



# Mazelenbestrijding in de algemeene praktijk

<https://hdl.handle.net/1874/323185>

*A. qu. 192, 1937.*

**Mazelenbestrijding  
in de algemeene praktijk**

**H. I. de Ruiter**

BIBLIOTHEEK DER  
RIJKSUNIVERSITEIT  
UTRECHT.





BIBLIOTHEEK UNIVERSITEIT UTRECHT



3143 944 5

MAZELENBESTRIJDING  
IN DE ALGEMEENE PRACTIJK



*Des. Utrecht 1937*

# MAZELENBESTRIJDING IN DE ALGEMEENE PRAKTIJK

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN  
GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-  
UNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-  
MAGNIFICUS Dr. W. E. RINGER, HOOGLEERAAR IN DE  
FACULTEIT DER GENEESKUNDE, VOLGENS BESLUIT VAN  
DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT TE VERDEDIGEN TEGEN  
DE BEDENKINGEN VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE  
OP D.V. DINSDAG 6 JULI 1937, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

**HENDRIK IZAÄK DE RUITER**

ARTS TE KLUNDERT

GEBOREN TE IJSSELSTEIN



1937

N.V. VH. BROESE & PEERBOOM - BREDA

**BIBLIOTHEEK DER  
RIJKSUNIVERSITEIT  
UTRECHT,**





*Aan mijn Ouders*  
*Aan mijn Vrouw*  
*Aan mijn Kinderen*



Ofschoon reeds bijna drie lustra zijn verlopen sedert ik de Utrechtsche Universiteit verliet, biedt het verschijnen van dit proefschrift mij een welkome gelegenheid, U, Hoogleraren, Oud-Hoogleraren en Docenten der Medische Faculteit, te danken voor het van U genoten onderwijs.

Eerbiedige hulde betuig ik mijn groote Leermeesters, die reeds uit dit leven zijn weggenomen; zij blijven mij een dankbare herinnering.

Hooggeleerde ten Bokkel Huinink, Hooggeachte Promotor: U ben ik wel zeer veel dank verschuldigd. Wees er van overtuigd, dat ik het als een groot voorrecht heb beschouwd, U te mogen leeren kennen en onder Uwe energieke leiding en met Uw hulp, dit proefschrift te mogen bewerken. Telken male wektet Gij door Uw veelzijdige kennis en door Uw critisch oordeel mijn belangstelling voor de problemen met dit onderwerp verband houdende. Daarvoor blijf ik U in hooge mate erkentelijk. De bezwaren, voortspruitende uit den grooten afstand tusschen Uw werkkring en Universiteit en die van Uw promovendus, zijn door U op voorbeeldige wijze overwonnen.

Hooggeleerde van den Broek en Hooggeleerde de Bulet: de lessen die ik van U ontving gedurende den tijd dat ik als assistent op Uw laboratorium in de Anatomie werkzaam mocht zijn, stel ik thans nog op hoogen prijs.

Met vreugde maak ik van de gelegenheid gebruik U, Hooggeleerde van Lookeren Campagne, mijn dank te brengen voor Uw inspiratie tot wetenschappelijken arbeid en voor Uw vriendschap, mij in Uw schoonen tijd in Breda geschonken.

De vriendelijke ontvangst mij in het Kinderziekenhuis bereid, de hulpvaardigheid van U, Directrice, zeer geachte mej. Kiewit, blijven mij een aangename herinnering.

Beste de Visser, nooit was mijn beroep op Uw hulp tevergeefs: ik breng U hiervoor mijn grooten dank.

U, waarde van Schaïck, blijf ik erkentelijk voor Uw collegiale hulp.

Veel dank ben ik verschuldigd aan de ouders van mijn patiëntjes, die mij, door hun bereidwilligheid, in staat stelden het fundament voor dit proefschrift te leggen.

Ten slotte dank ik allen, die op eenigerlei wijze mij behulpzaam zijn geweest bij de bewerking van dit proefschrift.



# INHOUD

	Bladz. XIII
INLEIDING . . . . .	XIII
EERSTE HOOFDSTUK . . . . .	1
EPIDEMIOLOGISCHE AANTEKENINGEN OVER Z.G. KINDERZIEKTEN	
Acute beschavingsplagen — Deductieve en inductieve epidemiologie — Symptoomlooze besmettingen — Theorie van het biologische rijpen van antistoffen — Theorie der symptoomlooze immuniseering — Kinderziekten als ziekten van het jonge individu in het geciviliseerde milieu . . .	17
TWEEDE HOOFDSTUK . . . . .	19
OVER STERFTE AAN MAZELEN, PERTUSSIS, ROODVONK EN DIPHThERIE	
A. Gegevens uit het buitenland . . . . .	19
Verschillende landen van Europa . . . . .	20
B. Factoren waarvan de sterfte afhankelijk is . . . . .	22
I Invloed van den leeftijd . . . . .	22
II Invloed v. d. lichamelijke gesteldheid . . . . .	23
III Invloed van het milieu . . . . .	24
C. De bronchopneumonie als oorzaak der mazelensterfte	25
Mazelen in het ziekenhuis . . . . .	25
Mazelen in het Fransche leger . . . . .	27
D. Gegevens uit Nederland. . . . .	27
Sterfte in het Rijk. . . . .	28
Sterfte in gemeenten naar verschillende grootte . . .	31
Sterfte v.h. jonge kind aan mazelen en pertussis . .	32
DERDE HOOFDSTUK . . . . .	36
ZIEKTEVERSCIJNSELEN VAN MAZELEN	
A. Incubatiestadium . . . . .	36
B. Prodomaalstadium. . . . .	37
C. Exantheemstadium. . . . .	38
Bloedbeeld — Primair maligne vormen — Complicaties van de longen — van het zenuwstelsel — Mazelen en tuberculose — Anergie t.o.v. tuberculine — Activeeren mazelen tuberculose? . . . . .	43

VIERDE HOOFDSTUK . . . . .	45
HET MAZELENVIRUS	
Wijze en bron van besmetting — Wanneer is de zieke contagieus? — Virulentie van het bloed — Pogingen tot identificatie van het virus . . . . .	47
VIJFDE HOOFDSTUK . . . . .	50
HET MAZELENRECONVALESCENTENSERUM	
A. Historisch overzicht . . . . .	50
Doseering en tijdstip der injectie. . . . .	50—51
B. Immunitet na seruminjectie . . . . .	52
Passieve immunisatie, gecombineerde, serovaccinatie	52—53
C. Het morbillioïd . . . . .	54
D. Séro-prévention absolue en séro-atténuation . . . . .	56
E. Indicatie der immuniseringsmethoden . . . . .	58
F. Bereiding van het serum . . . . .	59
Duur der werkzaamheid — Serumcentrales — Moge- lijkheid het serum buiten de kliniek te verkrijgen . .	61
ZESDE HOOFDSTUK . . . . .	63
EPIDEMIOLOGIE	
Inleiding . . . . .	63
A. Immunologie . . . . .	63
Rechte — Recidief — Aangeeften fruste — Symptoom- looze immunisatie — Immunitet v. d. zuigeling .	65
B. Vatbaarheid . . . . .	67
Vatbaarheid v. d. jonge zuigeling — Congenitale ma- zelen — Bestaat er een aangeboren weerstand? — Tijde- lijke weerstand — Mazelen zonder exantheem . . .	69
C. Genus epidemicus. . . . .	70
D. Het optreden der epidemieën . . . . .	71
I. Epidemieën in het endemisch milieu . . . . .	71
II. Epidemieën buiten het endemisch milieu . . . . .	72
III. Mazelenepidemieën zijn schoolepidemieën . . . . .	73
ZEVENDE HOOFDSTUK . . . . .	75
DE MAZELENEPIDEMIE TE KLUNDERT EN OMGEVING, BESTRIJDING MET SERUM	
A. Epidemiologische gegevens. . . . .	75
I. Inleiding . . . . .	75
II. Verloop der epidemie. . . . .	77
III. Verhouding der primaire en secundaire gevallen.	79
IV. Vatbaarheid	
In „maagdelijke” gezinnen . . . . .	82

	Bladz.
In „niet-maagdelijke” gezinnen. . . . .	83
Symptoomlooze immuniseering . . . . .	84
B. Verzamelen en bereiden van het serum . . . . .	84
C. Uitkomsten der serumaanwending in de praktijk . . . . .	88
I. Algemeen overzicht. . . . .	88
Aantal behandelde gevallen — Complicaties der zieken — Immuniteit na seroprophylaxe. . . . .	93
II. De serumbehandeling in het gezin . . . . .	93
D. De epidemie in het gehucht Noordhoek . . . . .	101
 ACHTSTE HOOFDSTUK . . . . .	 105
ANDERE PROPHYLACTISCHE MAATREGELEN	
A. Algemeen prophylactische . . . . .	105
B. Serologische methoden . . . . .	106
I. Dierlijke serum . . . . .	106
II. Bloed of serum van personen die voorheen ma- zelen hebben doorstaan . . . . .	106
III. Beschuttende stoffen uit navelstrengbloed en pla- centa . . . . .	110
IV. Pogingen tot actieve immuniseering . . . . .	112
 NEGENDE HOOFDSTUK . . . . .	 113
IETS OVER HET WEZEN DER MAZELENIMMUNITEIT	
Theorie van v. Pirquet — Debré, Keller en Morro — M. v. Pfaundler en Papp . . . . .	116
 TIENDE HOOFDSTUK . . . . .	 119
EENIGE NOODZAKELIJKE MAATREGELEN TER MAZELENBESTRIJDING	
 ELFDE HOOFDSTUK . . . . .	 124
SAMENVATTENDE BESCHOUWINGEN.	
STELLINGEN . . . . .	127
GERAADPLEEGDE LITERATUUR . . . . .	129—141







## INLEIDING

Het eenvoudige, veelvuldig voorkomend ziektebeeld bezit steeds aantrekkelijkheden, indien men zich de moeite getroost deze te zoeken — aldus een mijner Leermeesters. Hoewel gesproken in verband met het klinisch onderwijs, is deze uitspraak zeker ook geldig voor gevallen uit de algemeene praktijk.

Het is algemeen bekend, dat mazelen langen tijd zoowel in geneeskundige kringen als bij den leek als een stiefkind werd beschouwd, of zooals Bernard schrijft: „la rougeole, maladie consacrée banale, avait créé autour d'elle, pour ainsi parler, une atmosphère d'indifférence.” Voor deze *laissez faire, laissez aller* houding in het tijdperk van ongeveer 30 jaren geleden, zou men ter verontschuldiging een zekere prophylactische en therapeutische machteloosheid kunnen aanvoeren.

Het feit, dat de mazelensterfte ten gevolge van de daling der sterftcijfers van andere ziekten in de laatste decennia een der belangrijkste is geworden van alle andere acute infectieziekten van het jonge kind, is met de ontdekking van het reconvalescentenserum oorzaak voor een herleeft belangstelling.

Reeds sedert jaren is de prophylaxe door middel van het reconvalescentenserum een veelvuldig toegepast en door elken paediater erkende methode, die een hecht fundament der preventieve geneeskunde mag worden geheeten. Trots deze — men mag wel zeggen feillooze — werking duurde het nog geruimen tijd voordat het serum algemeen in de kliniek werd gebezigd. Dit is merkwaardig; men bedenke: een serum met zulk een overtuigende en constante werking heeft zijns gelijke in het serologisch arsenaal niet! Moge het gebruik in de kliniek burgerrecht hebben verkregen, in de algemeene praktijk, daar waar voor ons land de grootste indicatie aanwezig is, wordt het weinig of niet aangewend. Een warm pleidooi voor de seroprophylaxe vindt men o.a. in den bundel van Klinkert door van Westrienen, eindigende met den wensch dat in de algemeene praktijk, in groote gezinnen en woning-complexen

meer reconvalescentenserum zou worden gebruikt, hetgeen door de beperkte verkrijgbaarheid niet te verwachten zal zijn.

Mijns inziens is deze meening, die men overal als een bezwaar voor de algemeene toepassing aanneemt, onjuist. De oproep van Prof. Aldershoff om een centraal depot te vormen voor ons land is van die meening mede een bewijs. Ook Prof. van Lookeren Campagne is in zijn inaugurale rede de meening toegedaan, dat allerlei bezwaren van practischen aard aan een algemeene toepassing in den weg staan. Dit proefschrift heeft tot doel aan te toonen, dat de sero-prophylaxe in de algemeene practijk uitvoerbaar is, zonder speciale laboratoriumbenodigdheden en zonder een voorraad serum bij het begin van een epidemie te zijner beschikking te hebben. Ik stel mij voor daarmee een lans te breken voor hetgeen Debré en Joannon in 1926 reeds schreven: „Chaque praticien peut employer cette méthode au bénéfice des enfants qui lui sont confiés.” De mazelenepidemie van 1934 te Klundert was voor mij aanleiding de sero-prophylaxe in de algemeene practijk te beproeven.

Dit werk beoogt geen volledige mazelenstudie te zijn, veeleer een poging om belangstelling voor de sero-prophylaxe onder de Nederlandsche medici op te wekken. Terwijl talloze buitenlandsche publicaties op dit gebied zijn verschenen, heeft het mij getroffen hoe weinig oorspronkelijk werk — te oordeelen althans naar de gegevens, welke mij ten dienste stonden — in onze vaderlandsche literatuur is gepubliceerd.

Aan de gewijzigde epidemiologische opvattingen der z.g. kinderziekten zijn enkele beschouwingen gewijd. Van eenige statistische gegevens betreffende de mortaliteit der z.g. kinderziekten, in het bijzonder van Nederland, wordt gewag gemaakt. Ofschoon het ziektebeeld mazelen een algemeene bekendheid geniet, leek het mij toch wenschelijk de symptomen in een afzonderlijk hoofdstuk te memoreeren. Na mededeeling van het voornaamste wat van het mazelenvirus bekend is, wordt meer uitvoerig op het reconvalescentenserum ingegaan. De vatbaarheid voor mazelen wordt beschouwd in verband met de immunologische verhoudingen en de epidemiologie. De mazelenepidemie te Klundert, met de resultaten der sero-prophylaxe, alsmede de methode volgens welke door mij het serum werd verkregen, zijn

in een afzonderlijk hoofdstuk vereenigd. Vervolgens wordt verslag gedaan van een literatuuroverzicht van andere sero-prophylactische methoden, in het bijzonder van die waarbij het bloed van mazelen-reconvalescenten wordt gebruikt. Enkele pagina's zijn gewijd aan theoretische beschouwingen omtrent het wezen der mazelenimmunitet. Ten slotte wordt de nadruk gelegd op de noodzaak van *immuniseeringsmaatregelen* bij de mazelenbestrijding ten gevolge van de onvermijdbaarheid in het Westersch milieu. Hierbij ligt de sero-prophylaxe binnen het bereik van elken medicus-practicus.





## EERSTE HOOFDSTUK

### EPIDEMIOLOGISCHE AANTEKENINGEN OVER Z. G. KINDERZIEKTEN

In de rij der acute infectieziekten, die het menschdom bedreigen, zijn er enkele, die in het Westersch milieu een bijzondere plaats innemen. In dit milieu zijn vele, vroeger gevreesde ziekten op den achtergrond geraakt, wat de gevaarlijkheid voor de bevolking betreft. Pest, cholera, pokken, lepra, vlektyphus, typhus en andere ziekten zijn tengevolge van onze wijze van leven of door onze specifieke bestrijdingsmethoden onder normale omstandigheden weinig gevaarlijk meer, ja, zijn zelfs gedeeltelijk exotische ziekten geworden.

Al bestaat de mogelijkheid, dat zoo'n exotische ziekte in ons milieu wordt binnengebracht, — het steeds snellere vervoer vergroot deze mogelijkheid zelfs — te verwachten is, dat als regel de tegenwoordige hygiënische maatregelen een eventueele verbreiding zullen verhinderen. Welhaast nimmer zal zulk een import thans aanleiding geven tot hetgeen men in de middeleeuwen een „plaag” noemde. Men heeft deze infectieziekten wel „Krankheiten der Unkultur” (Kiskalt) genoemd.

Daartegenover staan dan de „Zivilisationsseuchen”, die ook in de Westersche samenleving steeds de menschheid bedreigen en steeds in die samenleving een belangrijke rol spelen. Bij stijgend beschavingspeil (in Westerschen zin) daalt het gevaar voor de genoemde „Krankheiten der Unkultur”. De andere blijven frequent en gevaarlijk. Ze zijn nog „unvermeidliche Atributen der Zivilisation” (Degkwitz).

Niettegenstaande de toegenomen kennis van den aard dier ziekten en alle inspanning in prophylactische richting, zijn deze ziekten frequent. Onder den naam „acute beschavingsplagen” verstaan we dan het min of meer plotseling bij een groot aantal menschen optreden van gevaarlijke besmettelijke ziekten in ons Westersch milieu. Tot deze groep van acute infectieziekten zijn te rekenen: mazelen, kinkhoest, diphtherie, roodvonk, kinderverlamming.

De bijzonder belangrijke beschavingsziekte: tuberculose, wordt gewoonlijk apart beschouwd. Het chronisch verloop en de ingewikkelde immuniteitsverhoudingen verleen haar een afzonderlijke plaats. Roode hond, waterpokken en enkele andere acute infectieziekten vallen er buiten krachtens hun onschuldig verloop.

Deze ziekten zijn vooral voor de jeugd van belang en gewoonlijk worden ze dan ook onder de kinderziekten gerangschikt.

