (bloedbeeld ook positief) tegelijkertijd met het eerste ons gemelde geval uit genoemd gezin, n.l. op 12-4-'48, dus na een incubatie van 14 à 15 dagen. De vader van dit gezin is waarschijnlijk ook in Groningen besmet, aangezien hij op 15-4-'48 (dus na een incubatie van 17 à 18 dagen) onwel was geweest met hoofdpijn en zwelling der suboccipitale lymphklieren, terwijl het bloed na 2 weken plasmacellen bleek te bevatten (hoogstwaarschijnlijk dus rubella-sine-exanthemate). Het meisje uit dit gezin werd opzettelijk zoveel mogelijk in contact met haar broertje gebracht; 17 dagen na hem vertoonde zij de eerste rubella-vlekjes.

Ad vraag 3. (komt rode hond endemisch voor in Rotterdam?)

Om deze vraag te beantwoorden, hebben wij de aangegeven gevallen van het in bewerking genomen jaar uitgezet naar maand van aangifte.

TABEL XXXII

(gevallen van gecontroleerde rode hond gedurende één kalenderjaar te Rotterdam)

| month | total number notif. cases rubella | repatriated persons cases rubella | Rotterdam inhabitants only, cases rubella |
|-----------------|---|---|---|
| Oct. 1947 | 7 | — | 7 |
| Nov. | 5 | — | 5 |
| Dec. | 2 | — | 2 |
| Jan. 1948 | 17 | — | 17 |
| Febr. | 4 | — | 4 |
| March | 8 | — | 8 |
| April | 18 | 12 | 6 |
| May | 24 | 13 | 11 |
| June | 10 | 3 | 7 |
| July | 3 | — | 3 |
| Aug. | 4 | — | 4 |
| Sept. | 17 | — | 17 |
| Total | 119 | 28 | 91 |

(Cases of "controlled" rubella during one year at Rotterdam).

Wij zien uit de verdeling over de maanden, dat er het gehele jaar door gevallen gemeld zijn, terwijl hieraan toegevoegd kan worden, dat ook na September 1948 nog maandelijks zich sporadische gevallen voordoen.

Dit wijst dus in de richting van het te Rotterdam endemisch voorkomen, terwijl uit onze ervaring als schoolarts blijkt, dat af en toe deze ziekte epidemische verheffingen vertoont.

Ad vraag 4: (verdeling over de maanden van het jaar)

Hiervoor verwijzen wij naar de voorgaande tabel en met name naar de laatste kolom daarvan. In verband met de korte duur van de observatieperiode en de beperkte omvang van het materiaal lijkt het ons beter, geen verdere beschouwingen te wijden aan de kleine verheffingen, die in de tabel zijn waar te nemen.

Ad vraag 5: (verdeling naar geslacht en leeftijd)

Onder onze 119 patiënten bevonden zich 55 mannen en 64 vrouwen. Zoals reeds kort werd medegedeeld, blijkt bij statistische berekening uit deze cijfers, ook na aftrek der probandi, dat er geen voorkeur is voor een bepaald geslacht; dus gelijke ziektekansen voor beide geslachten.

Beschouwen wij de leeftijdsverdeling, dan is het raadzaam dit alleen voor de groep Rotterdammers te doen. Een overzicht dezer ziektegevallen (91) verdeeld naar leeftijdsgroepen vinden wij in de volgende tabel.

TABEL XXXIII

(alle Rotterdamse rubella-gevallen, aangegeven tussen 1 October 1947 en 1 October 1948, verdeeld naar leeftijdsklassen.

Voor latere doeleinden zijn tevens vermeld het aantal gezinsleden, probandi etc.)

| age | total number notif. cases rubella | | | total members of family | "probandi" | Observed persons | |
|---------------------|-----------------------------------|----|----|-------------------------|------------|------------------|---------|
| | total | M | F. | | | total | rubella |
| 0—5 | 63 | 30 | 33 | 100 | 55 | 45 | 8 |
| 5—10 | 18 | 10 | 8 | 51 | 14 | 37 | 4 |
| 10—15 | 3 | 1 | 2 | 19 | 2 | 17 | 1 |
| 15—20 | 1 | — | 1 | 10 | 1 | 9 | — |
| 20—25 | 1 | — | 1 | 14 | 1 | 13 | — |
| 25—30 | 2 | 1 | 1 | 32 | 2 | 30 | — |
| 30—35 | 1 | — | 1 | 38 | 1 | 37 | — |
| 35—40 | 1 | — | 1 | 52 | 1 | 51 | — |
| 40—45 | — | — | — | 14 | — | 14 | — |
| 45—50 | 1 | 1 | — | 7 | — | 7 | 1 |
| 50—75 | — | — | — | 13 | — | 13 | — |
| Total (Column 1) | 91 | 43 | 48 | 350 | 77 | 273 | 14 |
| | | 2 | | 3 | 4 | 5 | 6) |

(All rubella-cases notified in Rotterdam between 1 Oct. 1947 and 1 Oct. 1948 divided in age- and sex-groups (column 1 and 2), in the other columns are given the total number of members of family, probandi, a.s.o.)

Uit deze tabel blijkt, dat

81 gevallen (89 %) voorkwamen op de leeft. v. 0—10 jaar, en
10 gevallen (11 %) " " " " " " 10 jaar en ouder.

Deze verhoudingscijfers kunnen een verkeerde indruk geven, omdat het mogelijk is, dat meer rubella-gevallen uit jongere gezinnen dan uit oudere gezinnen door de huisartsen zijn opgegeven. (Immers in jongere gezinnen is meer kans op zwangerschap der moeder, zie tevoren onze inleiding van dit hoofdstuk.)

Wil men tot een statistisch beter verantwoord inzicht komen, dan dient men het aantal rubella-gevallen in kolom 2 te vermindern met het aantal probandi in kolom 4, welk verschil vermeld is in kolom 6. Hieruit blijkt dan, dat van 14 gevallen van rubella er 12 voorkwamen op de leeftijd van 0—10 jaar en slechts 2 op de leeftijd van 10 jaar en ouder, waaruit wij wegens de beperktheid der cijfers voorlopig geen conclusie zouden willen trekken.

Ad vraag 6. (het voorkomen van meer gevallen in één gezin)

Het voorkomen van meer gevallen in één gezin blijkt uit onderstaande tabel, waarin dit aangegeven is voor gezinnen van Rotterdammers, van gerepatriëerden en van inwoners van Lopik en IJsselstein.

TABEL XXXIV

(gezinnen van Rotterdammers, gerepatrieerden en inwoners van Lopik en IJsselstein, verdeeld naar aantal patiënten in één gezin.)

| Families | Rotterdam | Indonesia | Lopik en IJsselstein |
|---------------|-----------------------------------|--------------------|----------------------|
| with one case | 68 | 0 | 14 |
| „ two cases | 4 | 2 | 8 |
| „ three „ | 2 | 3 | 8 |
| „ four „ | 2 | 1 | 5 |
| „ five „ | 0 | 1 | 1 |
| „ six „ | 0 | 1 | 0 |
| Total | 76 with 90 ¹⁾ cases | 8 with 28 cases | 36 with 79 cases |

Families from Rotterdam, Indonesia and Lopik—IJsselstein divided according to number of cases in one family.

Zonder hier verder een statistisch gefundeerde betekenis aan te willen toekennen, zien we uit bovenstaande tabel, dat in Rotterdam het gezin met één enkel geval overweegt, terwijl bij de gerepatrieerden en de inwoners van Lopik en IJsselstein gezinnen met meer gevallen frequenter zijn.

Ad vraag 7. (wat valt uit onze gegevens af te leiden omtrent de kans op ziek worden in een besmet gezin?)

In het volgende willen wij een antwoord trachten te geven op de vraag, hoe groot in gezinnen, waarin een geval van rode hond voorkomt (zoals in de door ons geobserveerde gezinnen immers het geval is), de ziektekans is voor de overige gezinsleden, ongeacht of het eventueel ziek worden van hen al of niet het gevolg is van het eerstopgetreden rode hond-geval, dat aanleiding was voor onze observatie. Voor de beantwoording van deze vraag willen wij

- a) nagaan, hoe groot deze ziektekans is voor de Rotterdammers, voor de gerepatrieerden en voor de inwoners van Lopik en IJsselstein;
- b) de genoemde gezinsleden splitsen in twee leeftijdsgroepen, n.l. van 0—10 jaar en van 10 jaar en ouder, en deze onderling vergelijken in de drie bevolkingsgroepen afzonderlijk, en
- c) daarnaast onderling vergelijken de ziektekans van de eerste leeftijdsgroep bij Rotterdammers, gerepatrieerden en inwoners van Lopik en IJsselstein, en vervolgens ditzelfde doen voor de tweede leeftijdsgroep.

Ad a): Het aantal door ons geobserveerde Rotterdammers bedraagt 273 (dit zijn het totaal aantal personen, vermeld in kolom 3 van tabel XXXIII verminderd met het aantal personen van kolom 4, en te vinden in kolom 5); het aantal rubella-gevallen volgens kolom 6 bedraagt 14, hetgeen dus betekent een ziektekans van 5,1%.

¹⁾ Bij de Rotterdammers hebben we één geval uit een kindertehuis, dat wegens een dubieuze roodvonk opgenomen werd, niet medegemeld.)

Het aantal door ons geobserveerde personen in Lopik en IJsselstein bedraagt 209; het aantal rubella-gevallen 42, met een ziektekans van 20%.

Onder de 36 geobserveerde gerepatrieerden deden zich 20 ziektegevallen voor, met een ziektekans van 55,6%.

Ad b): Hiervoor verwijzen wij naar de volgende tabel.

Eén opmerking vooraf:

Aangezien afzonderlijke bewerking van de gegevens van ieder der genoemde plattelandsgemeenten (Lopik en IJsselstein) geen significante verschillen opleverde, zijn deze gegevens bij elkaar gevoegd vermeld.

TABEL XXXV:

(Vergelijking van de ziektekans van de gezinsleden, voor twee leeftijdsgroepen afzonderlijk, in drie bevolkingsgroepen.)

| Residence | Age-group | Observed persons | Rubella | % | Difference: |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|---------|--------|-------------|
| Rotterdam | under 10 years | 82 | 12 | (14,6) | signif. |
| | 10 years and more | 191 | 2 | (1,0) | |
| Lopik and IJsselstein (two villages) | under 10 years | 75 | 42 | (56,0) | signif. |
| | 10 years and more | 134 | 0 | (0,0) | |
| Indonesia | under 10 years | 6 | 3 | (50) | insignif. |
| | 10 years and more | 30 | 17 | (56,7) | |
| Column 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |

(Occurrence of rubella in families with one case reported; except "probandi")

In deze tabel wordt in kolom 3 vermeld het aantal gezinsleden, verminderd met de probandi. (Voor Rotterdam zijn deze cijfers weer ontleend aan tabel XXXIII evenals de cijfers van kolom 4).

Uit deze tabel blijkt, dat de kans op ziek worden van de eerste leeftijdsgroep ten opzichte van de tweede leeftijdsgroep:

- voor Rotterdammers significant belangrijk groter is,
- „ inwoners van Lopik en IJsselstein eveneens, terwijl het verschil
- „ gerepatrieerden niet-significant is.

Ad c): Hiervoor verwijzen wij naar de volgende tabel.

TABEL XXXVI.

(Vergelijking van de ziektekans van de gezinsleden in de twee leeftijdsgroepen voor de genoemde drie bevolkingsgroepen.)

| Residence | Age-group | Observed persons | Rubella | % | Difference: |
|-------------------------------------|---------------|------------------|---------|--------|-------------|
| Indonesia | under 10 y. | 6 | 3 | (50,0) | insignif. |
| Rotterdam Lopik + IJsselstein | „ 10 „ | 82 | 12 | (14,6) | |
| | „ 10 „ | 75 | 42 | (56,0) | signif. |
| Indonesia | 10 years a.m. | 30 | 17 | (56,7) | signif. |
| Rotterdam Lopik + IJsselstein | 10 „ „ | 191 | 2 | (1,0) | |
| | 10 „ „ | 134 | 0 | (0,0) | insignif. |
| Column 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |

(Occurrence of rubella in families with one case reported; except "probandi")

Voor de cijfers in de kolommen zij verwezen naar het voorgaande. (Bij de statistische berekening is Rotterdam eerst met Indonesië en vervolgens met Lopik en IJsselstein vergeleken).

Wanneer wij nu de Rotterdammers van 0—10 jaar met de overeenkomstige categorie uit de bedoelde plattelandsgemeenten en uit Indonesië vergelijken, dan zien we, dat de ziektekans voor inwoners van IJsselstein significant groter is dan voor inwoners van Rotterdam, terwijl de ziektekans tussen Rotterdammers en gerepatrieerden door te kleine getallen geen significant verschil oplevert.

Wat de tweede leeftijdsgroep betreft, is de kans voor personen uit Indonesië significant groter dan voor de beide andere groepen, die onderling niet-significant verschillen.

Wanneer wij thans enkele beschouwingen wijden aan de beantwoording van de vraag, tot welke conclusies ons het bovenstaande nu leidt, dan moge hierbij het volgende vooropgesteld worden. De epidemiologie der besmettelijke ziekten heeft ons het inzicht verschaft, dat niet iedere infectie ziekte veroorzaakt, maar dat de individuele vatbaarheid hierbij een grote en niet te verwaarlozen rol speelt. Bij besmettelijke ziekten, die vooral op de kinderleeftijd optreden, imponeren deze ziekten als kinderziekten, doordat de besmetting op deze nog zeer vatbare leeftijd aanleiding geeft tot ziekte, hetgeen op hogere leeftijd meestal niet meer het geval is, tengevolge van vroeger doorstane infecties, die de gevoeligheid verminderd hebben.

De kans op besmetting hangt, behalve van de ziektebron en de te besmetten persoon zelf, in hoge mate af van de aard en hoeveelheid der ziektekiemen en de wijze waarop en de wegen waarlangs deze hun slachtoffer bereiken. Tijdens een epidemie zal dus de kans op besmetting toenemen met het aantal der infectiebronnen. Bij de kans op het ontstaan van een ziektegeval tengevolge van besmetting speelt de nieuwe waard een zeer belangrijke rol.

Wanneer wij in het licht van het bovenstaande nu terugkeren tot de cijfers in de hierbovenstaande tabellen, dan blijkt rode hond, éénmaal onder de gerepatrieerden uitgebroken, onder beide leeftijdsgroepen veel slachtoffers te maken, dus een hoge ziektekans te geven. Dit wijst op weinig, in de jeugd opgedane, immuniteit tegen deze kinderziekte, wat overeenkomt met het in de aanvang van dit hoofdstuk gesignaleerde weinig voorkomen van rubella in Indonesië. Deze bevolkingsgroep staat als het ware onbeschermd tegen de infectie, die, éénmaal uitgebroken, tot een epidemie wordt, welke zeker ook wel bevorderd zal zijn door het innige contact tussen deze gezinnen.

In de beide plattelandsgemeenten hebben wij enigszins andere verhoudingen, tevens op een lager niveau. In aanmerking dient hier te worden genomen het heersen van een epidemie tijdens de observatieperiode, dus toegenomen kans op besmetting met de ziekte, welke zich thans echter als echte kinderziekte openbaart en door het sparen der ouderen wijst op bij hen bestaande immuniteit, meer dan onder dezelfde leeftijdsgroep van Rotterdammers. Deze natuurlijke immunisatie op grote schaal van de jeugd in Lopik en IJsselstein zal wellicht leiden tot het uitdoven der epidemie dezer als parasitaire infectie te beschouwen ziekte.

Voor de Rotterdammers zelf blijkt de zaak weer anders te liggen. Hier geen epidemische verheffing der rode hond met een, vergeleken met de beide andere categorieën (gerepatrieerden en bewoners van het platteland) lage ziektekans voor de gehele bevolking, voor de jongere leeftijdsgroep wat hoger, doch gezinszins het niveau bereikende van de ziektekans voor mensen uit Indonesië of uit Lopik en IJsselstein. Maar ook de oudere leeftijden worden te Rotterdam niet geheel gespaard; enkelen hebben een nog kinderlijke vatbaarheid. De Rotterdamse bevolking is blijkbaar niet zo goed „doorgeïmmuniseerd” als de plattelanders waren, of zoals de mensen uit Indonesië te Rotterdam nu pas werden. Dit zou zich laten rijmen met endemisch voorkomen van rode hond in deze stad, gepaard met af en toe een epidemische verheffing.

Ad vraag 8. (ziektkans van vrouwen tussen 15 en 45 jaar, die in „gezinscontact” geweest zijn met rubella).

Deze vraag wordt gesteld in verband met de kwestie, hoe groot nu eigenlijk de kans is van een zwangere (onder 4 maanden) op rode hond, indien zij in „gezinscontact” geweest is met deze ziekte.

Aangezien volgens het in vraag 5 vermelde de ziektekans voor mannen en vrouwen ruwweg gelijk is te stellen, kan men dus de ziektekans van vrouwen tussen 15 en 45 jaar ook ruwweg gelijkstellen aan de ziektekans van mannen en vrouwen tezamen van deze leeftijd.

Verder bleek deze kans, volgens het ad vraag 7 besprokene, afhankelijk van de vatbaarheid der personen („immunologisch verleden”!) en van de plaatselijke besmettingskans en dus noch in tijdelijk noch in plaatselijk opzicht constant.

Het Rotterdamse materiaal zou dus hoogstens een schatting op kunnen leveren van de bewuste kans in Rotterdam in het jaar 1 October 1947 — 1 October 1948. De summiere observatie van de Rotterdamse bevolking leverde in dat jaar 8 rode hond-patiënten tussen 15 en 45 jaar op. Dit gegeven is voor het schatten van de kans niet te gebruiken, omdat er ongetwijfeld een groter, doch niet nader vast te stellen aantal gevallen is geweest. Bovendien zijn niet alle Rotterdammers in die periode in „gezinscontact” met een rode hond-patiënt geweest.

De nauwkeurige observatie van 154 gezinsleden tussen 15 en 45 jaar van de, bij de summiere observatie ontdekte, rode hond-patiënten, gedurende drie weken, bracht geen enkel nieuw geval aan het licht. Hieruit kan slechts geconcludeerd worden, dat de gezochte kans met 95% betrouwbaarheid onder de 2% ligt, want indien deze kans 2% bedroeg dan zou men bij onderzoek van 154 personen nog 5 % kans hebben, dat niemand rode hond kreeg. Een onderste betrouwbaarheidsgrens voor de gezochte kans levert ook deze nauwkeurige observatie op kleine schaal niet op.

Bij de gerepatrieerden leverde de nauwkeurige observatie van 22 gezinsleden tussen 15 en 45 jaar, 13 nieuwe rode hond-gevallen op. De kans kan hier geschat worden op 59% en is waarschijnlijk gelegen tussen de 95% betrouwbaarheidsgrenzen: 36% en 79 %.

Wanneer wij nu uit het bovenstaande ten aanzien van de ziektekansen voor zwangeren een conclusie zouden willen trekken, dan dient hierbij voorop gesteld te worden, dat ook deze conclusie slechts zou gelden voor Rotterdam voor het geobserveerde tijdvak bij „gezinscontact”, onder de veronderstelling, dat bij zwangeren de vatbaarheid niet verandert.

Deze conclusie zou dan zijn, dat voor deze zwangeren de kans gelijk zou zijn aan de hierboven voor vrouwen van 15 tot 45 jaar berekende kans.

SAMENVATTING

In de *inleiding* wordt een toelichting gegeven op de wijze waarop door ons in Nederland gewerkt is; hiermee is tevens de volgorde der hoofdstukken bepaald.

A. (DE RODE HOND EN HET AANGEBOREN GEBREK)

Na een vrij uitvoerig literatuuroverzicht, dat afgesloten wordt door een tabel van alle tot dusver ons bekende gepubliceerde gevallen (totaal 743*); Tabel IV), wordt telkens het Nederlandse onderzoek geconfronteerd met het buitenlandse.

Door middel van enquêtes zijn totaal 105 gevallen van aangeboren gebrek(en) bij het kind na rubella of rubella-achtige ziekte tijdens de zwangerschap verzameld; van 7 gevallen van kinderen met een aangeboren gebrek kon worden vastgesteld, dat de moeder tijdens een der eerste maanden der graviditeit in contact was geweest met rubella (Tabel X).

Op de aard en uitbreiding der gevonden afwijkingen in verband met het tijdstip van infectie is nader ingegaan (Tabel XI); de theorie van Carruthers werd geheel bevestigd. Het uitrekennen van een gemiddelde zwangerschapsduur voor ieder gebrek afzonderlijk heeft weinig zin.

De statistische beschouwingen in de literatuur zijn onder de loupe genomen en verdeeld in twee groepen:

- 1e. Dat er *samenhang* is tussen het aangeboren gebrek enerzijds en het doorgemaakt hebben van rubella tijdens de graviditeit anderzijds is op twee manieren bewezen:
 - a) Evenals in Australië door Winterbotham (1946) en in Engeland door Clayton-Jones (1947) twee evenwijdig lopende toplijnen gevonden werden in de grafiek van het aantal rode hond-gevallen en het aantal kinderen met een bepaald aangeboren gebrek, zo worden deze óók gevonden in Nederland (1941, 1946-'47).
 - b) Dat rode hond tijdens de zwangerschap van moeders van kinderen, doofstom geboren, significant veel vaker is voorgekomen dan in de zwangerschap van moeders van gezonde kinderen, wordt uit het materiaal der doofstommen-instituten in Nederland, gesteld tegenover gezond materiaal van kinderen van dezelfde geboortejaren uit het school-artswork, statistisch bewezen (Tabel XIX).

*) Uit de in deze tabel opgenomen Nederlandse publicaties zijn 14 gevallen van van Gilse—Kamerbeek en één van Fehmers—Mesdag later in de tabel der 105 verzamelde gevallen (Tabel X) nogmaals beschreven.

- 2e. De kans, die de moeder loopt, na rubella in een bepaalde zwangerschapsmaand, een kind met een aangeboren gebrek te krijgen, is tot nu toe door geen enkele onderzoeker nauwkeurig berekend kunnen worden. Ook het Nederlandse materiaal (Tabel XXV en XXVI) laat nog geen kansberekening toe. Met nadruk zij er op gewezen, dat men uit moet gaan van *gecontroleerde* rubella-gevallen! De berekening, of liever de schatting van Swan is waarschijnlijk te hoog; die van Fox en Bortin en van Grönvall en Selander veel te laag.

Uit ons eigen materiaal lijkt het gevaar in de eerste twee maanden der zwangerschap zeer groot.

B. (DE PROPHYLAXE)

Na de mening en de activiteit van het buitenland samengevat te hebben, wordt de geschiedenis en opbouw der organisatie der prophylaxe in Nederland beschreven. Gekozen werd de passieve immunisatie van zwangeren na contact met *gecontroleerde* rubella. Als voorbeeld wordt de werkwijze te Rotterdam nader bekeken (Praenatale Zorg, Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst). Het voorlopig resultaat der prophylactische inspuitingen wordt medegedeeld (Tabel XXVII). Dat van 200 ingespoten zwangeren géén de rode hond heeft gekregen, en de zwangerschap bij 185 ongestoord verlopen is, stemt voorlopig tot tevredenheid. Het aantal abortus was niet hoger dan het gemiddelde van ongesorteerd materiaal, evenmin als het aantal aangeboren gebreken. Dit alles is een aanwijzing op deze weg voort te gaan. De beschuttende werking van het reconvalescentenserum moge op grond van de ervaringen waarschijnlijk geacht worden, zij is echter hiermee nog niet bewezen.

Gezocht moet blijven worden naar een afdoende methode van actieve immunisatie.

C. (HET VIRUS ONDERZOEK)

Om eventueel een werkzaam vaccin te kunnen maken tegen rode hond, moet het virus worden gevonden. Na een verslag van de literatuur over virusonderzoek en de activiteit in Australië en Amerika, worden de pogingen beschreven, in Leiden uitgevoerd door Hildernisse, om van het virus en zijn eigenschappen iets naders te weten te komen. Gewerkt is met kippenembryonen, apen en mensen (vrijwilligers). Het onderzoek is nog in volle gang.

D. (DE RODE HOND ZELF)

Tot dusverre werd aan de ziekte weinig aandacht besteed, omdat ze voor alle leeftijden onschuldig leek. — Het is nu de moeite waard geacht een onderzoek in te stellen, éérst naar de opvatting van het ziektebeeld in het verleden; vervolgens naar het ziektebeeld voor zover het ons heden bekend is. Bij de beschrijving hiervan en de opstelling der differentiële diagnose is het bekende uit handboeken en artikelen getoetst aan eigen ervaring bij 398 aangiften van „rode hond” (te Rotterdam). Nader wordt ingegaan op de betekenis van de differentiatie van het witte bloedbeeld. (Tabel XXXI).

Tenslotte wordt een poging gedaan een nog beter inzicht in de ziekte te krijgen, door bestudering van haar — weinig voorkomende, doch belangwekkende — complicaties èn van het epidemiologisch beloop. Gedurende één jaar werd de rode hond-aangifte in Rotterdam (249 gevallen) nauwkeurig geobserveerd. Slechts bij 119 patiënten kon de diagnose worden bevestigd, zodat het uitgangsmateriaal aanzienlijk gereduceerd moest worden. Nagegaan is het verschil in epidemiologisch opzicht in de Rotterdamse gezinnen, in gezinnen met verlof gekomen uit Indonesië, èn gezinnen uit 2 dorpen n.l. IJsselstein en Lopik. Er zijn belangrijke verschillen gevonden voor de leeftijden van 0 t/m 9 jaar en van 10 jaar en ouder, in de groepen zelf, èn in de groepen onderling (Tabellen XXXV en XXXVI).

Ook is getracht de kans te berekenen, die een vrouw tussen 15 en 45 jaar (October 1947—October 1948) liep om na contact met een rode hond-patiënt de ziekte te krijgen. Helaas¹⁾ heeft de statistische berekening uitgewezen, dat deze kans gedurende het jaar der observatie uiterst gering was. Voor een vrouw, pas gerepareerd uit Indonesië, (en levenslang in Indonesië gewoond hebbend) bleek deze kans veel groter; ze lag tussen 36 en 79 %.

Het bovenstaande moge een aansporing zijn ook elders in het land met epidemiologisch onderzoek te beginnen.

¹⁾ Dit paradoxaal woord „helaas” vereist toelichting: Indien deze kans groter was gebleken, zou hierin een bewijs te vinden zijn geweest voor de beschuttende werking van het reconvalescentenserum, waarmee de tevoren genoemde groep van 200 zwangeren werd ingespoten.

CONCLUSIES

1. Ook in Nederland blijkt de rode hond, doorgemaakt in een der eerste maanden der zwangerschap, de elders beschreven nadelige invloed op het kind te hebben.
2. De prophylaxe van rode hond tijdens de zwangerschap moet krachtig worden voortgezet; de resultaten moeten nauwkeurig worden nagegaan, en vergeleken worden met de gegevens over niet-zwangere vrouwen, die na contact met rode hond *niet* worden ingespoten.
3. Het virusonderzoek vormt een onmisbare schakel in het geheel.
4. Het is noodzakelijk om met vereende krachten (hulp der huisartsen onontbeerlijk) de kennis van het ziektebeeld te vergroten en als routine-maatregel een bloeduitstrijkje te maken bij ieder rode hond-geval.

DESIDERATA

1. Het is gewenst, dat rode hond-aangifte verplicht gesteld wordt.
2. Het is wenselijk, dat de huisarts als vertrouwensman van het gezin in ere hersteld wordt. (Immers dan pas kan hij krachtadig medewerken aan dit sociaal-geneeskundig belangrijke werk der prophylaxe).

SUMMARY

In the introduction an explanation is given of the way in which we in the Netherlands have set to work; with this the succession of the chapters has been fixed.

A. (RUBELLA AND THE CONGENITAL DEFECT)

After a fairly extensive review of the literature, at the end of which there is a table of all cases published up to the present (total 743 cases: Table IV), the Dutch investigation has again and again been confronted with the foreign one.

By means of inquiries a total of 105 cases of congenital defects in the child after rubella or rubella-like illness during pregnancy of the mother has been collected; of 7 cases of children with congenital defects it could be established that their mother had been in contact with rubella during one of the first months of pregnancy (Table X).

The nature and extension of the defects in relation to the period of infection has been further investigated (Table XI); Carruther's theory has been quite confirmed. The calculation of an average length of pregnancy with regard to each defect separately, is besides the point.

The statistical statements in the literature have been carefully examined and divided into two groups. After each group has been added the result of our own investigation.

- 1) That there is *relationship* between the congenital defect on the one side and rubella having been contracted during pregnancy on the other side has been proved in two ways:
 - a) Just as in Australia by Winterbotham (1946) and in England by Clayton-Jones (1947) two parallel topline were found in a diagram representing the number of rubella-cases and the number of children with a certain congenital defect, this was also found in the Netherlands (1941, 1946-1947).
 - b) It is significant that rubella has more often occurred during the pregnancy of mothers of children with congenital deafmutism than in the pregnancy of mothers of healthy children. This has been proved by placing the material of the Institutes for the Deaf and Dumb opposite the material of healthy children born in the same years (collected by the author in her work as medical school officer) (Table XIX).

- 2) Up to now no one has succeeded in exactly calculating the *chance* that a mother, after having contracted rubella in a certain month of pregnancy, will have a child born with a defect.

Also the Dutch material as yet does not permit exact calculation of this chance (Tables XXV and XXVI). It must be emphasized that we must start from *controlled* rubella-cases. The calculation, or shall we say estimation by Swan is probably too high; those of Fox and Bortin, and Grönvall and Selander are much too low. From our own material it would appear that the danger during the first two months of pregnancy is very great.

B. (PROPHYLAXIS)

After having summarized the opinions and the activity abroad, the history and building up of the organisation of prevention in the Netherlands is described. The passive immunization of pregnant women after contact with *controlled* rubella-cases has been chosen.

The method of working in Rotterdam has been described as an example. (Prenatal Clinic, Public Health Service). The preliminary result of the prophylactic injections is given (Table XXVII).

It is satisfactory to note that of 200 injected pregnant women not a single one contracted rubella, and that 185 pregnancies had a normal course. The number of abortions was not higher than the average of abortions of non-selected material nor was the number of congenital defects greater than usual. All this is an indication that the same line of prophylaxis must be taken.

On the ground of the experiences the preventive effect of the convalescent-serum may be considered as likely, but not yet proved.

A conclusive method of active immunisation has still to be found.