Men dient echter in het oog te houden, dat deze ziekten niet beperkt zijn tot den kinderleeftijd. Zij zijn slechts aan de jeugd van het *geciviliseerde* milieu gebonden. Het intensieve verkeer onzer hedendaagsche samenleving met haar groote bevolkingsdichtheid is verantwoordelijk voor het onder de jeugd optreden dezer ziekten. Waarschijnlijk bestaan er geen infectieziekten, die specifiek de jeugd aantasten. Ware de koepok-inenting niet reeds lange jaren in zwang, dan zou de pokziekte thans als kinderziekte te boek staan. Dit was ook voorheen in de groote centra het geval, de naam „kinderpokken” daert uit een dergelijken tijd.

Practisch gesproken heeft iedereen mazelen door te maken, men zou de ziekte „obligaat” voor den mensch kunnen noemen; diphtherie, roodvonk en kinderverlamming hebben slechts een gering aantal menschen te doorstaan, ze zijn om zoo te zeggen „facultatief”, terwijl slijmhoest tusschen deze beide in staat.

Wordt gelijktijdig, of althans binnen vrij beperkten tijd, een groot aantal menschen door een infectieziekte aangetast, dan spreekt men van een epidemie. Beschouwt men dit massaal ziek worden als een eenheid, en worden verschillende epidemieën, naar den tijd, waarin ze optreden, en naar de sterfte, die er door veroorzaakt wordt, met elkander in vergelijking gebracht, dan komen verschillende regelmatigheden aan het licht. De epidemiologie tracht de oorzaak dezer regelmatigheden op te sporen, ze te verklaren, ten einde een ondergrond te verkrijgen voor onze geneeskundige handelingen. Naast het wetenschappelijke, wat de epidemiologie biedt, vraagt ze bij uitstek onze belangstelling voor de praktijk.

De bevindingen der bacteriologie, welke er in geslaagd is voor vele infectieziekten den specifieken verwekker aan te toonen en te isoleeren, hebben langen tijd een overheerschenden invloed op het medisch denken en handelen gehad. Door in-

tensieve bestudeering van de eigenschappen der verwekkers, meende men langs deductieven weg tot de verklaringen der epidemiologische verschijnselen van een infectieziekte te kunnen komen en daarmee tot een causale bestrijding. Op grond o.m. van dezen gedachtengang trachtte men voorheen door zorgvuldige desinfectie van al hetgeen, waarmee bijv. een roodvonklijder in contact kwam, — alsmede door het isoleeren van den lijder zelf, zoodat hij geen bron van infectie voor anderen meer kon zijn, — de roodvonk als epidemische ziekte te bestrijden. Vooral door het generaliseeren van diverse maatregelen is de bestrijding der beschavingsplagen in dezen zin zeer zeker op zijwegen beland.

Met meer optimisme kunnen we de resultaten der z.g. inductieve epidemiologie tegemoet zien. Hierbij maakt men zich los van de gedachte, dat plagen te weren zijn door de verwekkers te vernietigen; integendeel, men *aanvaardt de plaag* en tracht uit waarnemingen over optreden, voorkomen en eindigen der epidemie den natuurlijke gang van zaken te doorgronden.

Het is zonder meer duidelijk, dat een nauwkeurige kennis van de epidemiologie der infectieziekten noodzakelijk is om aanwijzing te geven langs welke wegen de bestrijding gevoerd moet worden.

Uit de individueele waarnemingen van den arts aan het ziekbed, in de familie zijner zieken, in buurtschappen e.d. kunnen belangrijke gegevens worden verkregen, mits zorgvuldigheid en critiek niet ontbreken. Omgekeerd kunnen epidemiologische begrippen van een bepaalde ziekte aan het ziekbed getoetst worden. De ervaringen van vele artsen tezamen vormen onder meer de bouwstenen van de statistiek. Epidemiologie zonder statistiek is ondenkbaar; evenwel zijn niet alle statistische gegevens zonder correctie bruikbaar. Niet ten onrechte citeert Roesle zeer treffend: „Der Merker werde so bestellt, dasz weder Hasz noch Liebe das Urteil trüben, dasz er fällt.”

Inzonderheid is de verplichte aangifte van het optreden van een infectieziekte een waardevol statistisch gegeven; in vele landen is dit niet meer van toepassing op mazelen en slijmhoest, hetgeen, zooals later zal blijken, in vele opzichten te betreuren is.

---

De maatregelen, aangewend bij de bestrijding der infectieziekten, betroffen eertijds nagenoeg alleen het micro-organisme,



dat immers de aanleiding tot het ziekzijn geeft. Langzamerhand komt echter meer de strijd, of juist de afloop van den strijd tusschen het micro- en macro-organisme, in het brandpunt onzer belangstelling te staan. Meestal wordt deze, gelukkig ten gunste van het macro-organisme beslist, terwijl daarenboven de infectie een langdurige, soms levenslange onvatbaarheid achterlaat. Zeer in het bijzonder geldt dit laatste vooral voor de beschavingsplagen. We zien, dat infectie leidt tot immuniteit, zij het dan ook, dat veelal een uiterste krachtsinspanning van het organisme wordt vereischt en dat in een deel der gevallen deze onvatbaarheid wankelbaar is. Deze reactie van het macro-organisme (zooals we de gecompliceerde wisselwerking tusschen micro- en macro-organisme gemakshalve zullen aanduiden) manifesteert zich en is voor ons waarneembaar als ziekte. Men duidt dit aan door „infections apparentes”, „oberschwellige Reaktion”.

Hiernaast heeft de studie der inductieve epidemiologie ons sedert ongeveer 15 jaren de symptoomlooze besmettingen, „les infections inapparentes”, de „unterschwellige Reaktion” leeren kennen, waaraan onafscheidelijk de naam van den Franschen geleerde Ch. Nicolle is verbonden. In de experimenteele epidemiologie gaat Nicolle veel verder en zegt zelfs: „sans infection pas d'immunité.”

Deze reactie van het organisme is voor ons *niet* klinisch waarneembaar als ziekte, evenwel is de zoo ontstane immuniteit in sommige gevallen aan te toonen, hetzij door het niet aanslaan van de infecties, hetzij door de aantoonbare aanwezigheid van specifieke antistoffen in het bloedserum. Men zou de zg. forme fruste of gemitigeerde beelden van bepaalde infectieziekten, waarbij nog juist een waarneembaar ziekzijn — dat meestal in het geheel niet meer het beeld van de „oberschwellige” reactie weer geeft — als schakel tusschen beide reacties kunnen beschouwen.

Denken we ons een infectieziekte met een contagieuzen index van 50% d.w.z. van 100 aan infectie bloot gestelde menschen, welke de betreffende ziekte tevoren nooit hebben gehad, worden er 50 ziek. Werkt die infectieziekte op een maagdelijke bevolking in, dan zullen er minder dan 50 ziek worden, wijl in het algemeen niet ieder aan de infectie zal worden blootgesteld. De zieken worden immuun, zoo we de letaliteit (uitgedrukt in de procenten van het aantal ziektegevallen) als 0 stellen. Door de „infections inapparentes” of „stummen Infek-

tionen" ontstaan eveneens immunen, zoodat bij een volgend optreden eener epidemie de verhouding vatbaren tot onvatbaren geheel gewijzigd zal zijn (nog afgezien o.a. van de wijziging door aanwas der bevolking, door geboorte-overschot en vestiging en de achteruitgang door sterfte en vertrek), hetgeen van onmiskenbaren invloed is op het verloop en einde der epidemie.

De als acute beschavingsplagen aangeduide infectieziekten vertoonen onderling epidemiologisch groote verschillen naast overeenkomsten; ze hebben alle eenzelfde eigenschap: ze hebben zich *endemisch* in onze groote bevolkingscentra genesteld en nemen plotseling, voor elke plaag min of meer verschillend, na een bepaalden tijd een epidemisch karakter aan. Hun endemisch voorkomen is louter een gevolg van de uitwendige omstandigheden van ons beschavingsmilieu, dat t.o.v. de steden gepaard gaat met dichtheid der bevolking. In de middeleeuwen traden deze ziekten dan ook niet endemisch, maar epidemisch op. Op het platteland vertoonen de plagen met een zeer hoogen contagieuzen index zich meer als epidemische ziekten.

De invloed van het milieu op het endemisch geworden karakter der plagen doet tallooze vragen rijzen: houdt dit verband met het karakter van het infectieuze agens; waarom sterft een epidemie niet uit; is het mogelijk haar „aus zu rotten", zooals v. Behring in 1913 vermoedde, dat zulks het geval zou zijn met diphtherie na toepassing van zijn actieve immuniseering met toxine-antitoxine mengsel? Vertoont voorts een endemie ook bepaalde regelmatigheden, zijn er klimaat- en rasinvloeden mede in het spel? Hoe verhouden zich de verschillende leeftijds- en sociale groepen ten opzichte van haar, enz.?

Naast de epidemiologie is de endemiologie verrezen; haar problemen in een aldus „durchseuchte" bevolking zullen ongetwijfeld eveneens onze belangstelling verdienen.

---

Reeds zeer lang weet men, dat de immuniteit na mazelen (ook pokken) als regel tot stand komt door het doorstaan der ziekte; hier is „stille Feiung" uitzondering. Bij de facultatief pathogene ziekten echter, bijv. roodvonk, is dit juist een uitzondering: daar zijn de „infections inapparentes" regel, de „ober-schwellige Reaktion" daarentegen uitzondering. Zoo leerde men de uitzondering van de eene infectieziekte waardeeren als den regel voor de andere en omgekeerd. Daarom is het noodzakelijk

een algemeen en- (epi-) demiologisch overzicht der plagen vooraf te laten gaan, ten einde de speciale mazelen epi- en endemiologie juist te kunnen begrijpen. In het bijzonder komt dan de „unterschwellige Reaktion” bij mazelen beter tot haar recht, zeer in het bijzonder die reactie, die we met een prophylactisch doel opwekken. De immuniteit, ontstaan na een door klinische verschijnselen waarneembare ziekte, vindt men begrijpelijk. Het dierexperiment licht dit nader toe. Bij de onvatbaarheid zonder doorgemaakte ziekte ligt het voor de hand deze a priori niet door infectie te willen verklaren.

Het onvatbaar zijn voor een bepaalde infectieziekte kan allereerst het gevolg zijn van het ontbreken van affiniteit van het organisme tot het micro-organisme of hare toxinen. Reeds lang kent men de ongevoeligheid van proefdieren voor bepaalde bacteriën en toxinen, waarvoor de mensch of andere dieren zeer vatbaar zijn. Aldus zou men een gedurende het geheele leven aanwezige onvatbaarheid kunnen verklaren, die bij uitzondering voorkomt voor ziekten, die vrijwel allen krijgen. Ze kan in zeer zeldzame gevallen aanwezig zijn, doch onmogelijk als een gangbare verklaring aangewend worden voor het feit dat slechts een gering aantal menschen roodvonk als acute ziekte vertoonen (zie pag. 13).

Een passieve (diaplacentair overgedragen) immuniteit der pasgeborenen gedurende de eerste levensmaanden is aanwezig voor mazelen, diphtherie, roodvonk en poliomyelitis. (Bij pertussis schijnt zulks meestal niet voor te komen.) Als zeer hooge uitzondering blijft deze soms gedurende het geheele leven bestaan.

Reeds vanaf 1875 heeft men onvatbaarheid voor infectieziekten in het algemeen in verband gebracht met constitutionele en endogene eigenschappen. Men schreef aan het jonge slijmvlies als de porte d'entrée, ingevolge rijke vasculariteit en aanwezigheid van vele lymfhevaten, een praedisponerend moment toe voor de nesteling van infectiekiemen. Nog vrij recent (1925) is deze meening verdedigd door Meyer en Burgard ten opzichte van roodvonk. Weliswaar wordt hier bovendien eenige invloed van de overgevoeligheidsreactie van het jonge zenuwstelsel aan toegevoegd, in principe staat echter nog het jonge slijmvlies op den voorgrond: „mit zunehmendem Alter dichten sich die Schleimhäute.”

Het optreden dezer acute infectieziekten *in den regel* op kinderlijken leeftijd, gepaard met de vondst van het diphtherie-

antitoxine in het bloedserum van volwassenen, zonder voorafgaande diphtherie, is voor velen (v. Gröer en Kassowitz, Hirszfeld e.a.) aanleiding geweest de onvatbaarheid der volwassenen te zien als gevolg van het rijp geworden zijn van normale bestanddeelen van het bloedserum. De antistoffen zouden in het jonge individu als kiem aanwezig zijn; het rijpen voltrekt zich in de jeugd (sero-genese van Hirszfeld), zoodat kans bestaat op een kinderziekte voor dit proces zich voltrokken heeft.

De theorie van het biologisch rijpen der normale antistoffen kan hier niet uitvoerig besproken worden; nochtans meen ik, ter wille van het overzicht, enkele argumenten met weerleggingen te moeten vermelden:

I. Het optreden van roodvonk en diphtherie bij het kind. Daartegenover bedenke men, dat in de middeleeuwen de kinderziekten plagen der volwassenen waren. In geïsoleerde streken, waar de bevolking als „maagdelijk terrein” beschouwd kan worden (Faröer eilanden) worden gedurende een epidemie de volwassenen niet gespaard.

II. Het erfelijk voorkomen der vatbaarheid voor roodvonk en diphtherie. De later bekend geworden invloeden der buitenwereld (zie later, pag. 11) zijn echter zoo overtuigend, dat dit standpunt bezwaarlijk meer gehandhaafd kan worden. Wel schijnt de mate van antitoxine-productie aan erfelijke factoren gebonden te zijn, hetgeen uit het dierexperiment reeds lang gebleken is.

III. Door het vinden van specifieke antistoffen bij een bevolking *zonder* specifieke verwekkers in de omgeving zou het bewijs geleverd zijn. Dit scheen zoo te zijn toen Bay-Smith (1929) bij de Eskimo's in Groenland bij 200 inwoners geen diphtherie-achtige bacillen in de keel en negatieve reacties van Schick vond. Hoogstwaarschijnlijk was daar diphtherie nog niet voorgekomen. Hem bleek voorts, dat de leeftijdsverdeeling der positief- of negatief-reageerenden anders was dan bij een bevolking uit den cultuurstaat. Volgens de rijpingstheorie zou men een ongeveer gelijke verdeeling moeten verwachten; dit te verklaren door nu voor de Eskimo's een vertraagd rijp worden aan te nemen, wordt zeer gewrongen. Heinbecker en Jones kwamen in 1928 tot overeenkomstige resultaten; bij oudere Eskimo's vonden ze geen negatieve Schick-reacties, hetgeen in strijd is met de bevindingen in cultuurstaten. Voorts bleek hun, dat een negatieve test berust op „the presence of

circulation antitoxin". Zij besluiten t. o. v. de onvatbaarheid „as being due to a natural hereditary immunity dependent upon some none specific antitoxic mechanism." In 1932 vinden Wells en Heinbecker echter stammen, die morfologisch en cultureel zich als diphtherie-achtige bacillen verhouden, hetgeen niet verwonderlijk behoeft te zijn, daar in 1921 een diphtherie-epidemie in Groenland heeft geheerscht. Trouwens de getallen van Bay-Smith (ongeveer 200) waren te klein, zooals de schrijver zelf aangeeft, om een dergelijk verstrekkende conclusie te trekken. Geheel afgezien hiervan is het m.i. aan grooten twijfel onderhevig of het trekken van een conclusie ten aanzien van een of andere theorie, welke ook, wel geoorloofd is uit de bevindingen bij deze „niet gewone" menschen. De bekende poolvorscher Dr. Knud Rasmussen deelt o.a. mede: men ziet zelden geïnfecteerde wonden; nephritis komt schijnbaar niet voor, gastro-enteritis en appendicitis evenmin!

*Steeds worden de specifieke verwekkers naast de specifieke antistoffen gevonden.*

IV. Het voorkomen van z.g. normale antilichamen in het serum. In normaal menselijk serum komen o.a. verschillende antilichamen voor, zooals agglutininen, haemolisinen (bloedgroepen), enz., zonder ooit met het desbetreffend antigeen in wisselwerking te zijn geweest. Deze z.g. iso-antistoffen erft de neonatus van de moeder, ze verdwijnen na eenige weken of maanden, afhankelijk van het soort antistof en de diersoort. Aan het eind van het eerste levensjaar beginnen ze wederom spontaan op te treden, voor elk individu constitutioneel aan een bepaalden leeftijd vastgelegd (serologische Reifung van L. Hirszfeld). Na het bereiken van een bepaalde titer verminderen ze weer op ouderen leeftijd (serologischer Involution).

Halber en zijne medewerkers vonden bij sommige paarden „normale" diphtherie-antistoffen. Werden deze paarden met het specifieke antigeen ingespoten, dan traden zeer veel antistoffen in hun serum op, althans meer dan bij dieren, die deze „normale" antistof niet bezitten. Hieruit besluiten ze tot een „specifieke Ansprechbarkeit des Organismus."

Naast de eerst genoemde normale antistoffen van het menselijk serum vindt men ook o.a. een „normaal" aanwezig schapen-bloedhaemolysine. Hirszfeld voert dit aan als argument om te veronderstellen, dat de diphtherie-antistoffen der volwassenen op dezelfde manier hun oorsprong hebben: ze zijn

tot rijpheid gekomen. Voor hem is de aanwezigheid van een „normaal” antilichaam een teeken, dat bij eventueele specifieke antigeenprikkeling (dus een infectie met diphtheriebacillen) veel specifieke antistoffen geproduceerd zullen worden. Kinderen met nog onrijpe antistoffen (positieve Schick) zijn makkelijk te immuniseeren en omgekeerd. Ze merken bovendien nog op, dat ook niet homologe prikkels aanleiding kunnen geven tot belangrijke verhooging van de antistoffentiter.