C. (VIRUS-INVESTIGATION)

In order to make an active vaccin, the virus must be found. After a report of the literature about investigations into the rubella-virus and the work in this connection in Australia and America, the efforts made by Hildernisse at Leyden in order to get to know more about the virus and its characteristics have been described. He has worked with chicken-embryos, monkeys and human beings (volunteers). His investigations are still going on.

D. (RUBELLA — ITSELF)

Before 1940 rubella was considered as a "nuisance rather than an illness", and up to now little attention had been paid to it because it seemed to be harmless at all ages.

It is now considered worthwhile to look up the history of the picture of the illness; and then regard the picture of the illness as far as known to us to-day. In the description of this and the forming of the differential diagnosis is what is known from the handbooks and articles compared with personal experience in 398 notified cases of rubella (at Rotterdam). The significance of the differential count of the white bloodcells has been considered (Table XXXI).

Finally, an effort is being made to get a better insight into the illness by the study of its complications (seldom occurring, but of great interest) and of its epidemiology. For one year the non-compulsary notification of rubella in Rotterdam (249 cases) was carefully observed. Only with 119 patients the diagnosis could be verified, so that the material from which the study could be started had to be considerably reduced.

The difference in epidemiologic respect has been traced in families of Rotterdam, families coming from Indonesia and families in two country-villages, Lopik and IJsselstein.

Important differences have been found for the age-groups from 0—10 and from 10 and older, in the groups themselves and between the different groups (Tables XXXV and XXXVI).

It has also been endeavoured to calculate the chance of a woman of childbearing age (in Rotterdam from October 1947 till October 1948) to contract rubella after contact with a rubella-patient. As it happens*), the statistical calculations show that this chance was extremely slight during the year of observation. For women, just repatriated from Indonesia (and having lived there their whole life) this chance proved much greater, it was between 36 and 79 %.

The foregoing may be an inducement to start epidemiologic investigation in other parts of the country.

*) If this chance had proved greater, it would have been possible to find a proof for the preventive effect of the convalescent-serum with which two hundred pregnant women were injected, as mentioned above.

CONCLUSIONS

1. Also in the Netherlands rubella, contracted during one of the first months of pregnancy, proved to have a disastrous effect on the child.
2. The prevention of rubella during pregnancy must be vigorously continued; the results must be carefully collected and compared with the data about non-pregnant women who were not injected after contact with rubella.
3. The virus investigation forms an indispensable link in the whole.
4. It is necessary with united efforts (the help of the family-doctor is indispensable) to increase the knowledge of the picture of the illness and as a routine-measure to make a differential count of the white bloodcells in each case of rubella.

DESIDERATA

1. Compulsory notification of rubella is most desirable.
2. The family-doctor should be restored to honour. (For only then he will be able to co-operate energetically in this important social hygienic work of prevention.)

RÉSUMÉ.

L'auteur propose de se servir désormais du mot „rubella” et non de „rubeola” parce que ce dernier mot donne lieu à des difficultés d'interprétation (on confond facilement „rubeola” et „morbilli”).

— Le développement du travail en Hollande et la suite des chapitres sont expliqués dans l'introduction.

A. (LA RUBELLA ET LES DÉFICIENCES CONGÉNITALES)

Après un résumé assez détaillé des ouvrages consultés, terminé par un tableau des cas jusqu'ici parvenus à notre connaissance (au total 743 cas : Table IV) nous avons constamment comparé les recherches néerlandaises à celles de l'étranger.

Au moyen d'enquêtes nous avons réussi un total de 105 cas des déficiences congénitales chez l'enfant, né d'une mère ayant eu rubella ou une maladie de ce caractère pendant la grossesse; dans 7 cas où les enfants montraient une malformation congénitale, nous avons pu établir le fait d'un contact temporel de la mère avec des gens atteints de la rubella, pendant un des premiers mois de sa grossesse (Table X).

Nous avons étudié le caractère et l'extension des anomalies constatées, en rapport au moment de l'infection (Table XI); la théorie de Carruthers est entièrement confirmée. La calculation de l'époque de la grossesse, spécifiquement pathogénique pour chacune des malformations nous paraît dépourvue de sens.

Les considérations statistiques dans la littérature ont été analysées scrupuleusement et réparties en deux groupes:

1) La thèse d'un *rapport de cause à effet* entre la rubella subie pendant la grossesse d'une part et la malformation d'autre part a été renforcée par deux constatations de l'auteur:

a) Le parallélisme constaté en Australie par Winterbotham (1946) et en Angleterre par Clayton-Jones (1947) des deux courbes, l'une figurant le nombre des cas de rubella, l'autre des enfants atteints d'une malformation congénitale déterminée, a été vérifié par une correspondance analogue, constatée de l'auteur aux Pays-Bas (1941, 1946-'47).

b) En comparant les matériaux obtenus au moyen d'enquêtes faites aux Instituts de sourds-muets aux Pays-Bas et les matériaux recueillis par l'auteur dans sa qualité de médecin-inspectrice

Quinze cas des publications néerlandaises mentionnées dans cette table (14 de van Gilse-Kamerbeek et 1 de Fehmers-Mesdag) sont incorporés dans le tableau synoptique des 105 cas hollandais (Table X).

des écoles primaires (Table XIX), nous avons prouvé par la méthode statistique que la rubella est „significativement” plus fréquente pendant la grossesse des mères dont les enfants sont nés sourds que pendant celles des mères d'enfants normaux.

2) Jusqu' à présent aucune recherche n'a pu réussir à calculer la *probabilité mathématique* qu'une mère, ayant eu la rubella dans un mois déterminé de sa grossesse, accouche d'un enfant avec une malformation congénitale. De même les matériaux néerlandais (Tables XXV et XXVI) ne se prêtent pas encore un pareil calcul. Nous avons souligné le fait que dans ces recherches il faut partir de cas „vérifiés” de rubella. La valeur ou plutôt l'approximation de Swan est probablement trop élevée, celles de Fox et Bortin, et de Grönvall et Selander trop bas.

L'étude de nos matériaux nous permet de croire que le risque couru par l'embryon pendant les deux premiers mois de la grossesse est grand.

B. (PROPHYLAXIE)

Après avoir résumé les opinions et les activités à l'étranger nous avons décrit l'histoire et le progrès de l'organisation prophylactique en Hollande. Nous avons choisi l'immunisation passive des femmes enceintes exposées à la contagion par contact avec des cas „vérifiés” de rubella.

En exemple nous examinons d'une manière détaillée la méthode d'organisation qu'on suit à Rotterdam (Soins Périnataux, Service Communal de la Santé Publique). Le résultat provisoire des injections prophylactiques est montré dans Table XXVII. Nous nous permettons de tirer provisoirement quelque satisfaction du fait que 200 futures mères, après injection, n'ont pas eu de rubella, et que 185 d'entre-elles ont porté leur grossesse sans difficultés. Le nombre des cas d'avortement n'était pas plus élevé que la moyenne pour un groupe de cas non-sélectionnés, et le nombre des malformations congénitales non plus.

Tout cela constitue un indice que nous sommes sur la bonne route. L'effet protecteur de sérum de convalescents n'a pas encore été démontré par les résultats constatés. Pourtant, en nous basant sur l'expérience faite, il nous semble que cet effet est assez probable.

Il faut pourtant continuer à chercher une méthode effective d'immunisation active.

C. (LA RECHERCHE DU VIRUS)

Pour faire un vaccin contre la rubella on doit d'abord trouver le virus. Après un compte-rendu de la littérature concernant les recherches du virus en général, nous nous sommes intéressés spécialement pour la méthode suivie (Australie et Amérique).

Les essais d'Hildernisse à Leyde à découvrir et cultiver le virus sont décrits.

Il a inoculé des singes, des hommes (= des volontaires) et des embryons de poules.

Les recherches ne sont pas encore terminées.

D. (LA RUBELLA)

Jusqu'ici on a peu étudié la maladie elle-même, parce qu'elle semblait être inoffensive aux hommes d'âge différent. La notion de toute l'entité de la maladie „rubella” dans le temps passé nous a vivement intéressé et nous avons continué à étudier les notions des temps actuels. Dans la description de la maladie et la rédaction de la diagnose différentielle l'auteur a comparé sa propre expérience — chez 398 cas de rubella enregistrés à Rotterdam — avec ce qu'on peut trouver dans les manuels et les périodiques. Nous avons examiné d'assez près la signification diagnostique de l'examen hématologique des globules blanches (Table XXXI).

Enfin nous avons essayé nous faire une idée plus nette de la maladie en étudiant ses complications et son propagation épidémiologique. (Ces complications ne se produisent pas souvent mais elles sont néanmoins assez importantes).

Pendant un an ont été examinés attentivement les cas de rubella enregistrés à Rotterdam (249 cas). Chez 119 malades seulement nous avons pu établir la diagnose, de sorte que le nombre des cas qui font l'objet de cet examen a dû être fortement réduit. Les différences se montrant, au point de vue épidémiologique, entre des familles de Rotterdam, des familles de rapatriés de l'Indonésie et des familles de deux villages (IJsselstein et Lopik) ont été étudiés. Dans les groupes des enfants de 0 à 10 ans et ceux des individus de 10 ans et plus nous avons trouvé des divergences importantes aussi bien dans les groupes eux-mêmes que dans les groupes entre-eux (Tables XXXV et XXXVI).

Nous avons essayé aussi de déterminer la probabilité mathématique de contracter la rubella pour les femmes entre 15 et 45 ans, exposées au contact d'un malade (octobre 1947 — octobre 1948 à Rotterdam). Nous regrettons¹⁾ vivement que nous soyons contraints de conclure de nos calculs statistiques que — du moins pendant l'année d'observation — cette probabilité était minime.

¹⁾ Ce "regret" paradoxal demande une certaine explication: Si ces chances s'étaient avérées plus grandes, on aurait trouvé dans ce fait la preuve de l'effet protecteur du sérum de convalescents dont le groupe de 200 femmes mentionné ci-dessus a bénéficié.

Pour une femme récemment rapatriée de l'Indonésie (y ayant vécue toute sa vie) cette chance paraît être beaucoup plus grande; on a pu la fixer entre 36 % et 79 %.

Puisse cette étude stimuler les recherches épidémiologiques dans les régions différentes de notre patrie.

CONCLUSIONS

1) C'est aussi qu'aux Pays-Bas on a constaté l'influence néfaste sur l'enfant, né d'une mère atteinte de rubella dans les premiers mois de la grossesse.

2) La prophylaxie de la rubella pendant la grossesse doit être rigoureusement poursuivie; ses résultats doivent être étudiés attentivement et comparés aux données sur les femmes non-enceintes qui après contact avec rubella n'ont pas été injectées.

3) La recherche du virus constitue un élément indispensable dans l'ensemble des études.

4) De toutes nos forces il nous faut augmenter nos connaissances du syndrome „rubella”. (Ainsi on ne pourra pas se passer du concours des médecins de famille). Comme mesure de routine on peut faire un frottis du sang, dans chaque cas de rubella.

DESIDERATA

1) Il en faut venir à une déclaration obligatoire et officielle des cas de rubella au Service Communal de la Santé Publique.

2) Il est souhaitable que le médecin redevienne l'homme de confiance de la famille. (C'est alors seulement qu'il peut contribuer effectivement à cette oeuvre de la prophylaxie, si importante au point de vue médico-social.)

ZUSAMMENFASSUNG

Besonders weil „Rubeola“ manchmal für Masern (morbilli) gebraucht wird, wurde in der Nomenclatur Rubella benutzt.

In der Einführung wird eine Erläuterung gegeben der Richtlinien nach welchen von uns in den Niederlanden gearbeitet wurde; hiermit ist zugleich die Reihenfolge der Kapitel bestimmt.

A. (RUBELLA UND DIE MISSBILDUNG)

Nach einer ziemlich ausführlichen Literaturübersicht, welche abgeschlossen wird mit einer Tabelle von allen bisjetzt uns bekannten publizierten Fällen (im Ganzen 743*) Fälle: Tabelle IV) wird jedesmal die niederländische Untersuchung konfrontiert mit den ausländischen.

Mittels Enquêtes sind im Ganzen 105 Fälle von kongenitaler Missbildung beim Kinde nach Rubella oder Rubella-artiger Erkrankung während der Schwangerschaft gesammelt; von 7 Fällen mit kongenitaler Missbildung konnte festgestellt werden, dass die Mutter während des ersten Monats der Gravidität mit Rubella in Berührung gewesen war. (Tabelle X).

Auf die Art und die Ausbreitung der gefundenen Anomalien in Verbindung mit dem Zeitpunkt der Infektion wurde näher eingegangen (Tabelle XI); die Theorie von Carruthers wurde vollständig richtig befunden. Das Ausrechnen einer mittleren Schwangerschaftsdauer für jede Anomalie für sich hat wenig Sinn.

Die statistischen Betrachtungen in der Literatur sind unter der Lupe genommen und in zwei Gruppen geteilt:

1o. Dass Zusammenhang besteht zwischen der kongenitalen Anomalie einerseits und das Ueberstehen von Rubella während der Gravidität andererseits ist auf zweierlei Weise erwiesen:

- a) Wie in Australien von Winterbotham (1946) und in England von Clayton-Jones (1947) zwei parallel laufende Gipfelinien gefunden wurden in der Grafik der Zahl der Rubella-Fälle und der Anzahl Kinder mit einer bestimmten kongenitalen Anomalie, so wurden diese auch in den Niederlanden gefunden (1941, 1946-'47).

*) Aus den in dieser Tabelle aufgenommenen niederländischen Publikationen sind 14 Fälle von v. Gilse-Kamerbeek und ein Fall von Fehmers-Mesdag später in der Tabelle der 105 gesammelten Fälle (Tabelle X) nochmals beschrieben.

Dass Rubella während der Schwangerschaft von Müttern von taub geborenen Kindern signifikant viel öfter vorkam als in der Gravidität von Müttern von gesunden Kindern, wird aus dem Material der niederländischen Taubstummenanstalten, gesundem von Kindern der gleichen Geburtsjahre aus schulärztlichem Material gegenübergestellt, unumstösslich erwiesen.

20. Die *Wahrscheinlichkeit* dass die Mutter nach Rubella in einem bestimmten Schwangerschaftsmonat ein Kind mit angeborener Anomalie bekomme, konnte bisjetzt von keinem Untersucher genau berechnet werden, auch das niederländische Material (Tabelle XXV und XXVI) ermöglicht noch keine Berechnung. Nachdrücklich möge darauf hingewiesen werden, dass man von *kontrollierten* Rubella-Fällen ausgehen muss! Die Berechnung, besser die Schätzung, von Swan ist wahrscheinlich zu hoch; die von Fox und Bortin und jene von Grönvall und Selander viel zu niedrig.

Nach unserem eignen Material erscheint die Gefahr für die ersten zwei Monate der Schwangerschaft sehr gross.

B. (DIE PROPHYLAXE)

Nach der Zusammenfassung der Meinung und der Aktivität des Auslandes, wird die Geschichte und der Aufbau der Organisation der Prophylaxe in den Niederlanden beschrieben. Gewählt wurde die passive Immunisation von Schwangeren nach *Kontakt* mit *kontrollierter* Rubella. Als Beispiel wird die Arbeitsweise zu Rotterdam näher betrachtet. (Pränatale Fürsorge, städtischer Medizinischer- und Gesundheitsdienst). Das vorläufige Resultat der prophylaktischen Einspritzungen wird mitgeteilt (Tabelle XXVII). Dass von 200 gespritzten Schwangeren keine Rubella bekommen hat, die Schwangerschaft bei 185 ungestört verlief, stimmt zu Zufriedenheit. Die Zahl der Aborte war nicht höher als das Mittel von nicht sortiertem Material, ebensowenig wie die Anzahl kongenitaler Anomalien. Dieses ist ein Hinweis um auf diese Weise fort zu fahren. Die Schutzwirkung des Rekonvalensentenserums ist hiermit jedoch noch nicht erwiesen.

Es muss weiter gesucht werden nach einer endgültigen Methode für aktive Immunität.

C. (DIE VIRUS-UNTERSUCHUNG)

Damit eventuell ein Vakzin gegen Rubella gemacht werden kann, muss das Virus gefunden werden. Nach einem Bericht über die Literatur der Virus-Untersuchungen und der Aktivität in Australien und Amerika, werden die Versuche beschrieben, in Leiden von Hildernisse unternommen um über das Virus und seine Eigenschaften Näheres zu erfahren. Es wurde gearbeitet mit Hühnerembryonen, Affen und Menschen (Freiwilligen). Die Untersuchungen sind noch im Gange.

D. (DIE RUBELLA AN SICH)

Bisher wurde der Krankheit Rubella wenig Andacht gewidmet, weil sie für alle Lebensalter unschuldig erschien. Es wird jetzt der Mühe wert erachtet Untersuchungen anzustellen über die Auffassung des Krankheitsbildes in früheren Zeiten; und weiter nach dem Krankheitsbilde, sofern es uns jetzt bekannt ist. Bei der Beschreibung und der Aufstellung der Differentialdiagnose ist das Bekannte aus Handbüchern und Artikeln verglichen worden mit eigener Erfahrung bei 398 Anzeigen von Rubella (zu Rotterdam). Es wird näher eingegangen auf die Bedeutung der Differenzierung des weissen Blutbildes. (Tabelle XXXI).

Schliesslich wird ein Versuch unternommen noch bessere Einsicht in die Erkrankung zu bekommen durch das Studium ihrer — wenig vorkommenden, doch interessanten — Komplikationen und des epidemiologischen Verlaufs. Während eines Jahres wurden die Rubella-Anzeigen in Rotterdam (249 Fälle) genau observiert. Nur bei 119 Patienten konnte die Diagnose erhärtet werden, sodass das Ausgangsmaterial erheblich reduziert werden musste. Untersucht wurde der Unterschied in epidemiologischer Hinsicht in Familien aus Rotterdam, in Familien, auf Urlaub aus Indonesien, und in Familien zweier Dörfer, IJsselstein und Lopik. Es fanden sich bedeutende Unterschiede für die Lebensalter von 0—10 Jahr und 10 Jahre und älter, in den Gruppen selbst und zwischen den Gruppen untereinander (Tabellen XXXV und XXXVI).

Auch ist versucht worden die Wahrscheinlichkeit zu berechnen, welche besteht für eine Frau zwischen 15 und 45 Jahren (Oktober 1947 bis Oktober 1948) um nach einem Kontakt mit einem Rubella-Patienten die Krankheit zu bekommen. Leider¹⁾ hat die statistische Berechnung erwiesen, dass diese Aussicht während des Observationsjahres äusserst gering war. Es stellte sich jedoch heraus, dass für eine Frau, kürzlich aus Indonesien repatriiert (nach einem dortigen Verbleib von der Geburt an) diese Aussicht viel grösser war; sie lag zwischen 36 und 79 %.

Das Erwähnte möge ein Ansporn sein auch anderweitig im Lande epidemiologische Untersuchungen anzufangen.

¹⁾ Dieses paradoxale Wort „leider“ erheischt Erläuterung: wenn es sich herausgestellt hätte, dass diese Aussicht grösser wäre, wäre hierin ein Beweis gefunden für die Schutzwirkung des Rekonvaleszentenserums, womit die vorher erwähnte Gruppe von 200 Schwangeren eingespritzt war.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Auch in den Niederlanden zeigte sich, dass die Rubella, überstanden in einem der ersten Monate der Schwangerschaft, den vorher beschriebenen schädlichen Einfluss auf das Kind hat.

2. Die Prophylaxe der Rubella während der Schwangerschaft soll kräftig fortgesetzt werden; die Resultate müssen genau verfolgt und verglichen werden mit dem Material nichtschwangerer Frauen, welche nach Kontakt mit Rubella *nicht* eingespritzt wurden.

3. Die Virus-Untersuchung bildet ein unentbehrliches Glied im Ganzen.

4. Es ist notwendig um mit vereinten Kräften (Hilfe der Hausärzte unentbehrlich) die Kenntnis des Krankheitsbildes zu vergrößern und zur Erhärtung der Diagnose als eine Routine-massregel einen Blutausschrieb zu machen bei jedem Rubella-Fall.

DESIDERATA

1. Es wäre erwünscht, dass Rubella gesetzlich meldepflichtig würde.

2. Es ist wünschenswert dass der Hausarzt als Vertrauensmann der Familie bleibt, eventuell in Ehren wieder eingesetzt wird. (Nur dann kann er energisch mitwirken bei diesem sozial-medizinisch wichtigen Werk der Prophylaxe.)

KLINISCHE BIJLAGE

Inleiding:

Aangezien de opzet van dit geschrift zodanig was, dat een uitvoerige documentatie in de vorm van klinische beschrijvingen moeilijk kan worden opgenomen midden in de tekst, zullen wij ter staving van het gezegde, en tevens als voorbeeld hoe uitvoerig deze „rubella-kinderen” onderzocht dienen te worden, enige kinderen nader beschrijven.

Op deze plaats past een woord van hartelijke dank aan alle collega's, verbonden aan de Rijksuniversiteiten te Amsterdam, Groningen en Leiden, die bij het na-onderzoek van groepen doofstomme kinderen betrokken zijn geweest en eveneens aan die collega's, die uitvoerige inlichtingen verschaft hebben over de groep jongere kinderen, opgegeven door oogartsen en kinderartsen.

Wij leggen er de nadruk op, dat wij een „greep” gedaan hebben uit alle ons ter beschikking staande gegevens.

Uit de groep nader bekeken doofstomme „rubella-kinderen” deden wij de volgende keuze:

S 9. Jongen, geboren 25 September 1940; 1e kind; ouders gezond; aangeboren afwijkingen komen niet voor in de familie.

Anamnese der zwangerschap: L.M. 18 Januari 1940; begin Maart 1940 rode vlekjes, koorts etc. gehad; rode hond geconstateerd door huisarts. Partus: 1 maand te vroeg.

Paedagogisch rapport van de heer C. Timmer:

Intelligentie niet geheel met de leeftijd overeenkomend; tempo, concentratie en belangstelling matig, geheel doof.

Onderzoek te Leiden:

Verslag van oogheelk.: Visus 9/10—9/10. Lens: pigmentvlekjes op achterste kapsel, vooral O.S.; fundi g. a.

Verslag van kindergen.: Geen uitwendige afwijkingen. Ook aan het oor geen afwijkingen, alleen een lichte respiratoire arythmie en enkele extrasyst., die geen enkele betekenis hebben. Het E.C.G. vertoonde geen afwijkingen. Luesreacties neg.

Verslag K. N. O.: Trommelvliezen normaal.
5-5-'49 (coll. Lubbers) Zie audiogram: Tabel XV, p. 76.

S 10. Meisje, geboren 5 Januari 1942; 1e kind; ouders gezond; er komen geen aangeboren afwijkingen in de familie voor.

Anamnese der zwangerschap: L.M. 26 April 1941; Moeder heeft rode hond doorgemaakt 5 Juni 1941, zó licht,

dat ze het eerst niet nodig gevonden had, dit te vermelden op het formulier. Geboorte 3 weken te vroeg; gewicht 2500 gram.

Paedagogisch rapport:

Intelligentie overeenkomstig de leeftijd, weinig zelfvertrouwen, activiteit matig, aandachtconcentratie matig, lijkt verlegen, geen gemakkelijk kind, vrij belangrijke gehoorresten.

Onderzoek te Leiden:

Verslag van oogheelk.: Visus 5/10—5/10. Zeer fijn pigment op achterste lenskapsel, vnl. O.D.; fundi g.a.

Verslag van kindergen.: Geen uitwendige afwijkingen, ook aan het cor niets abnormaals. E.C.G. normaal. Lues-reacties negatief.

Verslag van K.N.O.: Trommelvliezen g.b.
Audiogram: zie Tabel XV; vooral aan het l. oor belangrijke gehoorresten.

S 11. Jongen, geboren 31 Augustus 1936; 1e kind; ouders gezond; er komen geen aangeboren afwijkingen in de familie voor. Anamnese der zwangerschap: L.M. 24 November 1935: Moeder heeft eind Januari rode hond gehad met koorts en uitslag; geen dokter geraadpleegd. Geboorte à terme; gewicht 3000 gram.

Paedagogisch rapport:

Intelligentie conform de leeftijd, activiteit goed, tempo matig, zelfvertrouwen niet overdreven, concentratie behoorlijk, totaal doof.

Onderzoek te Leiden:

Verslag van oogheelk.: Visus 10/10—10/10. Enkele pigmentstipjes op voorste lenskapsel. Fundi g.b.

Verslag van kindergen.: Een asthmatische jongen, geen misvormingen. Aan het cor werden geen afwijkingen gehoord, ook het electrocardiogram vertoonde geen pathologische afwijkingen. De lues-reacties waren negatief.

Verslag van K.N.O.: Trommelvliezen g.b.
Audiogram: Zie Tabel XV; inderdaad totaal doof.

S 13. Jongen, geboren 24 November 1941; 2e kind; ouders gezond; er komen geen aangeboren afwijkingen in de familie voor. Anamnese der zwangerschap: L.M. 3 Maart 1941; kreeg 17 Mei 1941 rode hond, geconstateerd door Dr. H. D. Boer, die uitvoerige gegevens mededeelde. Partus: paar weken te vroeg; geboortegewicht — 2500 gram. Aanvankelijk meende de huisarts, dat deze jongen ook geestelijk ten achter was.

Het paedagogisch rapport echter luidt:

Normale intelligentie:
belangstelling, tempo, aandacht activiteit voldoende; mis-
schien zeer lichte gehoorresten.

Onderzoek te Leiden:

Verslag van oogheelk.: Visus 3/10—9/10; uiterst perifeer
temporaal pigmentvlekjes. Grove
korrels pigment over beide fundi.

Verslag van kindergen.: Geen uitwendige misvormingen.
Cor en E.C.G. normaal. Lues-
reacties nog niet bekend.

Verslag van K.N.O.: Trommelvliezen normaal: audio-
gram zie Tabel XV; linker oor wel
enige gehoorresten.

S 14. Jongen, geboren 6 Januari 1942, 4e kind; ouders gezond; er
komen geen aangeboren afwijkingen voor in de familie. Anamnese der zwangerschap: L.M. 30 Maart 1941; Moeder kreeg op 26 Mei 1941 rode vlekjes; het duurde 3 à 4 dagen; geen dokter geraadpleegd. Moeder noemt het zelf mazelen (doch het valt te betwijfelen, of zij de juiste diagnose stelde). Partus à terme; gewicht 3000 gram.

Paedagogisch rapport:

Intelligentie amper op peil, in zijn gedrag zeer levendig,
zelfs ietwat versatiel, aandacht oppervlakkig, tempo te snel,
spreektechnisch zeer moeilijk, totaal doof.

Onderzoek te Leiden:

Verslag van oogheelk.: Visus 4/10—4/10. OS: kleine lens-
troebeling achterste lenspool.
Fundus: beide maculae vol rood-
gele vlekken; in OD meer dan in
OS. Voorts pigmentverschuiving
in macula OD.

Verslag van kindergen.: Geen uitwendige misvormingen. Hart normaal, ook bij E. C. G. onderzoek. Lues-reacties nog niet bekend.

Verslag van K.N.O.: Niet onderzocht.

- S 15. Meisje, geboren 18 November 1941, 3e kind; ouders gezond; er komen geen aangeboren afwijkingen in de familie voor. Anamnese der zwangerschap: L.M. 11 Februari 1941; Moeder kreeg op 20 April 1941 rode hond: vuurrood hoofd, warm, kliertjes achter het oor: diagnose gesteld door huisarts. Partus à terme.

Paedagogisch rapport:

Intelligentie conform de leeftijd; tempo, activiteit, aandacht, zelfvertrouwen normaal, enige gehoorresten.

Onderzoek te Leiden:

Verslag van oogheelk.: Visus 8/10—8/10. Lenzen g.b. Fundi: zeer lichte pigmentverschuiving in de maculastreek.

Verslag van kindergen.: Bij dit bleke, slappe meisje werden geen uitwendige misvormingen aangetroffen. Cor en E.C.G. waren normaal. Lues-reacties nog niet bekend.

Verslag van K.N.O.: Trommelvliezen g.b. Audiogram zie Tabel XV; rechter oor volslagen doof; l. oor wel enige gehoorresten.

- S 16. Jongen, geboren 10 December 1941, 2e kind; ouders gezond; er komen geen aangeboren afwijkingen in de familie voor. Anamnese der zwangerschap: L.M. 3 Maart 1941; op 8 April werd Moeder „beroerd”; de waarnemende jonge collega zei „malligheid”; pas op 19 April vlekjes op armen en gezicht, ook opgezette klieren achter het oor; eigen huisarts constateerde rode hond. Partus à terme; gewicht 2600 gram.

Paedagogisch rapport:

Intelligentie ongeveer op peil, matige concentratie, matige activiteit, weinig lust tot inspanning, eigenaardig gedrag, psychopatische „inslag”, neiging tot simuleren (geeft bewustzijnsinzinkingen voor bij hen, die hem nog niet kennen), ondeugend ventje, het is niet onmogelijk, dat hij psychisch doof is.

Onderzoek te Leiden:

Verslag van oogheelk.: Visus 4/10—4/10. Lens: pigment op achterste lenskapsel temporaal. Fundi: sterke pigmentverschuivingen, lijkend op peper en zout. Beiderzijds excavatie wijd en grauw, omgeven door brede witte rand.

Verslag van kindergen.: Geen uitwendige afwijkingen. Cor is normaal, er is een lichte systolische onzuiverheid, maar dit is zonder betekenis. E.C.G. geen afwijkingen. Lues-reacties zijn negatief.

Verslag van K.N.O.: Niet onderzocht.

De hieronder volgende gegevens zijn te Groningen opgesteld aan de Universiteitsklinieken van Prof. Dr Eelco Huizinga (keelneus- en oorheelkunde; medewerkers: Dr H. P. Huizing, audioloog, en P. J. Sinninghe Damsté); Prof. Dr H. M. Dekking (oogheelkunde), Prof. Dr J. van Lookeren Campagne (kindergeneeskunde) en Prof. Dr S. Keyser (Röntgenologie).

Over ieder kind is een paedagogisch rapport uitgebracht door de Directeur van het Doofstommen Instituut, M. J. C. Büchli.

S 20. Jongen, geboren 8 October 1936, 2e kind; ouders gezond; er komen geen aangeboren afwijkingen in de familie voor. Anamnese der zwangerschap: L.M. 31 December 1935; kreeg een vreemd opgeblazen gezicht en dieprode vlekjes 8 dagen vóór Pasen, d.w.z. 5 April 1936; de huisarts constateerde rode hond en schreef 4 dagen bedrust voor. Partus à terme; gewicht 3300 gram.