In hun verdere interessante beschouwingen wordt de manier van rijpen (langzaam of snel) in correlatie gebracht met erfelijke factoren, terwijl voorts een positieve Schicktest gekoppeld zou zijn aan een bepaalde bloedgroep. Het klein aantal negatief reageerende kinderen in den arbeidersstand (zie pag. 12) wordt door hen verklaard door een selectie van zeer resistente personen in dien stand. Het een, noch het ander lijkt mij geloofwaardig. De verklaring hiervan door de straks te bespreken theorie is veel aannemelijker.

Hun later gewijzigd standpunt werd in 1931, ditmaal in een Fransch tijdschrift, gepubliceerd. Hier aanvaardden ze het ontstaan der specifieke antistoffen zoowel door de „infections apparentes”, als door de „infections inapparentes”. Daarnaast worden de „normale” (bijv. diphtherie) antistoffen ook nog gehandhaafd en beschouwd onderhevig te zijn aan de „sérogenèse”. Hun aanwezigheid wordt thans opgevat als de uitdrukking van een aangeboren vermogen antistoffen te mobiliseeren onder invloed van een specifieke infectie: „les anticorps normaux sont l'expression d'une réactivité spécifique et nous sommes d'accords avec Zoeller sur la conception, plutôt dynamique des phénomènes d'immunité”, hetgeen mij een aannemelijke voorstelling lijkt.

Ook zonder dit compromis wordt men getroffen door de scherpzinnigheid waarmede de Rudder de gelijkstelling van de aanwezigheid van schapenbloedhaemolysine met de vorming van specifieke antistoffen weerlegt en o.a. in verband brengt met het vermogen van diverse chemicaliën om eveneens haemolyseerend te werken. Deze schrijver besluit met: „Alles in allem wird man also den Schluss nicht für bindend betrachten können, dasz Diphtherie- und Scharlachantikörper im Laufe des Lebens bei der Mehrzahl der Menschen auftreten müssen, weil andere „Normal-antikörper” beim Menschen auftreten”.

Tegenover de zoo juist toegelichte theorie, staat de door

clinici op grond van epidemiologische gegevens gevormde verklaring der onvatbaarheid, zonder zichtbaar doorstane ziekte, de symptoomlooze immunisatie, de „immunisation spontanée occulte” (Lereboullet), „stille Feiung” (von Pfaundler), „stumme Infektion” (Reiter), welke op dit oogenblik den meesten aanhang heeft en vele epidemiologische feiten nader toelicht.

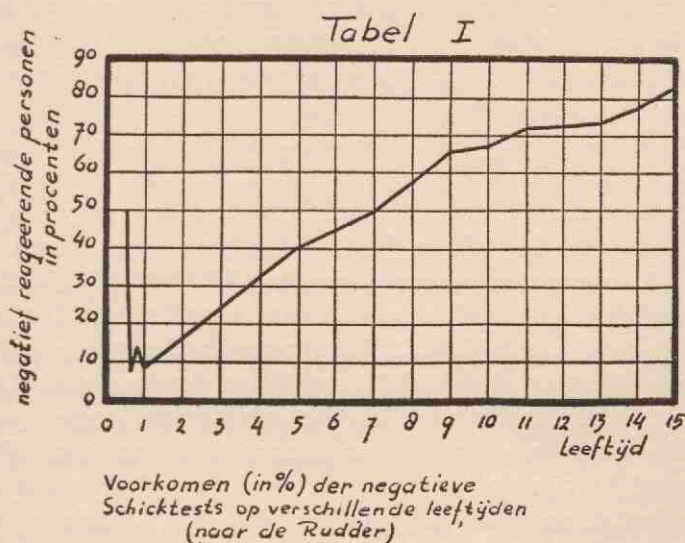
Volgens deze theorie ontstaat dus de specifieke immuniteit der volwassenen door het *onzichtbare contact met het specifieke antigeen*, zonder dat dit tot waarneembare ziekte aanleiding geeft. Jonge kinderen hebben uit hoofde van hun leeftijd in het algemeen nog weinig contact met bacillengehad, dus nog weinig antistoffen in hun bloed, zoodat ze bij infecties kans hebben met manifest ziek zijn („oberschwellig”) te reageren. Hier is dus het uitwendig milieu, met de voortdurende aanwezigheid van het specifieke antigeen, de beslissende factor. Ten aanzien der diphtherie is thans wel ieder clinicus er van overtuigd, dat deze bacil steeds overal vertegenwoordigd („ubiquitair”) is onder de leden van ons geciviliseerd milieu. Het bacteriologisch onderzoek heeft dit bevestigd: *b.v. in Berlijn vond men voor het jaar 1924 0,88—1,36% bacillendragers onder de bevolking*. Stellen we hiernaast de bevindingen van Friedemann, dat bijv. in 1926 39% der bevolking voorbijgaand bacillendrager is geweest, dan is het toch wel zeer aannemelijk de bacillen als de specifieke verwekkers der immuniteit te zien.

Het voorbijgaand bacillendrager zijn is als een herhaalde specifieke antigeen prikkel op te vatten, waardoor de antistoffentiter van het bloed wordt verhoogd. Reeds is het ten Bokkel Huinink, bij de bewerking van zijn proefschrift in 1919 opgevallen — hoewel niet in procenten opgegeven — dat telkenmale bacillendragers te midden van spelende kinderen op straat werden aangetroffen. Op pag. 29 wordt de invloed van het contact met diphtheriebacillen, weliswaar hypothetisch, in verband gebracht met het feit dat zulke kinderen reeds na een enkele TA-injectie een verhooging van antistoffen in het bloed vertoonden. Deze hypothese van den schrijver, voor welker juistheid de schrijver in 1919 nog geen verdere argumenten in de literatuur kon vinden, blijkt thans een feit te zijn.

De diphtherie is de infectieziekte, die gezien van uit het standpunt der „stille Feiung”, het meest treffend is. Het lijkt mij daarom goed nog enkele argumenten dezer theorie

juist aan de diphtherie te ontleenen. Dit te meer, omdat men bacteriologisch met den verwekker vertrouwd is, terwijl tevens de antistoffen, kwalitatief zoowel als quantitatief, door invloed van de Schick-tests aantoonbaar zijn.

Zingher, in New-York, ging bij zeer veel schoolkinderen (150.000) den uitslag van de Schickreactie na. (Tabel I). Kinderen op het einde van het eerste levensjaar bezitten nagenoeg



geen antistoffen meer. De Schicktest is dan in 91,1% der gevallen positief, hetgeen beduidt, dat het toxine van het proefvocht geen antitoxinen in het bloedserum aantreft, kenbaar aan de reactie van het organisme op de entplaats als roodheid. Met den voortschrijdenden leeftijd neemt het getal onvatbaren toe. In New-York komen 80—85% der diphtherie gevallen (ziekte- of sterfgevallen) voor bij kinderen beneden 5 jaar, hetgeen in overeenstemming is met de dan aanwezige vatbaarheid. Door talrijke onderzoekers in verschillende landen zijn deze vondsten bevestigd.

In dun bevolkte streken (platteland) vindt men in dezelfde leeftijdsklasse méér Schick-positief reageerenden dan in de steden. De gelijkvormige bevindingen bewijzen de onjuistheid der hypothese, dat de leeftijd als zoodanig de oorzaak der vatbaarheid is.

Zoo blijkt overduidelijk, dat de leeftijd zijn stempel op de onvatbaarheid uitsluitend drukt via het milieu. In hoogere welstandsklassen, vindt men, in dezelfde leeftijdsgroepen, een hoo-



ger percentage positief reageerenden. Door kleinheid der woning, de dichtbevolkte wijken, het bewaarschoolsysteem, met vooral in het buitenland de z.g. „crèches” bestaat er voor de kinderen uit de lagere welstandsklasse veel meer kans op contact met bacillendragers.

Een uitmuntende aanvoering van bewijsmateriaal vinden we bij Lereboullet en Joannon aan de bevindingen der 113 kinderen van het pavillon „Lannelongue”. Bij deze kinderen, (lijdende aan gewrichts- en been-t.b.c.) gedurende langen tijd verpleegd, sommigen wel tot 4 jaar toe, zou men door hun betrekkelijke isolatie van de buitenwereld een stijgende vatbaarheid verwachten. Het tegendeel werd echter waargenomen: hoe langer ze verpleegd waren des te meer werden er Schick-negatief. Drie diphtherie gevallen kwamen in die jaren voor, steeds echter bij die kinderen welke nog pas korten tijd opgenomen waren (langsten tijd 4 maanden). Schick-positieve kinderen werden na een jaar negatief en bleven dit verder ook, of zooals de schrijvers zeggen: „les petits enfants ont donc d'autant plus de chance d'être devenus réfractaires à la diphtérie, qu'ils sont hospitalisés depuis longtemps, on peut dire qu'ils acquièrent leur immunité à l'ancienneté”.

In tabel II zijn de jongens, een derde van het totale aantal, geplaatst naar de volgorde van den tijd, waarin ze werden opgenomen. Al deze kinderen zijn Schick-negatief; eerst de hieropvolgende jongen

Tabel II

Jongens uit pavillon „Lannelongue” gerangschikt naar duur v. verpleegtijd.  
Allen Schick negatief.

4	jaar	duur	v/h	verblijf	3 j.	1	mnd.	de hieropvolgende jongen reageerde positief. (9½ jaar oud en 8½ mnd. opgenomen). Hieruit leeren wij: de bacillendragers verdienen niet met het ernstige gezicht bekeken te worden van ongeveer 15 jaar geleden. Zij zijn het juist, die de kinderen immuniseeren, enkel door middel van de „oberschwellige” reactie,
4	”	”	”	”	2 j.	10	mnd.	
6	”	”	”	”	2 j.	3	mnd.	
6	”	”	”	”		21	mnd.	
5½	”	”	”	”		17	mnd.	
4	”	”	”	”		17	mnd.	
?	”	”	”	”		13	mnd.	
12	”	”	”	”		13	mnd.	
5½	”	”	”	”		13	mnd.	
13	”	”	”	”		12	mnd.	
6½	”	”	”	”		10	mnd.	
9	”	”	”	”		8½	mnd.	

(Naar Lereboullet en Joannon)

het meerendeel echter „unterschwellig”. Bij een zuigeling geeft een z.g. roode keel of een goedaardige angina — met een gemaakt keeluitstrijkje, waarin de bacil gevonden werd — ons een vingerwijzing hoe een dergelijk kind „natuurlijk” wordt geïmmuniiseerd. Vele schrijvers wijzen er op hoe veelvuldig een diphtherie

bij een zuigeling als een „forme fruste” verloopt; let men hierop dan kan dat ook in de algemeene praktijk waargenomen worden.

In Berlijn waren volgens Friedemann in 1926 *de bacillendragers voor 97,6% aansprakelijk voor het totale aantal diphtheriegevallen*. Het is dus problematisch wat isolatie en ontsmetting uit een oogpunt van ziektebestrijding bij de diphtherie beteekenen. De practici wisten dit al lang. Zelden zag men veel zieken in een groot gezin. Een sporadische opeenhooping van gevallen binnen beperkten kring is voor een geheel andere verklaring vatbaar.

De ziekte is niet zoo besmettelijk als wel gemeend wordt, omdat velen reeds een bepaalden immuniteitstoestand bereikt hebben. Wel gaat men m.i. te ver, wanneer men opzettelijk personen aan besmetting blootstelt door iemand, die duidelijk aan klinische diphtherie lijdt.

De studies over de poliomyelitis-epidemieën in Zweden in 1915 en 1911—1913 vormen voor v. Pfaundler een krachtige argumentatie voor de latente immuniseeringen. De tweede epidemie bleef in hoofdzaak beperkt tot het door die van 1905 gespaarde gebied. De verklaring hiervoor kan alleen gevonden worden door de aanwezigheid van een virus, dat naast het verwekken van enkele zieken, de bevolking immuniseert. Dit virus leeft, ook buiten een epidemie, misschien in verzwakten vorm, in de bevolking en maakt haar immuun. Bij een epidemie zal in hoofdzaak de jongere generatie worden aangetast.

Dit ziek worden der jongere generatie noemt de Rudder immuniseering door „Milieu-bedingte Präzession”. De steden met dichte bevolking en intensief verkeer bieden een gunstiger gelegenheid tot latente immuniseering dan het platteland. Dit wordt als het ware bewezen door de hogere sterfte op het platteland (van 1,5 tot  $8 \times$  toe) der verschillende leeftijdsgroepen. Hier vindt men  $2 \times$  zooveel familiäre opeenhoopingen van ziektegevallen. Komt in zulk een weinig geïmmuniseerd gebied een epidemie, dan treft men hier geen verschil tusschen rijk of arm, evenmin tusschen de bewoners der afgelegen boerderijen en die der dorpskom. Door dierproeven is de aanwezigheid van specifieke antistoffen bij personen, die nooit klinische poliomyelitis hebben gehad, aangetoond. Zoo wij voor deze ziekte eenzelfde huidreactie bezaten als voor de diphtherie en roodvonk, zou de latente immuniseering makkelijk aantoonbaar zijn; ware het virus makkelijk cultiveerbaar, dan zou-

den vele abortieve gevallen, waarvan we het bestaan thans slechts kunnen vermoeden, duidelijk worden.

Voor Frankrijk is het latent geïmmuniseerd zijn der bevolking voor poliomyelitis nader waarschijnlijk gemaakt door Levaditi.

Zeer in het oog springend was de hooge letaliteit bij de bewoners (2300) van het eiland Naura bij den aequator in 1910: bij deze poliomyelitis-epidemie bedroeg de morbiditeit 38%, de letaliteit 8%. Voor de daar aanwezige *Europeanen* waren deze cijfers resp. 2,5 en 0,8%. De genus epidemicus kan ter verklaring niet aangevoerd worden.

Op experimenteel gebied bewees Reiter het ontstaan van immuniteit bij muizen na latente infecties met recurrens-spirochaeten. Vermoedelijk spelen latente infecties bij andere infectieziekten eveneens een groote rol. Reeds Nicolle wees hierop bij zijne studies over typhus exanthematicus. Voorts hebben de waarnemingen in Zuid-Duitschland geleerd, dat latente infecties bij febris typhoïdea epidemiologisch toegegeven moeten worden. Bij de werken van het Panamakanaal hebben de veelvuldige pneumonieën der zwarte arbeiders, die zóó uit hun isolement in groote barakken met anderen werden ondergebracht, dit aangetoond. Werden die arbeiders eerst gedurende 2 of 3 maanden in kleine barakken apart gelegd, dan werden de pneumonieën voorkomen. Ook gedurende den grooten wereldoorlog zag men in de overvolle Engelsche legerplaatsen 20—30% meningococcendragers, *zonder* zieken. Kwamen er nieuwe recruten bij, dan werd na een bepaalden tijd bij sommigen *dezer* meningitis vastgesteld. Bij t.b.c. zijn de latente infecties wel te beschouwen als de eenige manier, waarop bij den mensch immuniteit tot stand kan komen.

Ramon en zijn medewerkers vonden bij verschillende herkauwende diersoorten in Europa, Azië en Afrika tetanusantitoxine in het bloedserum. Merkwaardigerwijze bleek de hoeveelheid min of meer afhankelijk te zijn van den leeftijd, doch *vooral* van de plaats waar de dieren graasden. Op plaatsen, waar de weiden bekend stonden als sporenrijk, vonden ze een relatief hooger antitoxinegehalte van het serum. Van invloed was nog het verblijf in den stal of in de weide. Daarentegen vonden ze bij den mensch, het paard, het varken, enz. geen antitoxine in het serum. Uit een omvangrijke enquête, gericht tot vele ervaren veeartsen, naar het voorkomen van tetanus onder de verschillende diersoorten, bleek, dat tetanus bij vol-

wassen herkauwers buitengewoon zelden voorkomt, terwijl het paard (ook de mensch) wel vatbaar zijn. Hieruit besluiten ze terecht: „Parmi les faits exposés, nous trouvons donc ceux qui concernent diverses espèces de ruminants, un nouvel exemple et des plus frappants du phénomène de l'immunisation naturelle occulte” (gepubliceerd in 1935).

Ten aanzien van verschillende infectieziekten van het jonge individu is men door de vermelde feiten wel gedwongen het eenigszins dogmatische bacteriologische standpunt, als zou de infectiekiem bijna alleen de ziekte veroorzaken, te verlaten. F. v. Szontagh e.a. gaan veel verder en nemen een uiterst tegengesteld standpunt in. Zij beschouwen deze infectieziekten als de uiting eener diathese, waarbij de verwekkers slechts een secundaire rol spelen. Het virus zou een normale saprofiet van het menselijk slijmvlies zijn. Het autochtoon ontstaan dezer ziekten zou volgens hen mogelijk zijn.

Sommige schrijvers plaatsen de symbiose van den diphtheriebacil met den mensch sterk op den voorgrond en kennen het contact met zieken slechts een ondergeschikte rol toe. Het uitbreken van een plaag wordt op een verminderde natuurlijke weerkracht door uitwendige en constitutioneele omstandigheden teruggebracht (Ubiquitätstheorie). Bij de contacttheorie hebben deze laatste factoren weliswaar invloed, echter overweegt de invloed van het binnenkrijgen der bacteriën.

Volgens de oude stelling van R. Koch (schakels der infectieketting) moet het begin der infectie steeds op een zieke teruggebracht kunnen worden. Nemen we t.o.v. de latente infecties ook de bacillendragers in beschouwing, dan wordt wel de gezonde mensch ingeschakeld, doch dan kan deze stelling alsnog gehandhaafd blijven.