Paedagogisch rapport:

Verstand onder normaal. Slecht geheugen. Is plagerig; lacht graag anderen uit, is zelf gauw op zijn teentjes getrapt. Wat slordig. Verzamelaar (postzegels). Wat stiekum en onoprecht. Opschepperig.

Onderzoek oogheelkunde: Visus 5/5—5/6. Overigens hier in het geheel geen afwijkingen, met name de lenzen intact.

Onderzoek kinderkliniek: Algemeen onderzoek geen afwijkingen. Cor: auscultatie, wat luide P. II. Pulmones geen bijzonderheden. Thoraxphoto: hartfiguur wat bol, speciaal naar rechts. Wassermann reactie negatief.

Onderzoek te Groningen:

Onderzoek oorheel- Trommelvliezen normaal.
kunde: Zie Audiogram; zie Tabel XV.
L. oor vooral enkele gehoorresten.
Vestibulair: calorisch prikkelbaar.

S 21. Jongen, geboren 12 December 1937, 3e kind; ouders gezond; er komen geen aangeboren afwijkingen voor in de familie. Anamnese der zwangerschap: L.M. 5 Maart 1937; Moeder heeft in April 1937 plotseling „bont” gezien; de vlekjes vertoonden zich het eerst in het gezicht; geen dokter geraadpleegd. Partus à terme.

Paedagogisch rapport:

Is motorisch gestoord, eenzellig. Heeft veel fantasie. Verzamelaar (postzegels, sigarenbandjes). Trekkingen in gezicht; soms driftbuien; als hij een bui heeft, erg moeilijk. Dan weinig met hem te beginnen. Intellect normaal.

Onderzoek oogheelk: Geen afwijkingen.

Onderzoek
kinderkliniek: Algemeen onderzoek geen afwijkingen. Cor: zachte syst. soufflé voornamelijk aan de punt. Pulmones geen bijzonderheden. Thoraxphoto: versterkte hilustekening met meerdere kleine ronde, vrij intensieve schaduwplekjes. Bloed: Wassermann reactie negatief.

Onderzoek oorheelk.: Oren: normale trommelvliezen, gehoor: Audiogram zie Tabel XV; bijna geen gehoorresten (vroeg infectie!!). Vestibulair: calorisch niet prikkelbaar.

S 22. Meisje, geboren 1 Januari 1939, 1e kind; ouders gezond; er komen geen aangeboren afwijkingen in de familie voor. Anamnese der zwangerschap: L.M. 25 Maart 1938 of 15 April 1938; Moeder heeft in het laatst van Mei enige dagen rood-gevekt gezien; heeft geen dokter geraadpleegd. Partus op tijd of 3 weken te vroeg; gewicht 1200 gram ?!.

Paedagogisch rapport:

Intellect ver onder normaal. Matig geheugen. Is langzaam. Gehoorzaam. Leert moeilijk.

Onderzoek oogheelk.: Visus 5/5—5/6.
Afgezien van een membrana pu-

pillaris persistens en een lichte pigmentverandering in de fundus, geen bijzonderheden.

Onderzoek kinder-
kliniek: Thorax: links meer gewelfd dan rechts. Geringe voussure cardiaque. Cor: percussie geen afwijkingen.
Auscultatie: zachte syst. soufflé aan de punt, lijkt functioneel, verdwijnt na inspanning. Pulmones geen afwijkingen.
Thoraxphoto: geen afwijkingen.
Bloed: Wassermann reactie negatief.

Onderzoek oorheelk.: Oren: links ingetrokken trommelvlies, rechts normaal.
Gehoor: Audiogram zie Tabel XV; zéér weinig gehoorresten.
Vestibulair: calorisch prikkelbaar.

S 23. Jongen, geboren 31 Januari 1938, 2e kind; ouders gezond; er komen geen aangeboren afwijkingen in de familie voor. Anamnese der zwangerschap: L.M. 24 April 1937; Moeder kreeg op 30 Juni 1937 rode vlekjes, beginnende in het gezicht en in de hals. Zij bleek (bij navraag) ook gezwollen lymphklieren achter het oor gehad te hebben. Geen dokter geraadpleegd. Partus à terme; gewicht 3250 gram.

Paedagogisch rapport:

Nerveus, druk, beweeglijk, gauw afgeleid. Zwak geheugen, onverschillig en slordig. Soms ongehoorzaam en koppig.

Onderzoek oogheelk.: Patiënt heeft wat pigmentklontertjes in de peripherie van de fundi oculorum.

Onderzoek kinder-
kliniek: Algemeen onderzoek, cor en pulmones geen afwijkingen. Thoraxphoto: geen afwijkingen. Bloed: Wassermann reactie negatief.

Onderzoek oorheelk.: Is in 1943 voor het eerst op de polikliniek van keel- neus- en oorheelkunde geweest, sprak toen slechts enkele woorden. (Leek goed te horen, of liever hoorde toen zeker behoorlijk). Volgens logopaediste woorddoof, kent noch verstaat gewone woorden, reageert goed op gebaren, maar de

betekenis van de woorden dringt niet tot hem door. Thans links totaal doof, rechts zie audiogram Tabel XV.

Oren: normale trommelvliezen. Vestibulair: calorisch niet prikkelbaar.

(Om te illustreren hoe moeilijk het is in enkele gevallen te beslissen op welke oorzaak men de aangeboren afwijkingen moet terugbrengen, het volgende geval, dat reeds in onze tabel van rubella-kinderen was opgenomen voordat de lues-reactie bekend werd).

- S 25. Jongen, geboren 10 November 1941, 2e kind; ouders gezond; er komen geen aangeboren afwijkingen in de familie voor. (Er zijn 4 kinderen in dit gezin; Moeder heeft nooit een abortus of doodgeboorte meegemaakt). Anamnese der zwangerschap: L.M. 3 Maart 1941; Moeder heeft in Mei 1941 „bont” gezien, en meent zelf toen rode hond gehad te hebben. Partus 1 maand te vroeg; gewicht 2000 gram.

Paedagogisch rapport:

Slordig, traag, schuw. Geringe opmerkzaamheid. Vaak lastig en ongehoorzaam, zit geen pit in.

Onderzoek oogheelk.: Visus O.D.S. 5/6; lenzen O.D.S. geen afwijkingen. Peper en zoutfundus.

Onderzoek kinder-
kliniek: Algemeen onderzoek, cor en pulmones geen afwijkingen. Thorax-photo: geen bijzonderheden. Bloed: lues-reactie dubieus.

Onderzoek oorheelk.: Snijtanden verdacht voor Hutchinson. Oren: Trommelvliezen ingetrokken. Gehoor: Geen gehoorresten aanwezig. Vestibulair: calorisch rechts niet prikkelbaar, links gering prikkelbaar.

- S 29. Jongen, geboren 29 November 1942; 3e kind; ouders gezond; ver in de familie van de moeder komt één geval van doofstomheid voor. „Neef, en daar een zoon van”). Anamnese der zwangerschap: L.M. 22 Februari 1942; Moeder heeft rode vlekjes vertoond 2 dagen in de eerste maand, dus in Maart 1942; de huisarts constateerde rode hond.

Paedagogisch rapport:

Onverschillige jongen, ruw, slordig, ongehoorzaam, brutaal, stiekum, speels. Moeilijke jongen. Zwakke leerling, zwak verstand en zeer matig geheugen.

Onderzoek oogheelk.: De lenzen vertonen geen afwijkingen. In de fundi ODS in de peripherie wat geringe pigmentverschuiving zonder enige pathologische betekenis.

Onderzoek kinder-
kliniek: Algemeen onderzoek geen afwijkingen. Cor: linker grens $\frac{1}{2}$ cm buiten mamillairlijn. Rechter grens: linker sternaalrand. Auscultatie: syst. souffle boven de punt. Pulmones geen afwijkingen. Thoraxphoto: geen bijzonderheden. Bloed: Wassermann reactie negatief.

Onderzoek oorheelk.: Oren: Trommelvliezen normaal. Gehoor: Audiogram zie Tabel XV. Vestibulair: calorisch onprikkelbaar.

S 31. Meisje, geb. 25 December 1940, eerste kind; ouders gezond; er komen geen aangeboren afwijkingen voor in de familie. Anamnese der zwangerschap: L.M. 18 Maart 1940; moeder was tijdens het begin van haar zwangerschap nog noodhulp in een zaak; nadat bij de bureu rode hond was geweest, vertoonde zij zelf ook rode vlékjes; het was „vlak voor het uitbreken van de oorlog”, dus voor 10 Mei 1940. Partus op tijd; gewicht 2600 gram.

Paedagogisch rapport:

Sensorisch hoorstom. Snel afgeleid, matig geheugen. Verstand vrij wat onder normaal. Gaat wel langzaam vooruit op school.

Onderzoek oogheelk.: Visus ODS 5/5. Skiascopisch een hypermetropie van 1 D. Ook vooral OD, aan de temporale kant een wat peper- en zoutachtige indruk, zodat hier lues-reacties zijn gedaan. Lenzen geen afwijkingen.

Onderzoek kinder-
kliniek: Algemeen onderzoek geen afwijkingen. Cor: percussie geen afwij-

kingen. Auscultatie: syst. souffle in de 3e intercostaalruimte rechts naast het sternum. Pulmones geen afwijkingen.

Thoraxphoto: uitgebochte pulmonalisboog.

Bloed: Wassermann reactie negatief.

Onderzoek oorheelk.: Oren: normale trommelvliezen.
Gehoor: Audiogram. Zie tabel XV; blijkt dus ernstig slechthorend.
Vestibulair: calorisch prikkelbaar.

S 41. Gegevens ontleend aan brieven van J. Gol, huisarts te Oudeschoot, J. M. Rademakers, oogarts, Dr B. Dijkstra, kinderarts, Dr Muller, keel- neus- en oorarts, allen te Heerenveen.

Jongen, geboren 22 Maart 1947; 1e kind; ouders gezond; aangeboren afwijkingen komen niet voor in de familie.

Anamnese der zwangerschap: L.M. 16 Juni 1946; van 7 Juli 1946 tot 11 Juli 1946 ziek geweest met koorts en roodvlekke-
rige uitslag (niet gezien door huisarts); rode hond epidemie in het dorp. Partus à terme, vlot. Geboortegewicht 1500 gram!

Verslag van oogarts 14 Juni 1947: beiderzijds totale aangeboren cataracten + microphthalmus.

Verslag van kinderarts 25 Nov. 1947: Algemene voedingstoestand zeer onvoldoende; reeds gedurende weken is er gewichtsstilstand (weegt 3160 gram) in weerwil van nauwkeurige voedingsregeling en stevige antidyspeptische maatregelen bij beginnende dyspepsie.

Bij inspectie valt op de microcephalie (omvang schedel 42 cm). Daarbij bestaat steeds een gespannen fontanel, die in zijn hoedanigheid het meest de indruk geeft van de toestand van megacephalie bij praematuren na ontlastende punctie.

(Liquor volkomen normaal, druk verhoogd!); geleidelijk weer toenemen der druk.

Cor: vrije ruwe systolische soufflé is boven het gehele cor te horen, zonder duidelijk punct.max. In het E.C.G. geen afwijkingen van enige betekenis. Echter op de photo blijkt de corfiguur sterk pathologisch, met name de atriumcontouren en dan wel het sterkst het l. atrium, dat sterk is uitgezet.

Conclusie: mede op grond van het ontbreken van cyanose is een septumdefect het meest waarschijnlijk.

Geen spina bifida gevonden, ook niet met Röntgenologisch onderzoek.

Kind is zwaar gestoord in geestelijke en motorische ontwikkeling: het lacht niet, licht het hoofd nauwelijks op, grijpt niet.

Van tanddoorbraak is nog geen sprake.

Verslag van oor-, neus-, keelarts: waarschijnlijk volkomen doof.

Verder verloop:

Dyspepsieën treden bij dit kind gemakkelijk op, vaak gevolgd door (of ten gevolge van) moeilijk te verklaren (dus waarschijnlijk centrale-) temperatuurstijgingen tot 40° en hoger. (Bloedbeeld en B.S.E. geven ook geen houvast voor het aannemen van enige infectie). Op leeftijd van 12 maanden aan „warmtestuwing” overleden, hoewel het op advies van huisarts zo koel mogelijk was neergelegd.

S 48. Gegevens ontleend aan brieven van Dr J. W. Wagenaar, oogarts en Mejuffrouw Dr A. J. Schoo, kinderarts, beiden te Alkmaar.

Jongen, geboren, 29 Januari '47: 4e kind; ouders gezond; aangeboren afwijkingen komen in de familie niet voor.

Anamnese. Verloop der zwangerschap: L.M. 22 April '46 In Mei 1946 heeft de gehele familie, dus ook de moeder rode hond gehad. Partus à terme, vlot. Heeft melaena gehad bij geboorte. Gewicht 3000 gr.

Verslag van oogarts éénzijdige congenitale cataract.
12 Febr. '48:

Verslag van kinderarts 25 Maart '48: Het cor is bij fysisch onderzoek niet vergroot; wel te horen een systolische, zachte duidelijke soufflé, vooral aan de basis. (Uitvoeriger onderzoek zal nog plaats hebben).

Algemene voedingstoestand valt mee: gewichtstoename is behoorlijk.

De schedel is klein (omvang 45 cM.), dus microcephalie.

Lichamelijke en geestelijke ontwikkeling vrij goed, motorisch wat laat.

Tandaanleg wel later; bij 14 maanden zes grote tanden aanwezig.

Het gehoor lijkt goed: auriculopalpebrale reflex aanwezig.

S 64. Gegevens ontleend aan onderzoek van Dr L. A. G. O. Lashley, oogarts, Dr J. H. P. Jonxis, kinderarts, Dr J. H. Nauta, röntgenoloog; later voor gehooronderzoek verwezen naar afd. K.N.O. in het Academisch Ziekenhuis te Leiden (Prof. Dr P. H. G. van Gilse), en opgenomen op de afdeling Oogheelkunde (Prof. Dr J. v. d. Hoeve).

Meisje: geboren 21 Febr. '47, 3e kind; ouders gezond; aangeboren afwijkingen komen in de familie niet voor.

Anamnese. Beloop der zwangerschap: L.M. 18 Mei 1946; moeder krijgt na 2 kinderen (die de infectie van school meebrachten), rode hond 21 Juni 1946. Partus à terme; geen bijzonderheden, geboortegewicht 2000 gram.

Verslag van oogarts 25 Juni 1947: beiderzijds congenitale cataract; troebeling op achtervlakte cornea O.S.

Verslag van kinderarts 25 Juni 1947: Algemene voedingstoestand matig; gewicht 4050 gram. Moeder heeft met de voeding altijd gesukkeld; valt in het ziekenhuis nog af met eiwitmelk.

Cor: systolische soufflé. Het E.C.G. toont echter niet zulke duidelijke afwijkingen, dat er een zekere diagnose te stellen is. Op de photo is het hart niet vergroot.

Microcephalie is aanwezig (omvang schedel 37 cm.)

Op de Röntgenphoto te Rotterdam is een spina bifida occulta ontdekt.

Geestelijke en motorische ontwikkeling nog niet te beoordelen.

Verslag K.N.O. Leiden: Waarschijnlijk ernstig doof. Auric. palpebraal reflex afwezig.

Op 14 Mei 1948 aan een intercurrente pneumonie na pertussis overleden.

S 69. Gegevens ontleend aan brieven van de huisarts H. H. Lenstra te Putten, de kinderarts Dr J. Drukker en de oogarts Dr H. Broers, beiden te Amersfoort.

Jongen, geboren 13 Maart 1947; 4e kind; ouders gezond; in de familie komt alleen myopia gravis voor.

Anamnese der zwangerschap: L.M. begin Juni 1946. Begin Juli 1946 werd het oudste kind van 13 jaar ziek met koorts en uitslag; hij zat vol vlekjes. Het kind was weinig ziek, en na enkele dagen weer geheel hersteld. 2 Dagen later werd de moeder ziek; zij werd helemaal bont en voelde zich erg ziek; na een week was ze beter. (Volgens de moeder is het zeker rode hond geweest, omdat het zoontje van 13 jaar al $2 \times$ (?) mazelen had gehad). Partus à terme.

Verslag oogarts dubbelzijdige congenitale cataract.
28 April 1947.

Verslag kinderarts: Magere, wat bleke zuigeling. Geen cyanose. Pupillen reageren goed op licht. Het kind lijkt niet doof. Cor: percutorisch niet vergroot, bij auscultatie een ruwe, wrijvende soufflé over de gehele regio cardiaca, zowel syst. als diast. Thoraxphoto: aanmerkelijk vergrote hartfiguur; het hart neemt belangrijk meer dan de helft van de thoraxruimte in beslag. (Ouders wilden het kind niet in het ziekenhuis laten, zodat er geen E.C.G. gemaakt is).

Verslag van K.N.O.: onderzoek nog niet plaats gehad. Prognose. infaust. Kind gestorven.

Obductie gedaan; resultaten nog niet bekend.

De gegevens betreffende S. 99 en S. 100 zijn letterlijk ontleend aan verslagen van coll. B. Hengeveld, kinderarts te Arnhem.

S 99. Hendrik van R., jongen, geboren 21 Sept. 1947, wonende te Bennekom; 8e kind, anderen gezond. Moeder heeft in de 5e zwangerschapsweek rode hond gehad (mededeling van de huisarts). Geboorte à terme, geen bijzonderheden; geboortegewicht 2,750. Van de geboorte af slecht gedronken, slap, cyanotische tint, kwam veel te weinig aan.

Schedelomtrek, gemeten op leeftijd van 3 maanden: 36 cm, duidelijke microcephale indruk: grote fontanel normale vorm, $1\frac{1}{2}$ vingerbreed; kleine fontanel gesloten; ogen op leeftijd van 4 weken gezien door coll. Kooyman (Wageningen): geen cataract; op leeftijd van 5 weken plotseling cataract links; op leeftijd van 3 maanden gezien door coll. de Haas: links rijpe cataract, rechts heldere lens; fundi pigmentarm, niet abnormaal, uitwendig gezien zijn de ogen duidelijk te klein, beiderszijds gelijk; micrognathie, duidelijk uitgesproken nasolabiaalplooien, sterk gewelfd palatum;

hart: op leeftijd van 5 dagen frequente actie, zuivere tonen; op leeftijd van 2 maanden vergroting, zacht systolisch geruisje aan de punt; op Röntgenfoto op leeftijd van $2\frac{1}{2}$ maand blijkt het hart naar alle kanten, maar vooral naar rechts, sterk vergroot; het electrocardiogram vertoont een aanduiding van rechts-overheersing; het drinken is van de geboorte af zeer slecht gegaan, hij is in 3 maanden maar 300 gram aangekomen en werd van $2\frac{1}{2}$ maand af alleen per sonde gevoed; er was een toenemende cyanose en er waren al vroeg telkens aanvalletjes van dyspnoe, die langzamerhand erger werden.

Geen spina bifida (ook röntgenologisch niet); voetstand normaal — geen klompvoetjes; grote herniae inguinales en hydrocèles beiderzijds; testes wel ingedaald; grote teleangiectasieën op de l. hand; op 25 Dec. 1947, dus 3 maanden oud, gesuccombeerd. Geen obductie.

S 100. Aaltje G., meisje; geboren 20 October 1947, wonende te Ede. 1e kind. Moeder heeft in het begin van de tweede zwangerschapsmaand rode hond gehad; diagn. huisarts; geboorte à terme, geen bijz.; geboortegewicht 2,500, dronk eerste weken vrij goed, daarna steeds slechter: ging zodra ze even gedronken had, heftig protesteren en was dan niet meer tot drinken te bewegen; kwam te weinig aan; aanvankelijk nog vrij vitaal, niet cyanotisch.

microcephaal; op leeftijd van 2 maanden 35 cm.;

microphthalmie; beiderzijds gelijk; coll. de Haas: lenzen

helder, fundus zeer pigmentarm met kleine pigmentvlekjes vooral in de centrale delen;

micrognathie; diepe nasolabiaalplooien, hoog palatum.

Langgerekte romp, sterk gewelfde, symmetrische thorax. Hart percutorisch niet duidelijk vergroot; op Röntgenfoto van 12 Dec. 1947 naar alle zijden sterk vergroot; vrij luid schavend systolisch geruis hoorbaar boven alle ostia en links op de rug. Na de eerste maand geleidelijk toenemende cyanose. Electrocardiogram geen duidelijke afwijkingen.

Geen spina bifida (ook röntgenologisch niet); voetstand normaal, geen klompvoetjes; op 23 Dec. 1947, dus 2 maanden oud, gesuccombeerd.

Obductie: organen in hun geheel uitgenomen.

Opvallend was de uiterlijke gelijkenis tussen deze Aaltje en bovengenoemde Hendrik.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR:

- ADAMS, F. H. — Rubella in pregnancy and congenital malformations. *The Journal-Lancet*, 1945, 65 : 197 (May).
- ALARCON ALFONSO G. — Sur un cas de malformations congénitales dues au virus de la rubéole. *Archives françaises de Pédiatrie* 1948, 5 : 638 (No. 6).
- ALBAUGH, C. H. — Congenital anomalies following maternal rubella in early weeks of pregnancy, with special emphasis on congenital cataract. *J. A. M. A.*, 1945, 129 : 719 (No. II, Nov. 10.).
- ALTMANN, F. and A. DINGMANN. — Congenital deafness and cataract following rubella in the mother. *Arch. of Otolaryng.* 1945, 42 : 51.
- ARNE NJÅ. — Trombopenisk purpura — encephalett — misdannelser. *Tidsskrift for dem norske lægeforening*, 1946 (Dec. 15.).
- AUW YANG SIEN. — Lensveranderingen in het licht der recente onderzoekingen. *Ned. T. v. G.* 1949, 1 : 590 (No. 8).
- AYCOCK, W. L. and INGALLS, T. H. — Maternal disease as a Principle in the Epidemiology of Congenital Abnormalities, with a Review of Rubella. *Am. J. M. Sci.* 1946, 212 : 366 (Sept.).
- BALFOUR, quoted by ZEEMAN. — Rubeola, wél te onderscheiden van morbilli en scarlatina. *Ned. T. v. G.* 1857, 1 : 279.
- BALLANTYNE, quoted by LANDTMAN, BERNHARD. —
- BAMATTER, F., WENGER, F. et BOURQUIN, J. B. — Embryopathie rubéolique. Malformations congénitales multiples à la suite d'une rubéole au début de la grossesse. *Soc. Med., Genève* 1946 (Nov. 28).
- BAMATTER, F. — *Annales Paediatrici* 1946, 167 : 347.
- BAMATTER, F. — *Ophthalmologica* 1947, 114 : 260 (S. Karger Bâle — New York).
- BAMATTER, F. — Répercussions sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse. (Toxoplasmose et embryopathie rubéoleuse en particulier). 1949 (S. Karger, Bâle — New York).
- BARDAM, M. and BRAENDSTRUP, P. — *Acta Ophthalm.* 1947, 25 : 353.
- BARENBERG, L. H. LEVY, W., GREENSTEIN, N. M., and GREENBERG, B. — Prophylactic use of human serum against contagion in a pediatric ward (further observations with special reference to measles and rubella). *Am. J. of dis. child*, 1942, 63 : 1101—1109 (June).
- BARRACLOUGH, W. WRAY. — German measles encephalo-mylitis. *The Can. Med. Ass. J.* 1937, 36 : 511.
- BARRAUD, A. a. o. — *Lehrbuch der Hals- Nasen- Ohren- und Mundkrankheiten* 1947 : 522 (Basel).
- BASS, MURRAY H. — Recent advances in our knowledge of the contagious diseases of childhood. *Bulletin of the New York Ac. of Med.* 1948 : 799 (Dec.).

- BEGUIGNON, R. in LEVADITI, C. et LEPINE, P. — Les ultravirus des maladies humaines, 1948, 2 : 1441.
- BENNETT R. A. and COPEMAN, W. S. C. — Notes on Rubella with special reference to certain Rheumatic Sequelae. Brit. Med. J 1940, 1 : 924 (June 8).
- BENZING. — Ungewöhnliche Verlaufsformen von Röteln. Zeitschr. f. Kinderheilk., 1910, 26 : 12.
- BERGE, B. S. TEN en LINTHORST, G. — Een onderzoek naar de doods-oorzaak bij 200 levenloos aangegeven kinderen te Rotterdam Ned. T. v. G. 1949, 1 : 553 (Nr. 8).
- BERGE, B. S. TEN. — Praenatale zorg. Rede, uitgesproken bij de aanvaarding van het hoogleraarsambt aan de Rijksuniversiteit te Groningen op 5 Febr. 1949 (Wolters, Groningen).
- BERGE, B. S. TEN en LINTHORST, G. — Rubeola (rubella) en Zwan-gerschap. Tijdschr. v. Soc. Gen. 1949, 27 : 203 (No. 10, May 13).
- BESANÇON et GASTINAL. — Maladies Infectieuses. Précis de Pathologie Médicale 1948, 1 (Masson et Cie Editeurs, Paris).
- BINKHORST, C. D. — Toxoplasmosis. Acad. proefschrift 1948, (Stenfert Kroese's Uitg. Mij., Leiden).
- BOURQUIN, J. B. — Thèse, Genève, 1948. (Ed. Le François Paris).
- BOWER, M. D. — Congenital defects from rubella. Lancet, 1946 : 556 (April 13).
- BRADFORD, R. J. C. — Two cases of rubella meningo-encephalitis Brit. Med. J. 1943, 1 : 312.
- BRADFORD HILL, A. and GALLOWAY, T. McL. — Maternal Rubella and Congenital Defects (date from national health insurance records). Lancet, 1949, 1 : 299.
- BRANDWIJK, A. C. — Rubeola-reconvalescentenserum. In Verslag Rijksinstituut voor de Volksgezondheid (1947), in Verslagen en mededelingen betreffende de Volksgezondheid 1948 : 701.
- BREAN, H. P. and NEUHAUSER, E. B. D. — Syndrome of aberrant right subclavian artery with patent ductus arteriosus. Am. J. Roentgenol. and Rad. Therapy 1947, 58 : 697 (Dec.).
- BRENNEMANN. — Brennemann's practice of pediatrics. 1948, 2 : 12 (edited by Irvine Mc. Quarrie).
- BRIGGS, J. F. — Meningoencephalitis following rubella. J. Pediat. 1935, 7 : 609.
- BULL, CHRISTOPHER (Ithaca, N.Y.). — The effect on the fetus of diseases of the mother during pregnancy. Archives of Pediatrics 1945, 62, : 289.
- BURNET, A. — : Personal Communication.
- BURNS, SELKIRK, W. J. — Rubella. Brit. Med. J. 1940, 1 : 460.
- CANDIOTTI, A. M. P. — Surdi-mutité congénitale consécutive à une maladie infectieuse pendant la grossesse maternelle. Thèse, Bordeaux, 1948:

- CARRIÈRE, LAMY et BOUCHET. — La Rubéole n'est pas toujours une maladie bénigne. *Presse Méd.* 1928, 1 : 274 (March 3).
- CARROLL, JOHN. VINCENT. — The blood count in Rubella (with special reference to plasma- and Türk-cells). *Lancet* 1934, 1 : 182 (Jan. 27).
- CARRUTHERS, D. G. — Congenital deaf-mutism as sequela of a rubella-like maternal infection during pregnancy. *Med. J. of Austr.* 1945, 1 : 315—320 (March 31).
- CLAYTON-JONES, E. — Rubella as a cause of congenital deafness in England. *Lancet*, 1947, 1 : 56 (Jan. 11).
- COMBY. — *Traité des maladies de l'enfance*, 1920.
- CONTE, W. R., McCAMMON, C. S. and CHRISTIE, A. — Congenital defects following maternal rubella. *Am. J. Dis. Child.* 1945, 70 : 301 (Nov./Dec.).
- CORDES, F. C. and A. BARBER. — Changes in lens of embryo after rubella. *Archives of ophth.*, 1946, 36 : 2 (Aug.).
- CRAVEN VEITCH, H. C. — Rubella in a Young Infant. *Brit. Med. J.* 1940, 1 : 838.
- DAGNELIE, P. R. — Een geval van encephalo-meningitis bij rubeolae. *Ned. T. v. G.* 1947, 2 : 938/41.
- DAGNELIE, P. R. — Encephalitis na rode hond. *Ned. T. v. G.* 1947, 2 : 1498.
- DAVISON, C. and FRIEDFELD, L. (quoted by MARGOLIS). — *Am. J. of Dis. Child.* 1938, 55 : 496.
- DEBRÉ, R., THIEFFRY SR. et ALLOITEAU, J. J. — Rubéole et malformations congénitales. *Arch. Françaises de pédiatrie.* 1946, 3 : 408 (No. 4) (July/Aug.).
- DEBRÉ, R., TURQUETY, R., BROCA, R. — L'encéphalite de la Rubéole. *Presse méd.* 1930, 1 38 : 348.
- DEGKWITZ. — *Lehrbuch der Kinderheilkunde*, 1942 : 347. (Sprenger Verlag, Berlin).
- DIRRIGL, MAX. — Zur Geschichte der Röteln. *Arch. für Kinderheilkunde*, 1930, 91 : 59.
- DOGRAMACI, IHSAN and GREEN, HYMAN. — Factors in the etiology of congenital heart anomalies. *J. of Pediatrics*, 1947, 30 : 295/301 (Nr. 3) (March).
- DOM, N. F. ELZEVIER. — Over rubeola. *Ned. T. v. G.* 1894, 2 : 339/344.
- EDITORIAL. — Congenital cataract following German measles in the mother. *Med. J. of Austr.* 1941, 2 : 651 (Dec. 6).
- EDITORIAL. — Congenital cataract in children following maternal rubella. *Med. J. of Austr.* 1945, 1 : 122 (Feb. 3).
- EDITORIAL. — Congenital defects from German measles. *Lancet.* 1946, 9 : 201 (Feb.).
- EDITORIAL. — Infections and the developing embryo. *Lancet* 1947, 1 : 639 (May 10).