De latente infecties, „das was im Dunklen sich abspielt”, spelen dus een groote rol in de immuniteit van een bepaalde bevolkingsgroep. Voorheen had men bij epidemiologische beschouwingen t.o.v. een of andere plaag alleen rekening te houden met degenen, die door het doorstaan der ziekte immuun zijn geworden (*manifeste immuniteit*). Hierbij wordt geen rekening gehouden met de van „nature” onvatbaren; dit aantal is zoo gering, dat het geen rol kan spelen. Thans staat de *latente immuniteit* mede in oorzakelijk verband; voor bepaalde plagen is ze zelfs de hoofdfactor. Stellen we eens voor,

dat op een gegeven oogenblik in een bepaalde streek de meerdere aangegeven endemische ziektegevallen de voorbode zijn van een uitbrekende epidemie. Het aantal personen, dat ziek wordt, zal in hoofdzaak afhangen van de grootte der latente immuniteit en van de grootte der manifeste immuniteit, afgezien van de andere eigenschappen van het infectieuze agens. Zonder nu in theoretische overpeinzingen omtrent de beteekenis der latente infecties voor de epidemiologie te vervallen, is het m.i. gerechtvaardigd in het verband met dit onderwerp enkele hoofdbegrippen eenigszins te omschrijven.

Door de ziektecijfers alleen wordt, zooals reeds werd opgemerkt, de immuniteitstoestand van een bevolking niet volkomen weer gegeven. Het aantal zieken, vermeerderd met de latent geïmmuniseerden, geeft dit weer. Voor diphtherie en roodvonk kan men het aantal der laatsten o.a. bepalen door de huidreacties van Schick en Dick. Gedurende een endemischen rusttoestand bestaat er een bepaalde verhouding tusschen de klinisch en latent geïmmuniseerden. Dit quotient is, naast de dispositie tot de ziekte, vooral afhankelijk van de pathogeniteit van den verwekker, in mindere mate van de vermenigvuldiging.

In den cultuurstaat kennen we mazelen en pertussis (de ziekten met practisch een absolute pathogene affiniteit) als epidemie — d.w.z. zoodanig, dat elke schakel der infectieketting vervolgbaar is en dat bij het ophouden der epidemie de ketting afbreekt — alleen nog op het platteland en in de kleine steden. De hooge contagieuze index (95 % en 70 %), met de eigenschap van het virus buiten het menschelijk lichaam niet te kunnen leven, doch zich slechts korten tijd in het lichaam in stand te kunnen houden, waarborgen dit. Het schoolbezoek is hierbij van grooten invloed.

Endemisch — d.w.z. de schakel van den ketting breekt nooit af — zijn deze beide ziekten in onze groote bevolkingscentra, omdat het voortbestaan van het virus, naast de andere zoo juist genoemde eigenschappen, door het geboorte-overschot wordt mogelijk gemaakt, dank zij een *zeer sterke kiemstrooiing*. Op beperkte plaatsen dier centra (scholen en kinderbewaarplassen) zien we ze nog als epidemie op endemischen bodem. Zoo ontstaan de epidemische „Verdichtungswellen” der groote centra; het geboorte-overschot wordt niet gelijkmatig door de endemische ziekte geïmmuniseerd. Er ontstaat een zeker restant vatbaren. De tijd van uitbreken hangt af van de contactmoge-

lijkheden (verkeer) en de intensiteit van het strooien der kiemen. Elke ziekte vertoont dergelijke golven in een bepaalden vorm.

De plagen met verwekkers van meer beperkt pathogenen aard (diphtherie, roodvonk, poliomyelitis) zijn echter voor practisch alle streken in ons land met slechts zeer enkele uitzonderingen, dus zoo wel voor het platteland als voor de steden, steeds endemisch. De ketting breekt nooit af, omdat er allereerst door het geboorte-overschot vatbaren zijn, doch bovenal, omdat het virus aanwezig is bij gezonde kiemdragers, waarvan er zeer velen zijn. Het virus leeft in symbiose met de bevolking, het is „ubiquitair”; dit is bewezen voor diphtherie en poliomyelitis, het is zeer waarschijnlijk voor scarlatina. Het schoolbezoek speelt hierbij zoo goed als geen rol.

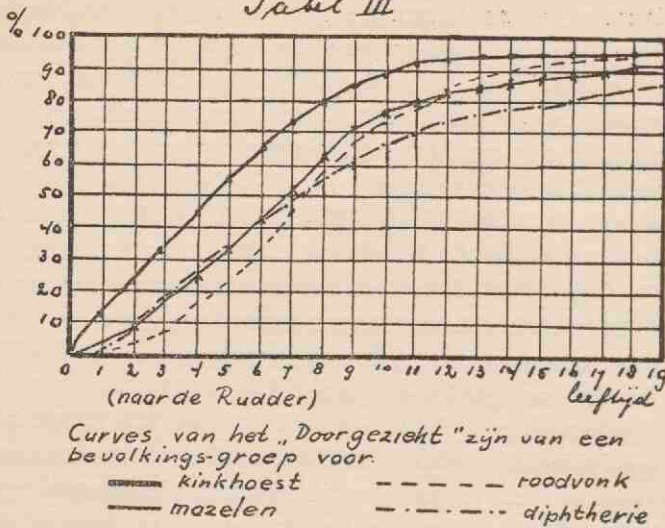
De „kinderziekten”, d.w.z. de ziekten van het jonge individu in het geciviliseerde milieu, moeten we dus beschouwen als het gevolg van een op jongen leeftijd optredende immuniteit voor endemische ziekten. Hoe dichter de bevolking, hoe intensiever het verkeer, des te meer wordt de ziekte naar den zuigelingenleeftijd verschoven. De Rudder noemt dit „Durchseuchungspräzession”.

Reeds hebben we de latente immuniteit ontmoet als een gevolg van het endemisch heerschen van diverse plagen. Dichtheid der bevolking, aard van het sociale milieu hebben hierop hun invloed („Milieupräzession”). Het ontbreken van epidemieën kan in bepaalde gevallen oorzaak zijn voor verlangzaming der latente immuniseering. Treedt daarna een epidemie op dan zullen meer zieken in oudere leeftijdsgroepen worden aangetroffen. De intensiteit van het rondstrooien der kiemen zal naast de frequente contact-mogelijkheden de latente immuniseering bevorderen.

Worden de leeftijden, waarop voor de „kinderziekten” een bepaalde graad van immuniteit verkregen is (in % uitgedrukt) met elkander vergeleken, dan springt het gelijktijdig optreden in het oog (Tabel III, pag. 18). De eenigszins afwijkende curve van pertussis (deze immuniteit wordt het vroegst verkregen) wordt in verband gebracht met de *buitengewoon* groote strooi-intensiteit van den verwekker. Een samenvattend overzicht der eigenschappen van de beschavingsplagen is in Tabel IV weergegeven.

Bij het overzien der epidemieën over tientallen jaren zijn er voor sommige redenen aan te nemen, dat verandering in virulentie voorkomt (Pathomorphosen).

Tabel III



Erfelijke factoren kunnen hun invloed doen gelden, terwijl klimatogene schijnbaar in het spel zijn, ze ontgaan echter veelal een bevredigende verklaring.

Tabel IV

	Pokken	Mazelen	Kinkhoest	Roodvonk	Diphtherie	Kinder-verlamming
Van 100 mensen, aan besmetting blootgesteld, worden er ziek:	95	95	70	40	20—10	1
Als klinisch waarneembare ziekte	regelmatig of bijna regelmatig			in minderheid		
Als gemittigeerd ziektebeeld op 100 zieken	1—2		± 20	± 50	?	± 800—900
Zonder klinisch waarneembare ziekte	ontbreekt		komt voor	veelvuldig		bijna als regel
Overbrenging: door derden (of voorwerpen)	komt voor	speelt geen rol		komt voor		
gedurende de ziekte en het prodomaalstadium	bijna uitsluitend			is mogelijk		
door kiemdragers	komt niet voor			speelt de hoofdrol		
in de school	zeer frequent			onbeteekenend		

Samenvattend overzicht der voornaamste bijzonderheden van beschavingsplagen (naar de Rudder).

## TWEEDE HOOFDSTUK

### OVER STERFTE AAN MAZELEN, PERTUSSIS, ROODVONK en DIPHTHERIE

#### A. Gegevens uit het buitenland

Algemeen waren mazelen in het midden der 19de eeuw zeer gevreesd; in de tweede helft dier eeuw zouden roodvonk en diphtherie het grootste aandeel in de sterfte gekregen hebben. Eerst na 1861, toen in de meeste landen van Europa de gegevens der statistiek beschikbaar werden, kon deze meening in cijfers worden weergegeven.

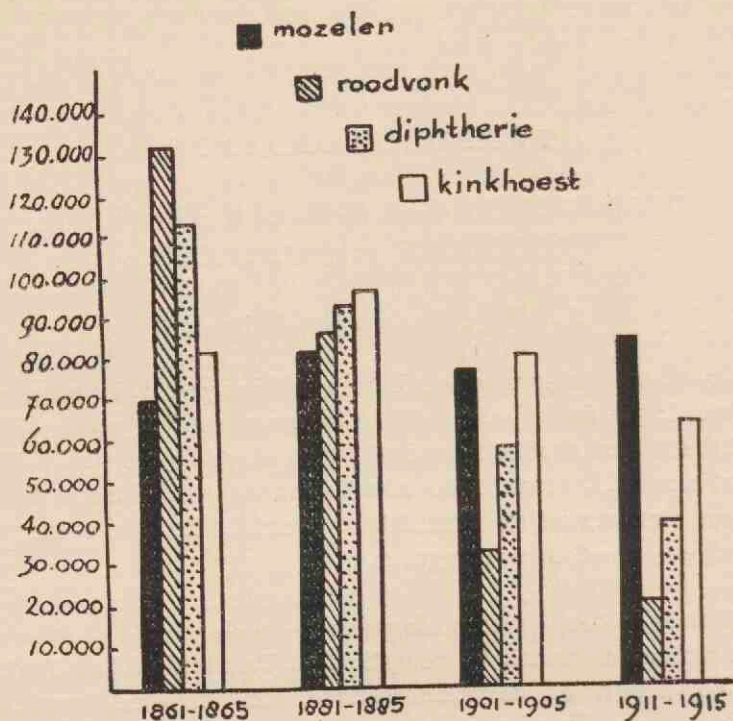
Omstreeks den wereldoorlog wordt op de groote sterfte aan deze ziekten de aandacht gevestigd. In Frankrijk wijzen Debré en Joannon op de kindersterfte aan mazelen, pertussis, roodvonk en diphtherie. Von Pfaundler doet zulks in Duitschland. In Amerika vraagt Herrman ernstige aandacht voor de hooge mazelensterfte, terwijl door Zingher in 1924 voor deze sterfte 6—7% wordt opgegeven: „that measles is a very serious disease and not to be regarded with indifference as has been appreciated by physicians and health officers for many years”. In Frankrijk beschouwt Comby van deze ziekten mazelen als „la maladie la plus meurtrière et la plus répandue en Amérique comme en Europe”.

Nu genieten medisch-statistische cijfers geen groote betrouwbaarheid. De mortaliteitscijfers van de mazelen gaan echter wel het minst aan dit euvel mank. De diagnose is doorgaans gemakkelijk te stellen, ze wordt in alle landen op grond van dezelfde symptomen gesteld. Waarnemingen in cijfers uitgedrukt zijn onmisbaar: „Den wahren Weg zum Ziele weisen auch ein paar Zahlen” (von Pfaundler).

Algemeen wordt erkend dat de gegevens der mazelensterfte als een minimum moeten worden beschouwd. Menig keer be-



landt een mazelensterftegeval in de rubriek: bronchopneumonie (pag. 24).



(Naar Debré en Joannon.)

Fig. 1. Werkelijke sterfte in 10 landen van Europa aan mazelen, roodvonk, diphtherie en kinkhoest.

Debré en Joannon hebben de statistische gegevens voor Europa graphisch weergegeven (fig. 1). In het begin der 20ste eeuw is de werkelijke sterfte van mazelen toegenomen, ze is de grootste der acute infectieziekten bij kinderen. Voor andere werelddeelen verkregen ze overeenkomstige cijfers. Zij berekenden, dat in Europa tusschen 1900 en 1910 de mazelen een miljoen slachtoffers eischten. In de jaren 1906—1913 stierven in Frankrijk 31.125 kinderen aan mazelen, 36.812 aan diphtherie en roodvonk tezamen, zoodat zij mazelen beschouwen als „un péril grave”.

In het bezit dezer wetenschap is het onbegrijpelijk hoe Strümpell in zijn bekend leerboek (1917) mazelen qualificeert als een goedaardige, ook door de ouders weinig gevreesde

ziekte en zegt: „dasz die Masern als ein fast unvermeidliches, aber leicht zu ertragendes Uebel gelten“. Uit het onderstaand overzicht der sterfte, ontleend aan Prinzing, is eenige grond voor het optimisme van Strümpell niet te bespeuren.

Mazelensterfte per miljoen inwoners.

	PRUISEN	BEIEREN
1881—'90	400	393
1891—'00	262	303
1901—'10	220	252
1911—'15	152	180

Voor geheel Europa is dit cijfer voor de jaren 1901 tot '10 weinig minder dan 260. Ook in de jaren '11—'15 vertoonen de getallen voor Deutschland weinig verschil met die van andere staten.

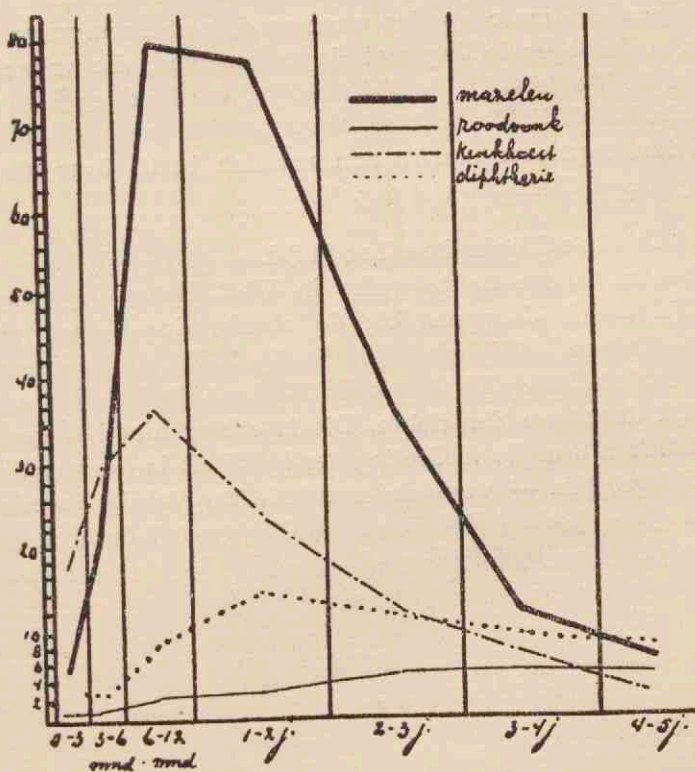


Fig. 2. (naar Debré en Joannon). Jaarlijksche sterfte te Parijs per 10.000 kinderen van 1904—1913, naar de leeftijden.

In de rij van 16 Europeesche staten, gerangschikt naar het laagste sterftcijfer voor mazelen, staat Nederland *niet* aan de spits, doch als no. 9, met het cijfer 228 per miljoen inwoners. Het laagste sterftcijfer heeft Noorwegen, 55 per milj., het hoogste heeft Hongarije, n.l. 443 per milj. (Dit heeft betrekking op de jaren 1906—'10). Het sterftcijfer voor Nederland is bijna  $3 \times$  grooter dan dat van Frankrijk. Dit alles gaf Debré aanleiding tot een statistisch onderzoek in Frankrijk; een onderzoek voor Nederland met z'n  $3 \times$  grootere sterfte is dus wel gerechtvaardigd.

De mazelensterfte is in 6 staten overwegend, in 5 staten de sterfte aan pertussis, terwijl diphtherie en roodvonk elk in 2 staten de meeste slachtoffers eischen.

## B. Factoren, waarvan de sterfte afhankelijk is

Bij mazelen treden de eigenschappen van den geïnfecteerde in bijzondere mate op den voorgrond, met betrekking tot de sterfte, in tegenstelling met de vatbaarheid, die vrijwel algemeen is. De leeftijd, de lichamelijke toestand en het milieu, waarin het individu verkeert, bepalen den weerstand dien het individu tegenover sterfte aan mazelen bezit. Over virulentie en genus epidemicus zie pag. 70.

### I. Invloed van den leeftijd.

Mazelen is een ziekte welke in West Europa op jeugdigen leeftijd wordt doorgemaakt; de sterfte drukt haar stempel op de jongere leeftijdsgroepen, zie fig. 2. De sterfte dezer groepen zou uitsluitend het gevolg kunnen zijn van het op dien leeftijd doorstaan der ziekte. Dit is echter niet het geval. De statistieken over de verdeling der letaliteit in de verschillende leeftijdsgroepen — waarvan er enkele zorgvuldig bewerkte bekend zijn — toonen, dat de sterfte het grootst is bij de jongste kinderen. De Rudder geeft aan:

Schrijver	Aantal sterfgevallen op 100 zieken in de diverse leeftijdsgroepen								
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	6-10	11-15	16-20	21 en ouder
v. Pfaundler	23	4,5			0,5		0,3		
Klotz	32	13	4	1,5	0,8	0,14			
Wolfring	13,5	11,1	3,2		1,1		0,0	0,0	4,2
Lotz	16,3	13,6	2,0		0,3		0,5	0,0	0,7
Edwald	45	25			1,5		0,0		0,1
Prinzing	20,4	15,4	6,2	3,1	1,8	0,5	1,4		

## II. Invloed van de lichamelijke gesteldheid.

De oorzaak der groote mazelensterfte op jeugdigen leeftijd wordt behalve door uitwendige omstandigheden (III), ook vooral bepaald door de lichamelijke gesteldheid van het jonge individu.