- EDITORIAL.** — Rubella and congenital malformation. *Lancet* 1944, 1 : 376 (March 14).
- EDITORIAL.** — Rubella and Congenital Abnormalities. *Brit. Med. J.* 1946, 2 : 778 (Nov. 23).
- EDITORIAL.** — Rubeola og medfødte misdannelser. *Tidskrift for de Norske Lægeforening* 1946, 66 : 791. (Nr. 24, Dec. 15).
- EGGSTON, ANDREW, A. and WOLFF, DOROTHY.** — Histopathology of the Ear, Nose and Throat, 1947 : 64 (The Williams and Wilkins Cy.).
- ERICKSON, C. A.** — Rubella early in pregnancy causing congenital malformation of eyes and heart. *J. Pediat.* 1944, 25 : 281—283.
- EVANS, F. B. P.** — Severe Rubella. *Brit. Med. Journal*, 1942, 1 : 240.
- EVANS, M. W.** — Congenital dental defects in infants subsequent to maternal rubella during pregnancy. *M. J. Australia*, 1944, 2 : 225.
- EVANS, M. W.** — Further observations on dental defects in infants subsequent to maternal rubella during pregnancy. *Med. J. of Austr.* 1947, 1 : 780 (28 June).
- EWING, IRENE R.** — Deafness in infancy and early childhood. *J. of Laryng. and otol.* 1943, 58 : 137/142.
- FALGER, E. F. J. H.** — Meningo-encephalitis na rubeola. *Ned. T. v. G.* 1943 1 : 109/114.
- FEER.** — Diagnostik der Kinderkrankheiten, 1931. (4e Aufl.).
- FEER.** — Lehrbuch der Kinderheilkunde, 1911, 9 : 539.
- FEHMERS, G. A. en Mej. MESDAG, C.** — Aangeboren afwijkingen na Rubeola na de zwangerschap. *Ned. T. v. G.* 1947, 91 : 2419 (No. 35).
- FLOYSTRUP, G.** — Rubella without a rash. *Brit. J. Childr. Dis.* 1923, 20 : 20.
- FOX, M. J. and CLARK, J. M.** — Erythema infectiosum. *Am. J. of Dis. of Childr.* 1947, 73 : 453 (No. 4).
- FOX, M. J. and M. M. BORTIN.** — Rubella in pregnancy causing malformations in newborn. *J. A. M. A.*, 1946, 130 : 568 (March 2).
- FOX, M. J., KRUMBIEGEL, E. R., TERESIE, J. L.** — Maternal measles, mumps and chickenpox as a cause of congenital anomalies. *Lancet* 1948, 1 : 746.
- FRANCESCHETTI, A. et BOURQUIN, J. B. (Genève).** — Rubéole pendant la grossesse et malformations congénitales de l'enfant. *Annales d'oculistique*, 1946, 179 (No. 12, Dec.).
- FRANCESCHETTI, A.** — *Journal Suisse de Médecine* 1947, 77 : 810 (No. 30).
- FRANCESCHETTI, A., BAMATTER, F., BOURQUIN, J. B.** — Embryopathie rubéoleuse (malformations congénitales multiples après rubéole de la mère au début de la grossesse). *Helvetica Paed. Acta* 1947, 2 : 339.

- FRANCESCHETTI, A. — Rubéole pendant la grossesse.... et cataracte congénitale chez l'enfant, accompagnée du phénomène digitb-oculaire. *Ophthalm* 1947, 114 : 332 (No. 4/5).
- FRANCESCHETTI, A. — *Annali di ottalmol. e. clinica oculistica* 1947, 1, 73 : 1.
- FRASER, J. S. — Deafmutism, The pathological and clinical aspects.... *J. of Laryng. and otol.* 1922, 37 : 13, 57, 126.
- FREITAG, A. — Rubella in a Young Infant. *Brit. Med. J.* 1940, 1 : 798.
- FRENCH, ALISTAIR. — Neuritis following Rubella. *Brit. Med. J.* 1940, 1 : 791.
- FRIEDMANN, MELVIN and COHEN, PETER. — Agenesis of corpus callosum as possible sequel to maternal rubella during pregnancy. *Am. J. Dis. of Child.* 1947, 73 : 178—185.
- GAMBLE, R. C. — Membranous cataract due to rubella in the mother (Chicago Ophthalmological Society April 16 1945). *Am. J. of Opth.* 1946, 29 : 737.
- GANS, A. — Goedaardige aanvallen van erythromelalgie bij een 8-jarig meisje met rubeola. *Ned. T. v. G.* 1925, 1B : 1915/18.
- GASSER, CONRAD and SCHWARZ, ERICH. — Foetale Missbildungen mit abnormen Verkalkungen als Folge intra uteriner Infektionen. (Toxoplasmose, Röteln in graviditate usw.). *Helvetica Paed. Acta* 1947, 2 : 351.
- GAUTIER, P. — *Traité de médecine des enfants.* Gautier P. „Rubéole” in Nobécourt P. et Babonneix, L. 1934, 2 : 100.
- GEIGER, J. C. (quoted by HABEL). — Epidemic of German measles in a city adjacent to an Army cantonment. *J. Am. Med. Assoc.* 1918, 70 : 1818.
- GELLIS, S. S. McGUINNESS, A. C. and PETERS, M. — A study on the prevention of Mumps orchitis by Gamma globulin. *Am. J. Med. Sci.* 1945, 210 : 661.
- GILLMAN, JOSEPH, GILBERT, CHRISTINE and GILLMAN, THEODORE (with the assistance of ISOBEL SPENCE). — A preliminary report of Hydrocephalus-spina bifida and other congenital anomalies in the rat produced by Trypan Blue. *South Afr. J. Med. Sci.* 1948, 13 : 47—90 (March).
- GILSE, P. H. G. VAN en KAMERBEEK, E. — Aangeboren afwijkingen van het kind na rubeola van de moeder. *Ned. T. v. G.*, 1946, 1/2 : 274 (March/April).
- GILSE, P. H. G. VAN. — Aangeboren erfelijke en niet-erfelijke doofheid, die doofstommenonderwijs nodig maakt. *Tijdschr. voor doofstommen-onderwijs* 1946, 16 (Oct.).
- GILSE, P. H. G. VAN en KAMERBEEK, E. — Rode hond en doofheid. (verg. 1 en 2/6 '46 van Ned. keel-, neus-, oorheelkundige ver.). *Ned. T. v. G.* 1947, 1 : 120.

- GILSE, P. H. G. VAN en KAMERBEEK, E. — Congenitale anomalieën (in het bijzonder doofheid) tengevolge van rubeola bij de moeder in de eerste maanden der graviditeit. Ned. T. v. G. 1947, 1 : 404 en : 438 (Febr.).
- GILSE, P. H. G. VAN en KAMERBEEK, E. — Over de hulp van kinderarts en huisarts bij pogingen tot oplossing van het Rubeolavraagstuk. Maandschr. v. Kindergen., 1947, 15 : 96 (No. 3).
- GILSE, P. H. G. VAN en KAMERBEEK, ELISABETH. — Rubeola als oorzaak van aangeboren afwijkingen. Tijdschr. v. Soc. Gen. 1947, 25 (No. 8; April 25.).
- GILSE, P. H. G. VAN. — Kurze Uebersicht über Röteln-Probleme. Bulletin der Schweiz. Akad. der Mediz. Wissenschaften 1948, 4, Fax 2/3, : 89—103.
- GLANZMANN, E. in VON BERGMANN und STAEHELIN. — Akute Exantheme. Handbuch der inneren Medizin, 1934 1—3 : 420/461. (Julius Sprenger, Berlin).
- GLANZMANN, E. — Röteln und Drüsenfieber. (Benigne Lymphoblastosen). Schweiz. Med. Wochenschrift, 1929, 59 : 445 (No. 17, April 27.).
- GOAR, E. L. and CH. R. POTTS. — The relationship of rubella in the mother to congenital cataracts in the child. Am. J. of Ophth. 1946 (May).
- GOBÉE, C. — Rubeola niet te onderscheiden van scarlatina (Zie onder klin. aantekeningen). Ned. T. v. G. 1857, 1 : 308 (May).
- GOODPASTURE, ERNEST W. — Virus infection of the mammalian fetus. Science, 1942, 95 : 391 (No. 2468 April).
- GORTER, E. — Kindergeneeskunde, 1948, 1 : 51 (5e druk) (H. E. Stenfert Kroese's Uitg. Mij. Leiden).
- GREENTHAL, R. M. — Congenital malformations in the infant caused by rubella early in pregnancy. Arch. Pediat, 1945, 62 : 53—56 (Febr.).
- GREGG, N. McA. — Congenital cataract following German measles in the mother. Tr. Ophth. Soc. Austr. 1942, 3 : 35—46 (1941)
- GREGG, N. McA. — Further observations on congenital defects in infants following maternal rubella. Tr. Ophth. Soc. Austr. 1944, 4 : 119 (Brit. Med. Ass.).
- GREGG, N. McA. — Rubella during pregnancy of the mother, with its sequelae of congenital defects in the child. M. J. of Austr. 1945, 1 : 313.
- GREGG, N. McALISTER: — Personal Communication.
- GUERRY, DU PONT. III. — Congenital glaucoma following maternal rubella. Am. J. of Ophth. 1946, 29 : 190 (Febr.).
- GRÖNVALL, HERMAN en SELANDER, CHR. — Naagra virussjukdomar under graviditet och deras verkan paa fostret. 1. Sm. Läkartidn, 1947, 44 : 1108. 2. Nordisk Medicin, 1948, 37 : 409.

- GUNN, WILLIAM. — A case of rubella, complicated by Purpura Haemorrhagica. *Brit. J. of Childr. Dis.*, 1933, 30 : 111.
- GUNN, W. — Human blood derivatives for transfer immunity (Vergaderingsverslag: Society of Medical Officers of Health). *Lancet*, 1946, 2 : 870.
- GUNN, W. — Personal Communication.
- HABEL, K. — Transmission of Rubella to macacus mulata monkeys. *Publ. Health Rep.*, 1942, 57 : 1126 (July 31).
- HADFIELD, S. J. (Beer, Devon). Rubella in Infancy. *Brit. Med. J.*, 1940, 1 : 878 (May 25)
- HAGELSTEEN, AV. HENRIK. — Medfødte misdannelser som følge av rubeola hos moren i de første Svangerkapmåneder. *Tidskrift for de Norske Laegeforening*, 1946, 66 : 777 (No. 24, Dec. 15.).
- HAGSTRÖMER. — *Sv. Läkartidn.*, 1947, 44 : 1592.
- HALL, M. B. — Deafness from rubella in pregnancy. *Brit. Med. J.*, 1946, 2 : 737 (May).
- HAMILTON, J. B. — Rubella and congenital defects. (quoted by Swan 1947). *Trans. Ophth. Soc. Austr. (Brit. Med. Ass.)*, 1944 4 : 144.
- HAMILTON, Z. J., BOYD, J. D., MORSMAN, H. W. — Human embryology. Ed. 1945, 89, Hoofdst. VII, a.s.o. (Heffer, Cambridge).
- HARRIES, E. H. R. — Control of infections, diseases in America. *Lancet*, : 309 (March 2). Zie ook: Society of med. Officers of health.
- HARRIES, E. H. R. and MITMAN, M. — Clinical practice in infectious diseases, 1944, 15 : 224/229. Rubella.
- HARRIES, E. H. R. — Congenital defects from German measles. *Lancet*, 1946, 1 : 363 (March 9).
- HARRISON, B. L. — Neuritis following Rubella. *Brit. Med. J.* 1940, 1 : 637.
- HASSELMAN-KAHLERT, MARG. — Zur Epidemiologie der Röteln.
- HERDERSCHEE, D. — Rubeola. *Besm. Ziekten*, 1946, : 212/13 (2nd. Ed.).
- HESS, A. F. — German measles (rubella): An experimental study. *Arch. Int. Med.* 1914, 13 : 913.
- HILDEBRAND und THOMAS. — Des Verhaltens der Leucocyten bei Röteln. *Z. f. Klin. Med.* 1906, 59 : 444.
- HIRO, Y. und TASAKA. — Die Röteln sind eine Viruskrankheit. *Monatsschr. für Kinderheilkunde*, 1938, 76 : 328.
- HODGES, G. M. W. — Neuritis following Rubella. *Brit. Med. J.*, 1940, 1 : 830.
- HODGES, G. M. W. — Brachial Neuritis following Rubella. *Brit. Med. J.*, 1940, 1 : 548.
- HOEVE, J. VAN DER. — Invloed van naphthaline op het oog. *Ned. T. v. G.*, 1916, 60, I : 1039 (No. 12, March 18).
- HOEVE, J. VAN DER. — Voorkoming van blindheid. Rede, uitgesproken op de 362e dies natalis der Leidse Universiteit op 8 Febr. 1937. (H. E. Stenfert Kroese's Uitg. Mij. N.V., Leiden.)

- HOPKINS, L. A. — Congenital deafness and other defects following German measles in the mother. *Am. J. of dis. of child.*, 1916, 72 : 377—381 (No. 4 Oct.).
- HUGHES, IVOR. — Congenital defects following Rubella in pregnancy.
 1. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1945, 39 : 17 (Nov.).
 2. *Clinical J.* 1946, : 102 (May/June.).
- HUMPHREY, T. F., ECKERMEYER, E. W. — Rubella: Report of an Epidemic with an Unusual Number of Complications and Relapses. *Ohio State M. J.* 1947, 33 : 406.
- HURST, E. W. — Quoted by SWAN. *Med. J. of Austr.* 1943, 2 : 201.
- HYNES, M. — Quoted by HARRIES and MITMAN. *Lancet*, 1940, 2 : 679.
- HIJMANS VAN DEN BERGH, A. A. (in samenwerking met C. DE LANGEN en I. SNAPPER). — Rubeola, Rode hond. *Leerboek der Inwendige Geneeskunde*, 1940 : 257. (Uitgever Scheltema en Holkema's Boekhandel).
- INGALLS, TH. H. (Boston). — Etiology of mongolism, (Epidemiologic and teratologic implications). *Am. J. Dis. Child*, 1947, 74 : 147 (Aug.).
- INGALLS, THEODORE H., M. D. — Epidemiology of encephalo-ophthalmic dysplasia. *J. A. M. A.* 1948, 138 : 261/4 (Sept. 5).
- JANSMA, J. R. — Blootstelling aan infectieziekten. *Ned. T. v. G.* 1947, 3 : 1908/09.
- JOCHMANN-HEGLER. — *Lehrbuch der Infektionskrankheiten*. 1924. Zweite Auflage : 772/782.
- KEIZER, D. P. R. — Purpura met thrombopenie, een verwickeling van een rubeola-infectie. *Ned. T. v. G.* 1947, 2 : 1482/83.
- KERNAU, THEODOR. — Ueber das Verhalten der Kapillarresistenz bei Rubeolen. *Arch. f. Kinderheilk.* 1938, 115 : 242.
- KERR LOVE, J. — Deafmutism: a critical review. *J. of laryng., rhin. and otol.* 1921, 36 : 29/33.
- KEVIN BARRY, W. — Rubella and pregnancy. *Brit. Med. J.* 1947, 1 : 423 423 (March 29).
- KÖNIG, GERHARD. — Rötelerkrankungen bei Erwachsenen. *Med. Welt* 1936, 10 : 858 (Nr. 24, June 13).
- KRAMER, P. H. — De ziekte van Dukus (vierde ziekte). *Ned. T. v. G.* 1914, 2 : 194.
- KRAUSE, A. C. — Congenital cataracts following rubella in pregnancy. *Ann. Surg.* 1945, 122 : 1049/55 (Dec.).
- KROMME, L. DE en SPEK, L. A. M. VAN DER. — Over iso-immunisatie door A en B bloedfactoren. *Maandschr. v. Kindergen.* 1947, 15 : 303 (Nr. 9, Sept.).
- KROMME, L. DE en SPEK, L. A. M. VAN DER. — De betekenis van iso- en auto-immunisatie voor de pathologie. *Ned. T. v. G.* 1948, 1 : 325 (Nr. 5, Jan. 31).

- KUIPER, J. — De differentieele diagnostiek der acute exanthenen. Ned. T. v. G. 1928, 1 : 1182/87 (March 10).
- LANDTMAN, BERNHARD. — On the relationship between maternal conditions during pregnancy and congenital malformations. Arch. of dis. in childh. 1948, 23 : 237 (Nr. 116).
- LEES TEMPLETON, W. — Rubella and the fourth disease. Brit. Med. J. 1940, 1 : 912 (June 1).
Monatschr f. Kinderheilk., 1926, 34 : 35..
- LEITNER, PHILIPP. — Ueber eine schwere Rubeola-Epidemie. Jb. f. Kinderheilk. 1926, 114 : 209 (Bd. 64).
- LONG, J. C., DANIELSON, R. W. — Cataract and other congenital defects in infants following rubella in the mother. Arch. Ophthalm. 1945, 34 : 24/27 (July).
- MAC BRYDE, CYRIL M. and CHARLES, CESIL M. — Differential diagnosis of rubella. Arch. of Int. Med. 1935, 56 : 935.
- MAGNUSSON HENNING, J. — Acute thrombocytic purpura following rubella. Acta Med. Scand. 1946, 1 : 7 (Nr. 40, Oct. 15).
- MAINGAY, C. L. — Rubella in infancy. Brit. Med. J. 1940, 1 : 878.
- MAN, J. C. DE. — De roseola epidemica. Ned. T. v. G. 1860, 2 : 545 (Sept.).
- MANN, I. C. — The development of the human eye. 1928, Cambridge Un. Press (London).
- MANN, I. C. — Some embryological observations on congenital cataract associated with rubella in the mother. Trans. Ophth. Soc. Austr. 1944, 4 : 115.
- MANN, I. C. — Congenital cataract in children following maternal rubella. Med. J. of Austr. 1945, 1 : 123 (Febr. 3).
- MARGOLIS, F. J., WILSON, J. L., TOP, F. H. — Postrubella encephalomyelitis (Report of cases in Detroit and review of literature). J. of Ped. 1943, 23 : 158 (Aug.).
- MARTIN, SYLVIAN M. — Congenital defects and rubella. Brit. Med. J. 1945, 1 : 855 (June).
- MARTIN, SYLVIAN M. — Congenital defects from German measles. Lancet, 1946, 1 : 479 (March 30).
- MATTOCK, R. P. — Problems of rubella. Brit. Med. J. 1940, 1 : 912 (June 1).
- MERRITT, H. H. and KOSKOFF, IJ. D. (Quoted by MARGOLIS). — Am. J. M. Sci. 1936, 191 : 698.
- MINISTRY OF HEALTH, LONDON. — Personal Communication (Ian Taylor, Med. Off.).
- MOESCHLIN, SVEN. — Untersuchungen über Genese und Funktion der Blutplasmazellen anhand von Lymphdrüsen und Sternalpunktaten bei Rubeolen. Helv. Med. Acta 1940, 3 : 227.
- MOOR, FREWEN. — Rubella. Brit. Med. J. 1940, 1 : 364.
- MORRIS, M. H. and ROBBINS, A. — Acute infectious myelitis following rubella. J. of Ped. 1943, 23 : 365 (July/Dec.).

- MURPHY, D. P. — The outcome of 625 pregnancies in women subjected to pelvic radium or Roentgen irradiation. *Am. J. Obstetr. Gyn.* 1929, 18 : 179.
- MURPHY, D. P. — Congenital malformations. 1947 Second edit. (Lippincott Cy).
- MURRAY, N. E. — Deafness following maternal rubella. *Med. J. of Austr.* 1949, 1 : 126 (Nr. 5, Jan. 29).
- MUSAPH, H. — Een geval van encephalitis na rode hond. *Ned. T. v. G.* 1947, 2 : 1141/46.
- NELSON, WALDO E.: — Personal Communication.
- NORDMANN, J. — *Brit. Med. J.* 1948, 114 : 778.
- OBER, R. E., HORTON, R. J. M., FEEMSTER, R. F. — Congenital defects in a year of epidemic rubella. *Am. J. Publ. Health* 1947, 37 : 1328/34.
- OPHTHALM. SOC. OF AUSTR. (1944) — Prophylaxe and epidemiology. *Med. J. of Austr.* 1945, 1 : 123.
- OSLER, WI. — The principles and practice of medicine 1947 : 350 (ed. 16) (D. Appleton-Century Comp. Inc., New-York).
- OWEN, A. B. S., GREENAWAY, T. M. — Meningo-encephalitis complicating German measles. *Med. J. of Austr.* 1940, 2 : 536 (Nov. 23).
- PASMA, F. — De endemische krop en haar gevolgen in de Z.O.-hoek van Friesland. *Acad. Proefschrift* 1947 Utrecht (Drukk. en boekh. v.h. G. Taconis, Wolvega).
- PARSONS, L. G. — Congenital defects from German measles. *Lancet*, 1946, 1 : 328 (March 2).
- PARSONS, L. G. — Maternal rubella as a cause of congenital defects. *Brit. Med. Bull.* 1946, 4 : (Nr. 3).
- PATRICK, P. R. — Report of a survey of children born in 1941 with reference to congenital abnormalities arising from maternal rubella. *Med. J. of Austr.* 1948, 1 : 421 (April 3).
- PATTEN, BRADLEY M. — Human embryology 1946 : 416 (The Blakiston Cy, Philadelphia-Toronto).
- PEDEDEMORS, W. en NELEMANS, F. A. — Komen er virusdragers van het rubeolavirus voor? *Ned. T. v. G.* 1947, 2 : 1556/7.
- PERERA, C. A. — Congenital cataract following rubella in mother. *Am. J. of Ophthalm.* 1945, 28 : 186 (Febr.).
- PIRRIE, G. D. — Rubella in pregnancy and congenital defects. *Brit. Med. J.* 1947, : 694 (May 17).
- PITTEN, THEODOR. — Ueber einen Fall von symptomatischen Morbus Werlhof nach Röteln. *Arch. f. Kinderheilk.* 1929, 86 : 114.
- PLANTENGA, B. P. B. — La leucocytose de la rougeole et de la rubéole. *Arch. de méd. d. enfants* 1905, 6 : (Nr. 3).
- POLMAN, A. — Monstruositeit en andere vormgebreken als oorzaak van doodgeboorte. *Tijdschr. v. Soc. Gen.* 1947 : 69 (March 14).

- POSPISCHILL, DIONYS. — Ueber Rubelolae und Doppalexantheme, *Jb. f. Kinderheilk.* 1904, 59 : 723 (3e Folge Bd. 9).
- POST, LAWRENCE T. — Congenital cataract after rubella in the mother. *Am. J. of Ophthalm.* 1944, 27 : 903/4 (Aug.).
- PRENDERGAST, J. J. — Congenital cataract and other anomalies following rubella in mother during pregnancy. *Arch. of Ophthalm.* 1946, 35 : 39 (Jan.).
- REESE, A. B. — Congenital cataracts following German measles in the mother. *Am. J. of Ophthalm.* 1944, 27 : 483/7 (May).
- REPORT of the committee appointed by the Director-General of public health of New South Wales. — The occurrence of congenital defects in children following maternal rubella during pregnancy. *Med. J. of Austr.* 1945, 2 : 122.
- REVILLIOD et LONG. — *Arch. Méd. Enf.* 1906 : 160.
- ROETHH, A. F. M. DE and GREENE P. B. — Rubella cataract. *Northwest Med.* 1945, 44 : 222 (July).
- ROMBACH, K. A. — Rubeola. *Ned. T. v. G.* 1941, 1 : 1113.
- RONES, B. — The relationship of German measles during pregnancy to congenital ocular defects. *Med. Ann. Distr. of Columbia* 1944, 13 : 285/7 (Aug.).
- ROOS, C. J. — Erythema infectiosum of rubeola? *Ned. T. v. G.* 1935, 3 : 3412/13.
- SANDERSON, ROBERT. — Rubella and pregnancy. *Brit. Med. J.* 1947, 1 : 199 (Feb. 1.).
- SCHELTEMA, Bz., M. W. — Rode hond. *Ned. T. v. G.* 1916, 2 : 924/30.
- SCHICK. — Röteln in Ergebnisse d. inn. Med. und Kinderheilk. 1910 5 : 280.
- SCHIPPER. — Personal communication.
- SCHOLLES, F. V. — Ophthalmological Society of Austr. 1944 (Oct.). *Med. J. of Austr.* 1945, 1 : 123.
- SEGALL, W. — Cataract due to Rubella in the mother. (Chicago Ophthalmological Society 1945, April 16). *Am. J. of Ophthalm.* 1946, 29 : 738.
- SIMPSON, R. E. HOPE. — Rubella and polyarthrititis. *Brit. Med. J.* 1940, 1 : 830.
- SIMPSON, R. E. HOPE. — Rubella and congenital malformations. *Lancet* 1944, 1 : 483.
- SKINNER, H. O. — Encephalitis complicating German measles, Report of case. *J. A. M. A.* 1935, 105 : 24 (July 6).
- SPROTT, N. A. — Is the virus of rubella becoming neurotropic? *Brit. Med. J.* 1940, 2 : 154.
- SLATINEANO, A., BALTEANU, I., CONSTANTINESCO, N., FRANCHE, M. — Experimental research on rubella. *Arch. roumaines de path. exper. et de microbiol.* 1937, 10 : 211.

- STEINMAURER, H. — Virusbeobachtungen bei Röteln. Arch. f. Kinderheilk. 1940, 1 : 1/23. (Bnd 120).
- STIMSON, P. M. — German measles menace. Time 1945, 45 : 57/58 (March 5).
- STOCKARD, CHARLES R. — Developmental rate and structural expression : An experimental study of twins „double monsters” and single deformities, and the interaction among embryonic organs during their origin and development. 1920, 28 : 115.
- STOKES, JOSEPH. — The use of gamma-globulin from large pools of adult blood plasma in certain infectious diseases. Ann. of. Int. Med. 1947, 26 : 353.
- STOLTE, K. — Ein neues Symptom der Röteln. Monatschr. f. Kinderheilk. 1929, 45 : 206.
- STRÖM, J. — Hämorrhagische Form von Rubeola. Acta Med. Scand. 1940, 105 : 160.
- SWAN, C. a.o. — Congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy. Med. J. of Austr. 1943, 2 : 201/220 (Sept. 11).
- SWAN, C. a.o. — Congenital defects a.s.o. Med. J. of Austr. 1944, 1 : 409.
- SWAN, C. — A study of 3 infants dying from congenital defects following maternal rubella in the early stages of pregnancy. J. Path. & Bact. 1944, 56 : 289/295 (July).
- SWAN, C. — Congenital malformations in infants following maternal rubella during pregnancy : a review of investigations carried out in South Australia. Trans. Ophth. Soc. Austr. 1944, 4 : 132.
- SWAN, C. — Deafness from rubella in pregnancy. Brit. Med. J. 1946, 2 : 244 (Aug. 17).
- SWAN, C. and TOSTEVIN, A. L. — Congenital abnormalities in infants following infectious diseases during pregnancy, with special reference to rubella; a third series of cases. Med. J. of Austr. 1946, 1 : 645 (May 11).
- SWAN, C., TOSTEVIN, A. L., BARHAM BLACK, G. H. — Final observations on congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy? With special reference to rubella. Med. J. of Austr. 1946, 2 : 889/908 (Dec. 28).
- SWAN, C. — Rubella in pregnancy as an aetiological factor in stillbirth. Lancet 1948, 1 : 744.
- TAYLOR, R. J. — Meningo-encephalitis following German measles. Med. J. of Austr. 1937, 2 : 604 (Oct. 9).
- TERRY, T. L. — Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. Am. J. of Ophthalm. 1942, 25 : 203.
- THOMAS. — Quoted by DIRRIGL.
- THOLEN, A. — Aangeboren misvorming. Gen. Gids 1946, 24 : 338.

- TIDY, H. LETHEBY. — Complications in rubella. Brit. Med. J. 1940, 1 : 869.
- TIMMER, C. — Enige statistische gegevens (Het gemiddelde aantal doofstommen; een incidentele, sterke stijging). Tijdschr. v. Doofstommenonderw. 1948; 129 (Nr. 2).
- TODD, DORRIS M. — Rubella. Brit. Med. J. 1940, 1 : 718.
- TOP, FRANKLIN H. — Handbook of communicable diseases 1947, chapt. 23 : 462/466 (2 ed.).
- TROUSSEAU, A. — Roséole. Clin. Med. de l'Hôtel Dieu de Paris 1877, 1 : 217 (5 ed.).
- VERHAGEN H. — Het beenmeng bij rubeolae en mononucleosis infectiosa. Ned. T. v. G. 1941, 1 : 851/855.
- VINCENT-SMITH, JOHN. — Rubella in virgin soil. Brit. Med. J. 1942, 1 : 165.
- VISMANS, J. B. M. — Aangeboren afwijkingen van het kind na rubeolae van de moeder. Ned. T. v. Gen. 1946, 1 : 436/437.
- VOORTHUYZEN, A. VAN. — Aangeboren gebreken. Tijdschr. v. B. O. 1948; : 69 (June).
- WEBER, HANS. — Ueber ungewöhnliche Rubeolafälle. (Diss. 1920 Zürich).
- WELY, VAN. — Ned. T. v. G. 1898, 1 : 70/71 (12e verg. v. d. Ned. Ver. v. Paediatric over rubeola en scarlatinoid : 19 en 20 Nov. 1897).
- WERTHEMANN, A. — Auswirkungen mütterlicher Infektionen auf die Frucht unter besonderer Berücksichtigung von Rubeolen und Toxoplasmose. Annales Paediatrici 1948, 171 : 187 (No. 4). (S. Karger, Basel-New York).
- WEVE, H. J. M. — Een geval van dubbelzijdige microphthalmus congenitus met orbito-palpebraalcysten en linkszijdige hazenlip. Ned. T. v. G. 1916, 1 : 1087 (Nr. 13, March 25).
- WHITBY, L. E. H. and BRITTON, C. J. C. — Disorders of the blood 1944 : 438 (Churchill, London).
- WILDMAN, W. W. and TEASEY, W. B. — Rubella at sea. Brit. Med. J. 1940, 1 : 851 (May 25).
- WINGO, M. — Encephalo-myelitis complicating rubella. U. S. Naval Med. Bull. 1945, 45 : 546 (Nr 3, Sept.).
- WINTERBOTHAM, L. P. — Congenital cardiac defects associated with maternal rubella. Med. J. of Austr. 1946, 2 : 16.
- WINTERBOTHAM, L. P. — Personal Communication.
- WITNEY E. W. — Neuritis following rubella. Brit. Med. J. 1940, 1 : 831.
- WOMAN DOCTOR, A. — Rubella in pregnancy. Brit. Med. J. 1946 Sep. 7).
- ZEWI, M. — Rubella in pregnancy and congenital deformities in the child. Nordisk Med. 1948, (Nr. 9).