Naast de bijzondere omstandigheden, waardoor de resistentie van een jong kind verminderd kan zijn (voedingsstoornis, andere infectieziekten enz.), is de neiging tot bronchopneumoniën een algemeene eigenschap van het jonge kind. Iedere infectie van de luchtwegen heeft bij het kleine kind neiging tot bronchopneumoniën te voeren en de weg naar den dood door mazelen voert als regel langs bronchopneumoniën. Het ligt dus voor de hand, dat, waar de tijd tusschen het sterven en het doormaken van het exantheem in den regel een vrij langen tijd is, vele gevallen in de statistiek staan als het gevolg van bronchopneumoniën, terwijl als eigenlijke reden mazelen had moeten worden opgegeven. Men moet dus, zooals reeds eerder is opgemerkt, in de sterftecijfers van de mazelen een minimum zien. Men ziet de morbiditeitscurven van diphtherie en scarlatina niet de overeenkomst vertoonen met de mortaliteitscurve van de bronchopneumonie, zooals de morbiditeitscurve der mazelen (zie fig. 3) dit doet.

Dit geldt a fortiori voor kinderen met rachitis. Het respi-

ratieorgaan van het rachitische kind is insufficient, het is gepraedisponeerd tot bronchopneumonie. Voor het rachitische

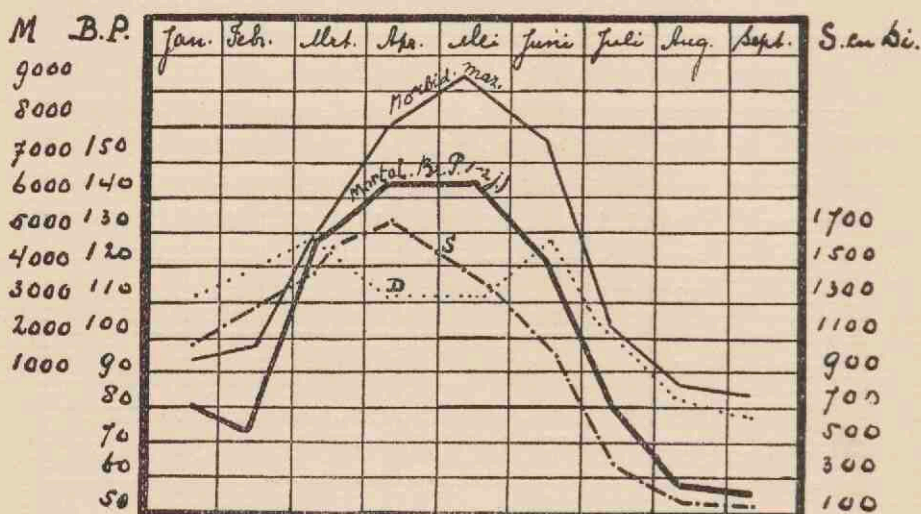


Fig. 3 (naar Herrman). Mortaliteitscurve der bronchopneumonie naast de morbiditeitscurven van mazelen, roodvonk en diphtherie van New-York City (1915).

kind is de kans aan een mazelenpneumonie te sterven 6 × grooter dan voor het niet-rachitische kind.

De verminderde mazelensterfte van het laatste decennium is ongetwijfeld voor een zeer belangrijk deel te danken aan de verbeterde rachitisprophylaxe.

De vraag in hoeverre de tuberculose door mazelen wordt beïnvloed wordt op pag. 43 nagegaan.

### III. Invloed van het milieu.

Verschuiving der ziekte naar jongeren leeftijd moet dus een zeer ongunstigen invloed op het mazelen-sterftecijfer hebben. Deze verschuiving van de ziekte naar jongeren leeftijd is het directe gevolg van het geciviliseerde milieu: hoe groter de steden des te hooger stijgt de mazelenmortaliteit. De grafieken der sterftecijfers van Frankrijk (met Parijs als het voorbeeld van een groot geciviliseerd centrum) toonen dit op duidelijke wijze (fig. 8, pag. 32), voor mazelen en in mindere mate voor pertussis, niet voor diphtherie en niet voor roodvonk.

Deze factor is zelfs in Parijs, dat al zoo lang een intensief verkeer heeft, nog waar te nemen. In „l'hôpital des Enfants-Malades" was voorheen minder dan een derde van het aantal opgenomen kinderen jonger dan 2 jaar. In 1925 was dit aantal meer dan de helft (A pert).

Uit de verdere onderzoekingen van Debré en Joannon bleek, dat niet de grootheid, doch de dichtheid der bevolking de directe oorzaak der groote sterfte is. Hoe meer de bevolking opgeenghoopt woont in slechte, weinig kamers bevattende woningen, waar nauwelijks of nooit het zonlicht binnendringt, des te grooter is de mazelensterfte: „le taudis est la cause principale de la surmortalité par la rougeole, que l'on observe dans les quartiers pauvres et les faubourgs des grandes villes". Hooge sterfte aan mazelen is dus evenredig met armoede: „Paris est en France le grand centre de la mort par rougeole".

Prinzing heeft voor Duitschland en Oostenrijk deze, van het sociale milieu afhankelijke, verschillen in de mazelensterfte aangetoond. Sajet en van Gelderen hebben dit voor Amsterdam nagegaan (in 1916): de sterfte in de laagste welstandsgroep bleek 20 × grooter dan in de hoogste.

### C. De bronchopneumonie als oorzaak der mazelensterfte

Een mazelenepidemie velt haar slachtoffers in de mindere welstandsklasse der bevolking, hoofdzakelijk door de bronchopneumonie als complicatie van de primaire mazelenbesmetting. De waarnemingen in de kinderziekenhuizen toonen dit.

#### Mazelen in het ziekenhuis.

Omstreeks het einde der 19e eeuw was de mazelensterfte in de ziekenhuizen ontstellend hoog, *hooger dan men elders waarnam*. Debré deelt epidemieën mede met 40% letaliteit! Een hooge letaliteit welke patientjes betreft, die in hopeloozen toestand opgenomen zijn, behoeft geen bijzondere verwondering te wekken. Indien daarentegen het uitbreken van mazelen onder reeds opgenomen kinderen een sterfte van 25% veroorzaakt, wordt het enorme gevaar van mazelen voor de kinderen in de ziekenhuizen-van-toen duidelijk. Vele Parijsche medici waren bevreesd, ja weigerden, hun patientjes in een ziekenhuis te doen opnemen. Eerst langzamerhand met de invoering van het boxensysteem in de kinderziekenhuizen, kwam men tot de overtuiging dat het *contagieuze karakter* der mazelenbronchopneumonie voor de hooge sterfte verantwoordelijk is.

Tabel V toont duidelijk den invloed van de isolatiemaatregelen.

Leeftijd in jaren.	Geen of bijna geen isolatiemaatregelen „Pavillons Jenner”			Relatieve of absolute isolatiemaatregelen „Pavs. Proust et Mourier”		
	Aantal	Overl.	Letal. %	Aantal	Overl.	Letal. %
0—2	72	34	47,22	52	13	25,00
0—3	133	45	33,83	102	21	20,58
3—5	83	5	6,02	64	0	0,00
5—15	135	4	2,96	135	3	2,22

Tabel V. Invloed der isolatie-maatregelen op de letaliteit in het „Hôpital Claude-Bernard” in Parijs 1922—'23 (uitgezonderd de natuurlijk gevoede mazelen-zieke zuigelingen). Naar Debré-Joannon en de Rudder.

Nog in het begin dezer eeuw is de sterfte angstwekkend. In de Universiteitsklinieken te München was het gemiddelde sterftecijfer voor mazelen in de kinderafdeling in de jaren '14—'15 15,1% (Degkwitz). Brügger bericht in 1922 te Hamburg 26,4% sterfte (234 zieken). Voor Engeland maakt Picken hiervan melding. Hoe meer het boxensysteem de isolatie vollediger doet zijn (onafhankelijke cellen, afzonderlijke ramen, deskundig personeel enz.) des te minder wordt de letaliteit. In groote ziekenhuizen gelukt het evenwel niet geheel het gevaarlijke karakter aan de mazelen te ontnemen: in 1934 meldt Lévine een letaliteit in een ziekenhuis te Moskou van 19% (dit cijfer heeft betrekking op een contrôle-groep van niet tegen mazelen gevaccineerde kinderen),

Bij oppervlakkige beschouwing zou men geneigd zijn het contagieuze van de mazelenbronchopneumonie uitsluitend aan den jongen leeftijd toe te schrijven. De gegevens der Fransche legers gedurende den wereldoorlog hebben echter aangetoond dat mazelen voor volwassenen eveneens een te vreezen ziekte is. De sterfte aan mazelen was daar op één na de grootste, ze volgt op de sterfte aan tuberculose en overtreft die van febris typhoïdea (von Pfandler).

Morbiditeit en mortaliteit van het Fransche leger gedurende de jaren '15—'18 (naar Debré).

MAZELN. ROODVONK. DIPHTHERIE.

Aantal zieken	76.081	35.010	26.065
Aantal overledenen	1.470	662	650
In procenten	1,93	1,88	2,49

Het feit dat mazelenepidemieën juist daar veel slachtoffers eischen waar menschen min of meer geïsoleerd van de buitenwereld en dicht op elkaar wonen, onderstreept het contagieuze karakter van de mazelenbronchopneumonie.

Volgens een mededeeling van de Rudder ging in 1911 een epidemie op een eilandje in den Indischen Oceaan gepaard met een letaliteit van 21% (500 sterfgevallen). Ontstellende cijfers kwamen in 1918 voor in een Oostenrijksch vluchtelingenkamp: van 2411 zieken stierven er 1163 of 48.23%!

#### D. Gegevens uit Nederland (1)

De grafieken der sterftcijfers van mazelen, pertussis, roodvonk, diphtherie en tuberculose van '11—'33 vertoonen een gemeenschappelijke daling (fig. 4), welke sterker is voor mazelen, pertussis en tuberculose, dan voor roodvonk en diphtherie. Het meest voor de hand liggend is deze te zien als het gevolg van één gemeenschappelijken factor, die vrij zeker gelegen is in de verbeterde uitwendige omstandigheden. Daar de daling al deze ziekten betreft, is een wijziging van den genus epidemicus als verklaring hiervoor moeilijk aan te nemen.

De in het algemeen toenemende sterfte aan allerlei infectieziekten tijdens de oorlogsjaren, wijzen op den invloed van de voeding op het verloop van en de sterfte aan deze ziekten.

De grafische voorstelling der sterfte in het Rijk in 4 verschillende tijdvakken (fig. 5, waarvan de gegevens van '81—'10 aan het werk van Debré zijn ontleend), toonen de groote

(1) Alle gegevens, ons land betreffende, zijn mij verstrekt door het Centraal Bureau voor de Statistiek te 's-Gravenhage.



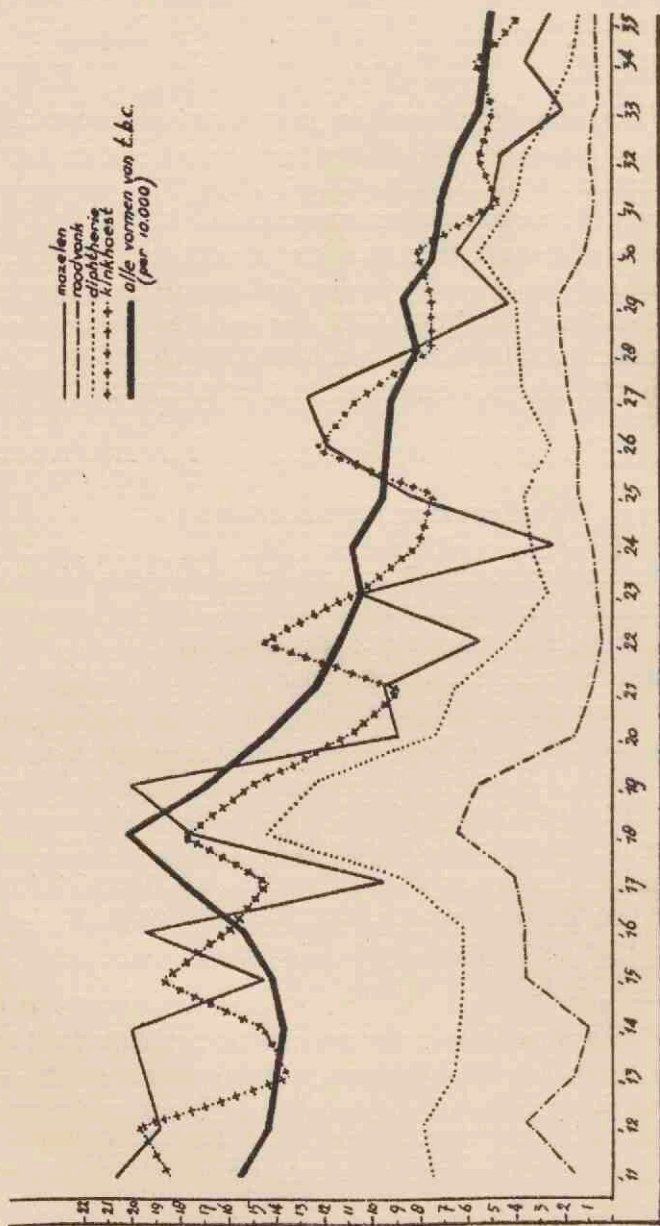


Fig. 4. Sterfte per 100.000 inwoners (der gemiddelde bevolking) in het Rijk gedurende de jaren 1911—1935 aan mazelen, roodvonk, diftherie, kinkhoest en alle vormen van tuberculose (deze per 10.000 inwoners).

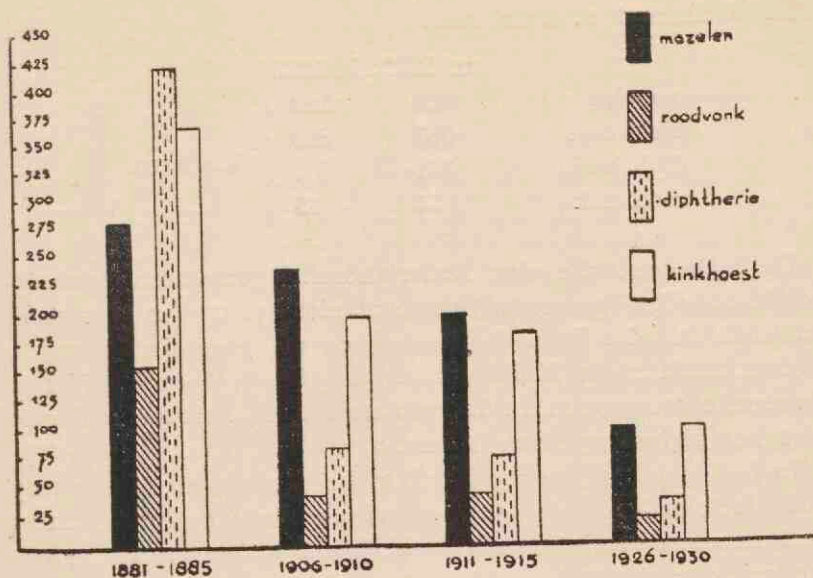


Fig. 5. Jaarlijksche sterfte per miljoen inwoners (der gemiddelde bevolking) voor Nederland aan mazelen, roodvonk, diphtherie en kinkhoest in 4 tijdvakken.

daling der sterfte aan diphtherie en roodvonk tusschen het eerste en de andere tijdperken. Ook in Nederland is de sterfte aan roodvonk en diphtherie in sterkere mate verminderd dan die der mazelen en pertussis. *De sterfte aan mazelen is de grootste, ze is grooter dan die van roodvonk en diphtherie tezamen.* Ze wordt bijna geëvenaard door de sterfte aan pertussis. De sterfte aan pertussis vertoont minder neiging tot dalen dan de mazelensterfte, hetgeen Debré en Joannon voor Frankrijk eveneens hebben opgemerkt.

Voor de jaren 1908—1913 deelt Prof. Gorter mede, dat er viermaal zooveel kinderen stierven aan mazelen en pertussis dan aan roodvonk en diphtherie.

In het tijdperk na den wereldoorlog, waarin de sociaal-hygiënische omstandigheden zich ten goede hebben gewijzigd, is de sterfte wederom belangrijk verminderd (fig. 5). Voor elke ziekte bedraagt de daling ongeveer 50%. Dus blijft het groote verschil tusschen mazelen-pertussis en roodvonk-diphtherie bestaan. Ook in 1931 en '35, wat gunstige mazelen-jaren waren, stierven er meer kinderen aan mazelen (of pertussis) dan aan roodvonk en diphtherie tezamen. In 1934 en 1935 is de pertussissterfte hooger dan de mazelensterfte.

In Nederland stierven aan:

	in 1931; in 1935		
mazelen	408	193	} kinderen.
kinkhoest	387	323	
diphtherie	312	109	
roodvonk	55	58	

De mazelensterfte der Nederlandsche gemeenten (gerangschikt naar het inwonertal) vertoont niet het op den voorgrond tredende feit der Fransche gemeenten n.l. groot in de groote steden, klein in de kleine gemeenten (fig. 6, 7 en 8). Wel is de sterfte het grootst in de grootste steden, daarentegen is ze *niet* het kleinst op het platteland.

In het laatste tijdperk (fig. 7) is de sterfte aan mazelen op het platteland (gemeenten met minder dan 20.000 inwoners) zelfs hooger dan die der steden. Blijkbaar heffen in onze groote steden de hygiënische maatregelen de nadeelen van het intensieve verkeer op.

De sterfte aan pertussis vertoont in het eerste tijdperk (fig. 6) hetzelfde beeld als de mazelensterfte. In de laatste periode (fig. 7) overtreft de sterfte aan pertussis in Amsterdam en Rotterdam de mazelensterfte. Ook op het platteland is de sterfte grooter dan in de steden.

In ons dicht bevolkt land komt het verschoven zijn der ziekte naar een jongeren leeftijd duidelijk aan het licht uit het aandeel in de sterfte der verschillende leeftijdsgroepen. In de oudere klassen (zie fig. 9) sterven op het platteland meer menschen aan mazelen dan in de steden. Hieruit blijkt dus, dat van de oudere leeftijdsgroepen op het platteland meer personen als kind in hun prille jeugd aan de mazelen ontsnapt zijn, hetgeen bij het standvastige karakter der immuniteit na het doormaken der ziekte bewijst, dat de frequentie van het ziek worden aan mazelen op het platteland onder de jongere klassen kleiner is.



Fig. 6. Gemiddelde jaarlijksche sterfte in Nederland per 100.000 inwoners voor mazelen, kinkhoest, diphtherie en roodvonk in 3 groote steden en gemeenten met meer dan 20.000 inwoners en minder dan 20.000 inwoners in 1911-1916.

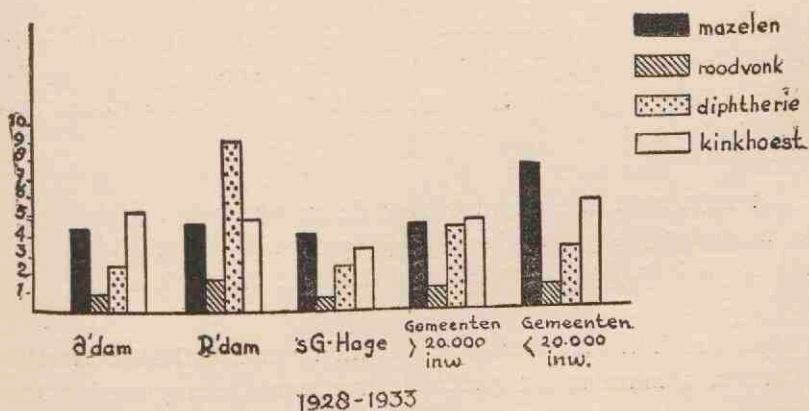


Fig. 7. Gemiddelde jaarlijksche sterfte in Nederland per 100.000 inwoners voor mazelen, kinkhoest, diphtherie en roodvonk in 3 groote steden en gemeenten met meer dan 20.000 inwoners en minder dan 20.000 inwoners in 1928-1933.

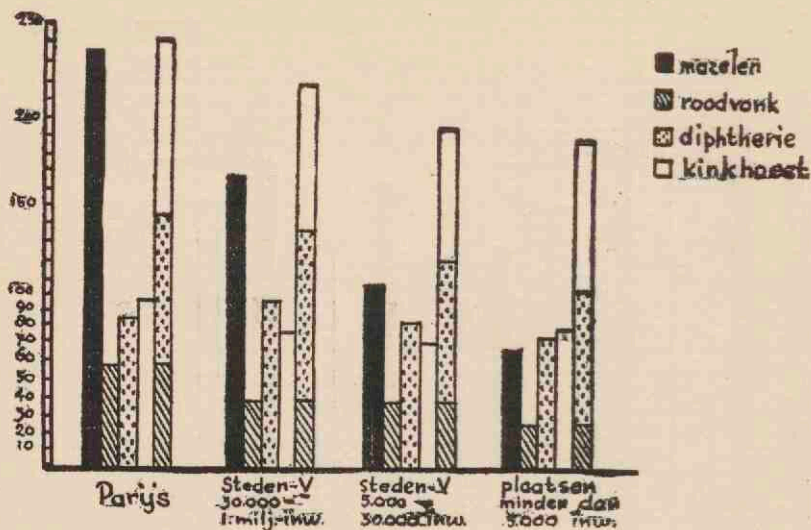


Fig. 8. Jaarlijksche sterfte voor 1 milj. inw. Frankrijk 1906—1913.

Uit tabel VI is de verdeling van de mazelensterfte over de verschillende leeftijdsklassen af te lezen, zooals die in ons land voorkomt. Degkwitz geeft aan voor de groep ouder dan 14 jaar 2,7%. Voor ons land bedraagt dit in de jaren '11—'34 gemiddeld slechts 0,7%, in het tijdperk '29—'33 zelfs minder dan 0,1%. 90% der mazelensterfte betreft dus kinderen van 0—5 jaar. Voor zuigelingen bedraagt dit ongeveer 25%.

Uit dezelfde gegevens voor pertussis blijkt (tabel VII), welk een bedreiging ook deze ziekte voor het eerste levensjaar is. Voor het Rijk geldt: *van 100 overledenen aan pertussis zijn 60 zuigelingen!*

Tot mijn spijt kon ik niet over de gegevens beschikken van de afzonderlijke jaren der leeftijdsgroepen. De sterfte neemt immers ook in deze groepen met den leeftijd sterk af.

Men zou kunnen opmerken: de thans medegedeelde sterftecijfers van mazelen en pertussis vertoonen een gunstige daling, weshalve er geen aanleiding kan zijn deze ziekten als beschavingsplagen te kenmerken. Gaat men echter het aandeel dezer ziekten na in de sterfte der kinderen beneden 14 jaar, dan komt de volle beteekenis dezer plagen te voorschijn.

	0-1 j.	1-4 j.	5-14 j.	15-19 j.	20-29 j.	30-39 j.	40-49 j.	50-79 j.	80 j. en ouder
1908									
1909	872	1991	136	0	2	0	0	0	0
1910			494	14	11	8	7	5	0
1911	1262	2525							
1912									
1913									
	Steden:								
1918									
1919									
1920	469	1446	115	1	1	2	0	1	0
1921									
1922	728	1794	347	12	5	4	3	0	0
1923									
	Steden:								
1928									
1929									
1930	258	715	61	0	1	0	1	0	0
1931									
1932	349	825	167	1	2	1	0	3	0
1933									

Fig. 9. Werkelijke mazelensterfte in Nederland.

1911—1916	Op 100 overledenen aan <b>mazelen</b> is het aantal der leeftijdsgroepen			
	0—1 j.	1—4 j.	5—13 j.	14 j. en ouder
<b>AMSTERDAM</b>	27,9	69,7	2,4	0
Gemeenten meer dan 20.000 inw.	28,1	66,7	4,5	0,09
Gemeenten minder dan 20.000 inw.	28,3	59,4	10,6	0,7
Het RIJK	28,5	62,2	8,6	0,7
1929—1933				
<b>AMSTERDAM</b>	21,7	75,0	3,3	0
Gemeenten meer dan 20.000 inw.	25,5	69,0	5,5	0
Gemeenten minder dan 20.000 inw.	25,3	62,0	11,9	0,7
Het RIJK	25,4	65,2	9,4	0,7

Tabel VI. Verdeling van de mazelensterfte in Nederland over de verschillende leeftijdsgroepen.

1911—1916	Op 100 overledenen aan <b>pertussis</b> is het aandeel der leeftijdsgroepen			
	0—1 j.	1—4 j.	5—13 j.	14 j. en ouder
<b>AMSTERDAM</b>	45,0	54,0	1,0	(*)
Gemeenten meer dan 20.000 inw.	51,0	47,0	2,0	0,1
Gemeenten minder dan 20.000 inw.	58,5	38,5	3,0	0,1
Het RIJK	56,0	42,0	2,0	
1929—1933				
<b>AMSTERDAM</b>	53,0	45,0	2,0	0
Gemeenten meer dan 20.000 inw.	57,3	38,5	4,5	0
Gemeenten minder dan 20.000 inw.	58,5	38,5	3,0	0
Het RIJK.	59,0	39,0	2,0	0

Tabel VII. Verdeling van de pertussissterfte in Nederland over de verschillende leeftijdsgroepen.

(\*) In dit tijdperk overleed in A'dam één persoon boven 14 jaar aan pertussis.

Uit tabel VIII, welke op deze feiten betrekking heeft, kan het volgende worden afgeleid:

- a) In Amsterdam is thans de directe doodsoorzaak van 100 overledenen beneden 14 jaar in bijna 10 gevallen te wijten aan mazelen en pertussis tezamen.
- b) Amsterdam verkeert in dit opzicht met betrekking tot de mazelen in ongunstiger positie dan in 1900. Ten aanzien van pertussis is deze verhouding in vergelijking tot het Rijk eveneens ongunstig.
- c) Op 100 overledenen beneden 14 jaar is in het Rijk het aantal sterfgevallen door pertussis veroorzaakt toenemend.
- d) Omstreeks 1930 is in het Rijk op 100 overledenen beneden 14 jaar het aantal sterfgevallen ten gevolge van mazelen en pertussis nog evengroot als omstreeks 1900.

Ofschoon in de laatste jaren de sterftcijfers van mazelen en pertussis dalende zijn, hebben deze ziekten, door de nog gunstiger sterftcijfers van andere doodsoorzaken, een groot aandeel in de kindersterfte.

Op 100 overledenen beneden 14 jaar stierven aan mazelen	A'dam	R'dam	Haag	Gemeenten < 5000 inw.	Rijk
1898—1901	2,9	3,8	3,0		3,5
1918—1921	7,0	4,3	3,3	2,8	3,5
1928—1931	4,3	3,6	4,9	2,9	3,2
Op 100 overledenen beneden 14 jaar stierven aan pertussis					
1918—1921	6,0	3,8	3,7		3,1
1928—1931	5,2	3,2	2,6		3,5

Tabel VIII. Aandeel van de sterfte aan mazelen en pertussis van overledenen beneden 14 jaar in Nederland. (De gegevens van 1898—1901 zijn ontleend aan Sajet en van Gelderen).



## DERDE HOOFDSTUK

### ZIEKTEVERSCHEIJNSELEN VAN MAZELEN

De prophylaxe met reconvalescentenserum is gebonden aan bepaalde tijdstippen in het verloop der ziekte. Te dien einde is het wenschelijk de welbekende symptomen der ziekte in groote trekken de revue te laten passeeren.

De tekst bepaalt zich tot dien vorm van mazelen, welke verreweg het meest wordt waargenomen. Evenals andere infectieziekten vertoonen ook mazelen zich soms bij uitzondering als een minder uitgesproken ziektebeeld. De „rudimentaire” mazelen komen in Hoofdstuk VI ter sprake.

Het schijnt, dat reeds in de 7de eeuw in Europa mazelen zijn ingevoerd uit Afrika en Voor-Azië. Een beschrijving als afzonderlijke ziekte vindt men niet. Sydenham was de eerste die het ziektebeeld „mazelen” van andere exanthematische ziekten onderscheidde.

#### A. Incubatie stadium.

Een mazelenbesmetting veroorzaakt evenals pokken een vrij gelijkmatig ziektebeeld, zoodat het mogelijk is het verloop der ziekte in verschillende stadia te verdeelen.

Het incubatiestadium heeft een gemiddelde duur van 9—11 (zelden 8, bij uitzondering 14) dagen. Het verloopt „habituellement silencieuse”. Soms krijgt men, vooral bij oudere kinderen als men er naar informeert, wel enkele klachten te hooren: hoofdpijn en een onbehaaglijk gevoel. 'n Enkele keer is het kind wat lastig; soms heeft het verschijnselen van lichte verkoudheid. Zelden vertoont de lichaamstemperatuur een voorbijgaande verhooging. Enkelen meenen hierin een gegeven te zien om reeds in dit stadium de diagnose te stellen. Volgens Wilson zou men reeds door 2 maal daags de temperatuur te controleeren de ziekte op het spoor kunnen komen. Widowitz vat deze temperatuursverhooging op als een gevolg van een primair affect („Haftungsreaktion”). Von Gröer beschouwt dit als een gevolg van een toevallige secundaire infectie. Bij

jonge kinderen daalt het lichaamsgewicht nu reeds belangrijk, hetgeen Dieulafoy reeds opmerkte.

Een diagnose te stellen is in dit stadium onmogelijk, behalve tijdens een epidemie, als het kinderen betreft, die in contact met mazelen geweest zijn. Italiaansche onderzoekers melden (ref. N.T.v.G. 79, III, no. 27, pag. 3322) specifieke infiltraatjes in de conjunctiva van het onderste ooglid gezien te hebben. Ze ontstaan 1—7 dagen voor het uitbreken van het exantheem en zijn in 83% der gevallen aanwezig. Gedurende de conjunctivitis zijn ze moeilijk te herkennen. Ze verdwijnen eerst nadat het exantheem verbleekt is.

### B. Prodomaalstadium.

De goed waar te nemen verschijnselen van ziekte beginnen min of meer plotseling met het optreden van koorts als het begin van het prodomaalstadium, dat 4—5 dagen duurt. De temperatuur schommelt doorgaans om 39 gr. C. en vertoont bijna steeds juist voor het begin van het derde stadium een duidelijke remissie. De eerste dagen kunnen ook verschijnselen van een banale infectie toonen, als neusbloeding, hoofdpijn enz. *Bijna steeds* vindt men enteritis. Van de subjectieve klachten staan die van het respiratieorgaan op den voorgrond: de neusverkoudheid is uitgesproken, het kind heeft een prikkelhoest, soms als de hardnekkige holle laryngitishoest. De conjunctivae zijn gezwollen en ontstoken: het kind is lichtschiuw. De stomatitis veroorzaakt een gezwollen en beslagen tong (Comby beschouwt de stomatitis als een specifieke eigenschap). Het kind is droevig gestemd en heeft geen eetlust.

Al deze verschijnselen zijn niet specifiek voor mazelen. *Het eenige specifieke kenmerk is het te voorschijn komen van de stippels van Koplik.* Deze zijn in de eerste dagen van dit stadium, dus 1—5 dagen voor het uitbreken van het exantheem, te vinden. Het beginnend exantheem is het duidelijkst als vlekken rondom mond en neus te zien. Naarmate het exantheem begint te gloren, verdwijnen de stippels. Ze zijn in 90% der gevallen aanwezig en kunnen eenige dagen zichtbaar blijven. Men vindt ze het meest op het wangslimvlies ter hoogte van de praemolares, dicht bij den uitgang van de buis van Stenon, als blauw-witte stipjes, 6—20 in aantal, iets kleiner dan een speldeknop, juist met het bloote oog zichtbaar, omgeven door een veel breeder licht-rood zoompje ( $\frac{1}{2}$  mm), dat minder opvallend is. Met een gaasje is het witte centrum makkelijk te

verwijderen. Ook op andere slijmvliezen kunnen ze zich vertoonen (conjunctivae, vagina).

Gelijktijdig met deze stippels ziet men soms een onduidelijk voor-exantheem, z.g. „rash”, achter de ooren of in den hals. Het is verschillend van uiterlijk (urticaria-achtig, scarlatineus) en steeds vóór het uitbreken van het exantheem verdwenen. Het geeft prognostisch geen enkele aanwijzing; bij scarlatina zou het niet voorkomen (Nöthen).

In den regel 12 tot 24 uren vóór het uitbreken van het exantheem ziet men op het weeke verhemelte, de huig en de verhemeltebogen, talrijke roode, bijna steeds hier en daar confluërende vlekjes: het enantheem. *Het is altijd aanwezig, maar niet voor mazelen kenmerkend.* De diagnose kan, indien de stippels van Koplik aanwezig zijn, met zekerheid worden gesteld.

In de algemeene praktijk ziet men als primaire gevallen in een gezin de patiëntjes in dit stadium in den regel niet. De meeste kinderen worden eerst op een van de laatste dagen van dit stadium bedlegerig.

### C. Exantheemstadium.

Op den 14den of 15den dag na de besmetting nemen de nasale, conjunctivale en laryngeale verschijnselen in hevigheid toe. Het kind wordt zieker, onrustig en terwijl de temperatuur belangrijk hooger wordt, begint het exantheem uit te breken. De pols is frequent en week.

De eruptie begint als kleine folliculaire verhevenheden (von Pirquet), zich naar alle zijden vergrootend, eerst helder-, later donkerrood, confluërend met naburige, zoodat grillige figuren ontstaan, waartusschen normale huid is gelegen. Ook vormen zich in de volgende dagen nieuwe vlekken tusschen de oude in. Elk vlekje heeft een levensduur van 1½ tot 2 dagen. De geheele ontwikkeling geschiedt in 2 tot 4 dagen: *niet in één dag, zoodat het niet overal gelijktijdig in vollen bloei staat.* Het eerst opgetredene verbleekt reeds, terwijl het laatst tevoorschijn gekomene bloeit, doch niet zoo sterk uitgesproken. Dikwijls blijven de ellebogen en de voeten vrij, zelden de knieën, nates en handen.

Het begint of achter de ooren en in den hals of op den rug en breidt zich op den eersten dag uit naar de omgeving van rug, hals, oogen, wangen, neus, mond, voor de ooren en voorhoofd.

Op den tweeden dag zijn alle plaatsen van den vorigen dag uitgebreider en intensiever bezaaid. Het hoofd (de wangen nog niet) en de rug staan geheel vol. Opeenvolgend minder bezaaid zijn de schouders, borst, buik en binnenkant der bovenarmen. Slechts enkele papels bevinden zich op het overige deel van de armen, bovenbeenen, kniekuil, nates en voorkant onderbeenen. Nog vrij zijn de achterkant der onderbeenen, voeten, voorkant van de knieën en ellebogen.

Aan het begin van den derden dag bloeit het exantheem maximaal op hoofd, romp, voorkant van bovenarm en bovenbeen. Het is spaarzaam in de kniekuilen, op de onderbeenen, handen en voorkant van de knieën. Het begint zich op de voeten te toonen; de ellebogen zijn nog steeds vrij.

Gedurende den derden dag of reeds vroeger is het meestal geheel ontwikkeld en begint het te verbleeken. Nadien kan het zich nog op de ellebogen en de voeten vertoonen. Het verbleeken duurt meerdere dagen. Een lichte bruine pigmentatie met fijne schilfering („période de desquamation”), soms weken zichtbaar, blijft achter.

Nadat het exantheem zich over een bepaalde oppervlakte heeft uitgebreid, daalt de temperatuur vrij snel, om op den 5den dag als regel geheel normaal te zijn. Een mazelenkind heeft dus evenveel koortsdagen vóór als na de eruptie.

Bij het normale mazelenbeeld behoort nog een roode keel en de bronchitis. De urine vertoont soms een positieve diazo-reactie.

In het algemeen wordt een mazelenpatiënt een week na den laatsten koortsdag op bed gehouden.

### Bloedbeeld.

Mazelen veroorzaakt een vrij regelmatige verandering in het bloedbeeld (von Gröer, Papp en Cros-Decam). Tot ongeveer den zesden dag der incubatie bestaat er een geringe leucocytose, die langzaam omslaat in een leucopenie (vooral lymphopenie). Deze is gemiddeld reeds 4 dagen voor het eruptiestadium aanwezig en is op den tweeden of derden dag het diepst. Daarna komt er een leucocytose, welke afwezigheid op een complicatie kan wijzen. Differentiaal-diagnostisch kan het bloedbeeld soms van waarde zijn (Winterfeld en Hahne).

Verschillende virussoorten veroorzaken bij sommige ziekten

min of meer specifieke veranderingen in bepaalde cellen, z.g. celinsluitels (b.v. lichaampjes van Guarneri in de epitheelcellen der pokpuisten). Het mazelenvirus, dat volgens von Gröer affiniteit heeft tot de organen van het ectoderm, doet bepaalde veranderingen in de epitheelcellen der huid ontstaan. In de cellen van de mazelenvlek (een proliferatieve ontsteking) meent Lipschütz specifieke insluitels waargenomen te hebben. Experimenteel worden bij apen dezelfde insluitels gevonden.

Verschillende variaties in het uiterlijk van de mazelenvlekjes: kleinvlekkig, wat meer verheven, haemorrhagisch, bulleus, rekent men tot het normale mazelenbeeld. Convulsies op het moment, dat de temperatuur zich maximaal verheft, zijn in de meeste gevallen waarschijnlijk te verklaren als de uiting van een individueele reactie, afhankelijk van de constitutie van het kind.

Het is de vraag of bij de kwaadaardige gevallen niet uitsluitend secundaire infecties in het spel zijn. Bij den haemorrhagischen vorm, met bloedingen in de huid en in de slijmvliezen, acht men dit vrij waarschijnlijk. Het rachitische kind is gepreädisponeerd voor bronchopneumonie; een ernstig verloop van de ziekte bij het zwakke kind is geen regel. Von Gröer meent dat mazelen soms primair maligne kunnen zijn; hij beschouwt ze als het gevolg van de z.g. mazelenlong, een primair morbilleus proces, als een alveolair enantheem, niet door percussie of auscultatie, doch door de X-foto aantoonbaar. Een zeer sterke tachypneu met daarentegen geringe cyanose zijn kenmerkend; de prognose zou niet geheel infaust zijn.

Men kan veilig de primair maligne vormen geen groot aandeel in de mortaliteit toerekenen.

### **Mazelencomplicaties**

Capillaire bronchitis en bronchopneumonie.

Kwaadaardige mazelen zijn praktisch steeds het gevolg van, een of andere complicatie door superinfectie, waarvan de bronchopneumonie en de capillaire bronchitis de meest gevreesde zijn. Henning vond in de kliniek door middel van de hoestplaat bij 85 ongecompliceerde gevallen geen haemolytische streptococcen; daarentegen waren bij 25 letaal ver-

loopende gevallen de hoestplaten bijna steeds positief. Niet altijd is de doodsoorzaak een streptococcensepsis (K n o w l t o n). De capillaire bronchitis kenmerkt zich door een maximale dyspnoe, die soms acuut tot den dood voert, de bronchopneumonie door het niet dalen van de temperatuur en de gewone bijbehorende verschijnselen.

Gedurende griep epidemieën kunnen mazelen een ernstig karakter aannemen (zie de sterftcijfers van 1918—1919). Pertussis na mazelen doet dikwijls het ergste vreezen; velen meenen dat een mazelenbesmetting praedisponneert tot pertussis. Diphtherie heeft als dikwijls optredende complicatie een kwaden naam.

Onder de complicaties, welke den zieke meestal met invaliditeit bedreigen, neemt de otitis media een vooraanstaande plaats in. Dieulafoy schrijft reeds: „la surdité est un des plus tristes réliquats de la rougeole”.

#### Complicaties van het Centr. Zenuwstelsel.

Nerveuze complicaties (Teissier, Stheeman) waren reeds bekend vóór von Economo de encephalitis lethargica beschreef. Strümpell meldde ze het eerst in 1884.

Van relatief recenten datum zijn de encephalo-myelitische complicaties bij verschillende infectieziekten als griep, bof, roodvonk, waterpokken, pertussis, enz. ook bij mazelen. Bij deze maakt men eenigszins schematisch onderscheid tusschen de intermorbilleuze (gedurende of vóór het exantheemstadium optredend) en de postmorbilleuze vormen. De eerste hebben doorgaans een ongunstige prognose: soms verlopen ze letaal voordat de eruptie zichtbaar is (Reimhold en Schädlich). De laatste hebben in den regel quoad vitam een gunstige prognose, hoewel ze zich in het begin ernstig voordoen. Een vrij plotseling gunstige wending is bijna kenmerkend (Todesco, van Bogaert c.s.). Niet zelden genezen ze met een defect. Ook zijn ziektebeelden beschreven (Mosse), waarbij een klinische encephalitis bleek te berusten op een degeneratief proces van het cerebrum.

Omtrent de aetiologie dezer encephalo-myelitiden zijn de meeningen verdeeld. Prof. Bouman, die in de Utrechtsche kliniek verscheidene gevallen na mazelen heeft geobserveerd, schrijft in een mededeeling over encephalitis disseminata: „De gevallen na mazelen, varicellen enz. gelijken klinisch inderdaad zeer op die, welke hier beschreven zijn, eveneens die, welke na vaccinatie zijn waargenomen. Hier weten we alleen dat de in-

enting of de mazelen den stoot hebben gegeven: zoo zouden we ook voor encephalitis disseminata geneigd zijn aan te nemen, dat hier activeering van een neurotroop virus in het spel is, zooals we "dat ook bij de postvaccinale encephalitis vermoeden". Kramer (ook Lust) daarentegen schrijft aan het mazelenvirus een verhoogde neurotrope affiniteit toe. Anderen (o.a. van Bogaert) meenen de oorzaak te zien in een langzaam progressief wordende overgevoeligheid van het centrale zenuwstelsel.

#### Mazelen en tuberculose.

Uit de complicaties der „nog niet genoeg gevreesde ziekte” (van Westrienen) heeft men terecht een verhoogde vatbaarheid voor vele infectiekiemen afgeleid. In dit verband vraagt nog een attribuut van het geciviliseerde milieu eenige aandacht, n.l. de tuberkelbacil, welke opzettelijk tot dusver buiten beschouwing bleef. Het is verleidelijk naar analogie van de weerloosheid van den mazelenpatiënt tegenover vele infectiekiemen, ook tegenover den tuberkelbacil een resistentievermindering aan te nemen.

#### De anergie ten opzichte van tuberculine.

Eenige grond hiervoor is te vinden in het verdwijnen van een positief op tuberculine reageerende huid na mazelen. Deze anergie treedt echter niet uitsluitend na mazelen op: ook na rubeola, typhus abdominalis, griep, diphtherie of door slechte voeding of „surmenage physique ou moral” wordt ze gezien. Ook is bekend dat een bestaande reactie op allerlei antigenen onder invloed van mazelen verdwijnen kan: vaccine, overgevoeligheid voor allerlei eiwitten, negatief worden van de reactie van Wassermann (Apert en Broca).

Uitvoerig hebben Debré en Papp de frequentie en het verloop der tuberculine-reactie gedurende mazelen bij 229 kinderen in een ziekenhuis bestudeerd. Aan hun conclusies is het volgende ontleend. Niet bij elk kind wordt de huidreactie negatief; veeleer is het verdwijnen de uitdrukking van een ernstig verloop. Ze komt nooit terug voor den 4den dag na het verdwijnen van het exantheem. De anergie kan weken en maanden duren. Er werd geen verschil in de reacties waargenomen tusschen „les tuberculeux latents” en „les tuberculeux évolutifs”.

Activeeren de mazelen een tuberculose?

De vraag of tuberculose door mazelen wordt geactiveerd, vindt men in de literatuur zeer verschillend beantwoord. Oudere schrijvers uiten zich meer in bevestigenden zin, hetgeen wel in verband staat met de voorheen grootere sterfte aan tuberculose. Bij Dieulafoy leest men: „chez les bébés la bronchopneumonie morbilleuse est souvent tuberculeuse”. Mikulowski waarschuwt tegen de naar zijn inzicht te hoog aangeslagen invloed der mazelen op de tuberculose. Deze auteur beschouwt in bepaalde gevallen een mazelen-bronchopneumonie als „pneumonie-pseudo-tuberculeuse”, vooral bij kinderen voorkomend, die vroeger pertussis hebben gehad.

De uitkomsten van enkele ingestelde onderzoeken in de kliniek zijn nog vermeldenswaard. Beisken vond bij 98 tuberculeuze meningitiden er 64 zonder mazelen in de anamnese; hij kon voor de activeering van een bepaald proces door mazelen geen argumenten vinden. Nobécourt en zijn medewerkers zochten naar tuberculose bij kinderen op een mazelenafdeeling; ze bespeurden geen duidelijken invloed van tuberculose op het verloop van mazelen. Ten aanzien van den invloed van mazelen op een tuberculeus proces schrijven ze: „son intervention consiste à donner un coup de fouet à une tuberculeuse préexistante”.

De scrophuleuze aandoeningen na mazelen zijn zonder technische hulpmiddelen met het bloote oog waarneembaar; hun frequent voorkomen wordt door de oudere schrijvers onderstreept. Wie kent niet de patiënten met een verminderd gezichtsvermogen, omdat vroeger „hem de mazelen op de oogen zijn geslagen”? Meer en meer wint de meening veld dat scrophulose in verband met tuberculose staat. Marfan schrijft: „La kératite phlycténulaire est une tuberculide”.

Al heeft het onderzoek in de kliniek in beperkten kring geen concreet antwoord gebracht, de meening van ervaren clinici is van groote waarde. In 1933 schrijft Degkwitz: „Die Masern werden mit Recht immer wieder als Schrittmacher für die Tuberkulose bezeichnet. Sie verschlimmern tuberkulöse Erkrankungen und lassen ruhende tuberkulöse Infekte wieder aufflammen”. Overeenkomstig deze meening schrijft Debré, dat tuberculose door mazelen nadeelig wordt beïnvloed; hij acht het aantal sterfgevallen der tuberculose direct na mazelen minder groot dan men vroeger meende. De Lange en de Bruin uiten zich naar aanleiding van een mededeeling



over miliaire tuberculose bij kinderen aldus: „Dat het sukkelen begint na mazelen, wordt telkens en telkens weer medegedeeld.”

Men zij op zijn hoede bij de gestoorde reconvalescentie van een mazelenpatiëntje. Dit *kan* een specifiek proces zijn ten gevolge van het verstoorde immuniteitsevenwicht.

Naast de mortaliteit, die slechts ten deele in de sterftecijfers „das wahre Gesicht” toont, vragen de mazelen wegens de compliceerende ziekten serieuze aandacht. Het praeventieve karakter der geneeskunst van heden eischt zulks. Daar de mazelen-sero-prophylaxe binnen de grenzen van het medisch bereikbare valt, is op dit terrein belangrijk werk te verrichten.



## VIERDE HOOFDSTUK

### HET MAZELENVIRUS

De smetstof van de mazelen behoort tot de z.g. virussoorten en passeert de gebruikelijke filters. Men kan het niet op de gewone voedingsbodems kweken. Het is onzichtbaar, ook met het donkerveldmicroscop. Uit de besmettelijkheid van persoon op persoon maakt men de gevolgtrekking, dat het een levend organisme is, hoewel het leven nooit op een andere wijze is bewezen.

Het tweede mazelengeval wordt in een gezin steeds met een regelmatige tusschenruimte van 11—12 dagen na het eerste waargenomen (daarbij veronderstellende, dat er voor het tweede geval geen andere bron van besmetting is geweest). De smetstof gaat van mensch op mensch; de standvastige incubatietijd maakt de vaststelling van dit feit gemakkelijk. Ontbreekt een vatbare mensch, dan staat de voortplanting van het virus stil. Het afbreken der epidemieën op de Faröer-eilanden toont dit.

#### Wijze en bron van besmetting.

Met zekerheid weet men, dat de secreten der bovenste luchtwegen het virus bevatten. Herrman bracht neusslijm van een mazelenpatiënt — 24 uren voor het verschijnen van het exantheem genomen — op het neusslijmvlies van vatbare kinderen en kon de ziekte verwekken. Of het ook in de producten der huidklieren aanwezig is, heeft men bij den mensch niet experimenteel nagegaan. Door de dierproef heeft Blake de aanwezigheid in de huid van het proefdier aangetoond.

Een kort verblijf in de omgeving van een zieke is voldoende voor een besmetting; ze volgt de „alles of niets” wet. Algemeen wordt aangenomen, dat ze veroorzaakt wordt — zooals bij vele andere infectieziekten — door middel van de z.g. druppelinfectie. Debré schrijft: „La contagion naturelle de la rougeole s'opère par l'intermédiaire des sécrétions nasales et laryngo-trachéo-bronchiques”.

Het is zeer waarschijnlijk, dat dit *niet de eenige manier* van

besmetting is. Men heeft met zekerheid besmetting door de lucht vastgesteld (Knoepfelmacher en Strosz, v. Sontagh e.a.). Wodowitz zag een besmetting tot stand komen op een afstand van 9 Meter van den zieke door een 3 mm breede spleet. Besmetting „im Freien” komt eveneens voor. Deze waarnemingen maken het waarschijnlijk, dat ook zonder vehikel het virus zich in de atmosfeer kan bevinden, wat dan geen druppelinfectie in den gangbaren zin is.

Overbrenging der ziekte door derden of door voorwerpen komt practisch niet voor. Ze is wel kunstmatig tot stand te brengen. Dan moet de vatbare binnen eenige uren in contact met het besmette voorwerp zijn geweest, omdat b.v. neusslijm binnen 2 uren spontaan het ziekteverwekkende vermogen verliest. Daarom is desinfectie van een ziekenvertrek niet noodig. Verhitting tot 50 gr. C. maakt het virus in het neusslijm terstond onwerkzaam.

Buiten den zieken mensch schijnt het virus in de natuur niet voor te komen. Debré acht het niet uitgesloten, dat de gezonde mensch virusdrager kan zijn (pag. 71). Misschien speelt deze factor buiten de epidemieën een rol: tijdens de epidemie treedt deze op den achtergrond.

Men veronderstelt, dat het slijmvlies van het respiratie-orgaan de „porte d'entrée” is waarlangs het virus in het organisme dringt. Experimenteel heeft Herrman een dergelijken weg bij den mensch aangetoond. Het is niet onmogelijk, dat dit ook langs de huid kan geschieden; experimentele gegevens toonden de waarschijnlijkheid. Het binnendringen vindt blijkbaar plaats zonder waarneembare locale reactie; de argumenten voor een door sommigen aangenomen primair affect zijn zwak.

Het bloed beschouwt men als het milieu waarin zich het virus vermenigvuldigt. Het organisme verdedigt zich door vernietiging van het virus en uitstooting via de huid en mucosae.

#### Wanneer is de zieke contagieus?

Langs empirischen weg heeft men vastgesteld, dat een mazelenpatiënt juist *vóór het begin van het exantheemstadium*, bij het begin van de naso-pharyngitis, besmettelijk wordt. In uitzonderingsgevallen 6 dagen voor het exantheem (Hobson). Volgens Degkwitz is een mazelenpatiënt gedurende het

prodomaalstadium het meest contagieus, niet gedurende het uitbreken van het exantheem. Zes dagen na het begin der eruptie is de zieke niet meer contagieus. In sommige gevallen — Redlich plaatste vatbare kinderen gedurende de dagen der eruptie bij een mazelenkind in bed — zijn mazelen reeds 24 uren na het begin van het exantheem niet meer besmettelijk. Ook Bauer constateerde dit laatste, doch acht de zieke het meest contagieus op het oogenblik van het uitbreken van het exantheem.

#### Virulentie van het bloed.

In het bloed kan het contagium 24 uren vóór tot 48 uren (zelden  $3 \times 24$  uren, Debré) na het verschijnen van het exantheem aangetoond worden. Petényi heeft het in den derden en vierden incubatiedag aangetoond, door het verwekken van gemitigeerde mazelen bij een vatbaar kind. Sommige gevallen van mazelen bij pasgeborenen hebben bewezen, dat het virus zich reeds gedurende de incubatie in het circuleerende bloed kan bevinden.

Reeds sedert 1759 vermoedde men dat het bloed virulent was. In 1905 toonde Hektoen de virulentie bij het proefdier (de aap) aan. Bloed van een zieke onmiddellijk na het verschijnen van het exantheem geaspireerd, gaf na injectie bij apen een mazelenachtige ziekte. Deze onderzoeker merkte reeds op, dat het bloed in ascitesbouillon bewaard, onder anaërobe omstandigheden, bacteriologisch steriel en toch virulent bleef.

Nicolle en Conseil spotten (in 1913) bij een vatbaar kind bloed in van een zieken aap, welke geïnfecteerd was met materiaal van een mazelenpatiënt, 12 uren vóór het verschijnen van het exantheem geaspireerd. Het kind kreeg een mazelenachtige ziekte. Anderson en Goldberger (geciteerd bij Marie) hebben dit dierexperiment uitvoerig herhaald; ze vonden, dat bij apen na intraveneuze besmetting, onregelmatig een op mazelen gelijkend ziektebeeld ontstond.

#### Pogingen tot identificatie van het virus.

Nadien hebben vele onderzoekers zich op het dier-experiment toegelegd. Hun arbeid beoogde een tweeledig doel: het zoeken naar het virus en naar een virus-fixe ten einde hiermede een vaccinatie te kunnen verrichten. Tunnuclyff (1917) kweekte uit het bloed een kleine Gram-positieve diplococ, in

ascites-bouillon als voedingsbodem een groene kleur afscheidend, anaëroob en een Berkefeldfilter passeerend. In 1921 trachtten Blake en Trask in de „Rockefeller Foundation” te New-York een virus-fixe te verkrijgen door veelvuldige dierpassage. Wel gelukte het hun het contagium virulent te houden, het beoogde doel werd niet bereikt.

Het heeft geen zin alle vermeende ontdekkingen van den mazelenverwekker te vermelden; Kato deed zulks en vond 53 verschillende ontdekkers met even zoovele coccen. Evenwel mogen enkele niet onvermeld blijven.

In 1923 meldde Caronia de vondst van de „mazelencoc” (gelijktijdig hiermede de coccen der nog onbekende virusziekten, zooals varicellen, rubeola, acut gewrichtsrheuma, chorea). Deze coc kleurde zich niet volgens Gram. De anaërobe diplococ zou gedurende zijn ontwikkeling een ultra-microscopische phase doormaken. In dezen toestand passeert hij een filter. De vermenigvuldiging vond plaats in z.g. catalyseerende voedingsbodems (o.m. bevatten ze lever van cavia's) geënt met mazelenbloed. Werd deze cultuur bij menschen ingespoten, dan ontstonden verschillende immuunbiologische stoffen (agglutinen enz.). In Italië zou deze vondst door wel 60 onderzoekers bevestigd zijn (Szirmai en Jacobovics); buiten Italië zoekt men zijn volgelingen tevergeefs (zie Takaki en Arlong). Van dit wetenschappelijk werk kan niet gezegd worden: „la science n'a pas de patrie.”

Het „mazelentoxine” van Ferry en Fisher (1926) scheen veel te beloven, de coc bleek echter uitsluitend het eigendom van deze schrijvers te zijn.

Terzelfder tijd herhaalde Degkwitz de dierproef van Hektoen, ten einde het menschelijk reconvalescentenserum door dierlijk te vervangen. Hem bleek dat apen de meest geschikte proefdieren waren.

Het gelukte hem met ingewikkelde cultuurmethodes het virus 7—8 dagen virulent te houden. Uitdrukkelijk wordt medegedeeld, dat het virus de aanwezigheid eischt van plasma van vatbare personen en levende cellen of langzaam groeiende bacteriën. Virulent bloed werd van uit bacteriologisch standpunt steriel bevonden, evenals het Berkefeldfiltraat (ook van het neusslijm uit het prodomaalstadium). Met het filtraat van de voedingsbodems werd door injectie bij mensch en proefdier een mazelenachtige reactie verkregen. Nadien bleek het organisme voor een hoogere dosering immuun te zijn. Het is

Degkwitz wel gelukt het virus eenigen tijd onder bijzondere omstandigheden virulent te houden. Het te isoleeren en voort te kweken, zooals van den bacterioloog gevraagd wordt, is hem *niet* gelukt. Een geschikt dierserum te verkrijgen is hem evenmin gelukt (zie pag. 106).

Het dier-experimenteel onderzoek moge eenige feiten aan het licht hebben gebracht, de mazelenaetiologie blijft in een sfeer van geheimzinnigheid gehuld. Trots veel ingenieuzen arbeid is het contagium *elken onderzoeker door de vingers geglipt*. Wat we weten van de eigenschappen van het virus is ons bekend geworden door de bestudeering van de epidemiologie, niet door de bacteriologie.



## VIJFDE HOOFDSTUK

### HET MAZELNRECONVALESCENTENSERUM

#### A. Historisch overzicht

Men is het erover eens, dat de eerste inspuitingen met mazelenreconvalescentenserum verricht zijn door Weisbecker in 1895, een „*pract. Artz in Gedern*”, die uitgaande van het juist verkregen antidiphtheritisch serum, het initiatief nam het serum van menschen te gebruiken, die door het doormaken van deze ziekte geïmmuniseerd zijn. Blijkbaar geraakten de 2 gevallen, waarin hij succes meende te zien, in vergetelheid.

In 1916 hebben Nicolle en Conseil (geciteerd bij Marie), geïnspireerd door hun experimenteel immunologisch dieronderzoek bij typhus exanthematicus in Tunis, 2 kinderen met serum ingespoten. In 1920 nogmaals 2 patiënten.

Richardson en Connor doen in 1919 mededeeling van 6 met serum behandelde patiënten (10 cc ingespoten). Zij schrijven: „The experiments are too few to be conclusive, but they are sufficiently suggestive to warrant further investigation”.

In Frankrijk worden in 1920 door Chalièr gunstige resultaten vermeld van reconvalescentenbloed-injecties bij verschillende exanthematische ziekten, ook bij mazelen. Deze injecties geschieden met therapeutische doeleinden, niet uit prophylactisch oogpunt.

„L'histoire se répète”: onze zuidelijke en oostelijke bureu betwisten elkander de prioriteit. De eerste publicatie van Degkwitz vond ik in 1920; door een intramusculaire injectie van 15—20 cc serum werden 25 patiëntjes tegen mazelen beschermd. Dat deze schrijver zich inderdaad het belang hiervan bewust was, moge blijken uit een publicatie in 1922 verschenen, waarin reeds de ervaring van meer dan 1000 gevallen wordt medegedeeld. Tevens wordt daarin de doseering vermeld, welke heden nog als juist erkend wordt. In 1923 verscheen reeds

een handleiding voor de prophylactische seruminspuiting. Daarin deelt de schrijver — in verband met de hatelijkheden, welke de bewoners van den linker en rechter Rijnsoever elkander voor de voeten wierpen, zelfs op een vergadering der Hygiënische afdeling van den Volkenbond — mede, dat hem de publicaties uit Amerika en Frankrijk niet bekend waren, hetgeen — gezien de toen heerschende internationale omstandigheden — niet onwaarschijnlijk is.

Den onbevooroordeelden buitenstaander treft het reeds in 1923 gepubliceerde omvangrijke onderzoek van Degkwitz. Men kan met von Pfaundler schrijven: „...in der Hauptsache als deutsche Tat”. Te meer indien men in de *Nouveau Traité de Médecine*, in Juni '22 verschenen, leest dat „Les résultats obtenus semblent des plus encourageants”, terwijl in een noot het werk van Nicolle en Conseil gerefereerd wordt. Comby zegt dit eveneens: „Ces intéressantes recherches, poursuivies avec passion de l'autre côté du Rhin, avec une certaine timidité de ce côté-ci, doivent retenir l'attention des pédiatres, eux Français étaient les initiateurs”... „Comme souvent, les Français découvrent, les Allemands exploitent”.

Spoedig na de eerste publicatie van Degkwitz verschenen talrijke mededeelingen, welke diens bevindingen bevestigden. In Duitschland o.a. door Prof. Rietschel, Manschot en Reiche, Zschau, Zimmermann. In Oostenrijk-Hongarije von Torday e.a.. In Nederland door Kroes in 1922 en Schippers in '25. Nobécourt en Paraf, Debré, Harvier en Bertoye in Frankrijk. In Amerika Weaver, Mc Neal en Crooks. Sindsdien is deze literatuur schier niet meer te overzien.

### Doseering.

De groote verdienste van Degkwitz is geweest aangegeven te hebben de hoeveelheid serum welke, op een bepaald oogenblik der incubatie ingespoten, noodig is om het uitbreken der ziekte te verhinderen. Worden kinderen tot 4 jaar *gedurende de eerste 4 dagen der incubatie* met 2,5 tot 3 cc intramusculair ingespoten, dan blijven zij van de ziekte verschoond. Degkwitz noemde deze hoeveelheid „Schutzinheit”. Voor oudere kinderen moet de hoeveelheid verdubbeld worden. Ook op den 5den of 6den dag der incubatie moet een *dubbele* hoeveelheid ingespoten worden.

Debré geeft een wat soepeler berekening aan: evenveel cc



als het kind jaren telt, in het algemeen worden nooit meer dan 15—20 cc ingespoten. Dit komt neer op dezelfde hoeveelheid serum, zooals door andere schrijvers wordt aangegeven.

#### Tijdstip der injectie.

De regelmatigheid van het verloop der besmetting, waardoor steeds na 11 dagen het tweede geval zich in het gezin voordoeft (daarbij veronderstellende dat het eerste geval de bron van besmetting was), maakt een nauwkeurige bepaling van den dag, waarop ingespoten moet worden, mogelijk. Indien de eerste exantheemdag van het besmette kind (het 2de geval in het gezin) 11 dagen na den eersten exantheemdag van den besmetter (het eerste geval) optreedt, dan is deze dag de 4de incubatiedag van het besmette kind. Deze dag kan door den leek worden vastgesteld. Komt men dus bij een mazelenpatiëntje, *waarbij dien dag het exantheem zichtbaar is geworden, dan bevinden zich de andere vatbare kinderen in den 4den dag der incubatie.* Met 3 cc serum kunnen ze beschermd worden.

Volgens Degkwitz mag men op den 7den dag der incubatie, zelfs bij drievoudige doseering, slechts in  $\frac{2}{3}$  deel der gevallen resultaat verwachten. Na dien dag geven zelfs groote hoeveelheden (30 cc) geen succes meer. Debré, Joannon en Meyer daarentegen meenen dan nog wel succes te zien.

Op het juiste moment aangewend, geeft het serum — mits bij de bereiding alle voorzorgsmaatregelen in acht zijn genomen — slechts in 3% der gevallen een mislukking (Degkwitz).

### B. Immuniteit na seruminjecties

#### I. Passieve immuniteit.

Een passieve onvatbaarheid na injectie met menschen serum duurt langer dan die, welke b.v. ontstaat door dier serum-injectie, daar het een soorteigen serum betreft. Verder ontstaat geen serumziekte.

Wanneer men kinderen, die niet in contact geweest zijn met mazelenpatiëntjes, immuniseert, heeft men dus een *beperkte passieve immuniteit* verkregen. De nauwkeurige duur dezer immuniteit is niet bekend. Degkwitz geeft als kortste waargenomen tijd 33 dagen aan. Deze korte duur maakt een dergelijke immuniseering slechts bij uitzondering geïndiceerd.

In verreweg de meeste gevallen heeft men te maken met kin-

deren, die in contact geweest zijn met mazelenpatiënten. In dergelijke gevallen nu stelt men zich den gang van zaken, wat de immuniteitsverhoudingen betreft, anders voor dan bij de genoemde passieve immuniseering. Door deze injectie wordt een reeds in gang zijnde besmetting onschadelijk gemaakt, maar niet zonder dat de besmetting haar invloed heeft doen gelden.

## II. Gemengde immuniseering.

Men zou in zekeren zin kunnen zeggen: „*De mazelen worden veranderd in symptoomlooze mazelen*”; men heeft dan te maken met een combinatie van actieve en passieve immuniseering.

Het ligt voor de hand, dat dus het tijdstip van de inspuiting, met andere woorden de tijd die het virus al heeft ingewerkt, voor de immuniseering een groote rol speelt. Hoe meer het tijdstip der inspuiting naar het begin der incubatie wordt verlegd, des te geringer zal de rol van het binnen gedrongen virus zijn. Omgekeerd zal deze grooter zijn naarmate de tijdstippen tusschen het begin der besmetting en de seruminjectie verder uiteen liggen.

De actief gevormde antistoffen bij een seruminjectie op den 4den of 5den incubatiedag zijn in werkelijkheid aangetoond. Debré, Degkwitz en Kutter o.a. hebben het serum van deze kinderen gebezigd als reconvalescentenserum. Daardoor is de immuniseerende invloed van de voorafgegangene besmetting bewezen.

De aldus verkregen immuniteit duurt in het algemeen een half jaar (nadien volgt op besmetting bijna steeds goedaardige mazelen). Bij hernieuwde besmetting, of zooals Degkwitz het noemt, door „Superinfektionen”, kan deze immuniteit tot een levenslange verlengd worden. In het gezin kan dit in toepassing gebracht worden door de met serum beschutte kinderen (ten tijde van het primaire geval) aan de besmetting der secundaire gevallen bloot te stellen. In vele gevallen (arbeidersgezinnen) geschiedt zulks toch wel zonder aansporing daartoe.

## III. Sero-vaccinatie.

Een besmetting kort na een beschuttende seruminjectie, kan — hoewel de ziekte uitblijft — voeren tot immuniteit. Van deze sero-vaccinatie zou men ook in de praktijk in geschikte gevallen gebruik kunnen maken. Nicolle en Conseil laten na de serum-injectie een natuurlijke besmetting volgen. Ook Richardson en Connor spuiten vooraf het serum in.

Men kan dus, hetzij door het *verleggen* der injectie naar een lateren dag van de incubatie, hetzij door het *vermindere*n van de hoeveelheid van het toe te dienen serum, trachten een zoo groot mogelijke actieve factor bij de immunisering te verkrijgen. Het is mogelijk door de keuze van een bepaalde dosis serum een symptomencomplex te verkrijgen, dat tengevolge heeft, dat een actieve immuniteit ontstaat, welke gelijk is te stellen met die na het doorstaan van de eigenlijke ziekte, terwijl de reactieverschijnselen van het organisme van volmaakt onschuldigen aard blijven. Dit symptomencomplex noemt men:

### C. Het morbilloïd

In de algemeene praktijk kan het voorkomen der ziekte in bepaalde gevallen zeer gewenscht zijn, de meestal niet geheel volwaardige immuniteit moet als onvolmaaktheid der toegepaste methode worden aanvaard. Indien echter op hetzelfde oogenblik waarop ingespoten moet worden, ten einde een volledige onderdrukking der ziekte te verkrijgen, de hoeveelheid serum verminderd wordt, ontstaat een rudimentaire vorm der ziekte, gemitigeerde mazelen, een „forme fruste”, het z.g. morbilloïd, dat een *jarenlange, practisch volwaardige immuniteit achterlaat*.

Het eerste in Klundert waargenomen geval deed zich als volgt voor:

Op 1 April '34 vertoonde het oudste kind uit het gezin A. een uitgebreid mazelenexantheem, dat daags te voren doorgekomen was. Het 3-jarig zusje kreeg des avonds 2,5 cc reconvalescentenserum intramusculair. Op 15 April werd ik wederom ontboden, thans voor het zusje, dat nu „toch” mazelen zou hebben gekregen. De ouders hadden in de voorafgaande dagen *niets opvallends* aan haar bespeurd; ze was niet verkouden, was niet hangerig en at normaal. Dien ochtend vond moeder haar wel niet zoo vroolijk als gewoonlijk. Bij het waschen had ze enkele vlekjes bemerkt. Daarom had ze Dientje in bed gelegd, zij het ook onder protest, want dat waren mazelen! We kennen allen deze — overigens in dit geval begrijpelijke — redeneering van ouders, die vlekjes en daarom mazelen bij hun kinderen zien. Toen ik binnen kwam, stond Dientje in haar ledikantje: ze keek me uitdagend aan! Ze was niet ziek. De rectale temperatuur was 37,6; aantoonbare afwijkingen waren niet te vinden. De eenige objectieve bevindingen waren

licht roode vlekjes, onregelmatig van vorm, ongeveer  $\frac{1}{2}$  cent grootte, één in het aangezicht en een 15-tal op borst en rug verspreid. Op mazelen gelek deze uitslag *allerminst*. Na 2 dagen waren de vlekjes spoorloos verdwenen. Dientje was dien dag wat hongerig geweest; verder heeft ze geen afwijkingen van haar gezondheidstoestand vertoond.

### Eigenschappen.

Een morbilloïd bezit de volgende van mazelen afwijkende verschijnselen en eigenschappen:

1. Een variabele, meestal met enkele dagen, soms tot 25—30 dagen, verlengde (nooit verkorte) incubatie.
2. Het prodomaalstadium is *afwezig of weinig* uitgesproken. Zelden komt de temperatuur boven 39 gr. Een enkele maal ziet men verschijnselen van lichte coryza, geen conjunctivitis, zoodat men nooit een „mazelengezicht” te zien krijgt. De stippels van Koplik en een enantheem zijn zelden te vinden. Subjectieve klachten worden niet geuit.
3. Een *totaal* veranderd exantheem. Bij het te voorschijn komen ontbreekt het kenmerkend hoogtepunt der ziekte. Men ziet het onverwacht; het lijkt meer op een klein vlekkelig maculeus serumexantheem. Het meest kenmerkend is echter de *afwezigheid van ziekte*: het patiëntje behoudt eetlust, slaapt goed, blijft goed gehumeurd en neemt weinig of niet in gewicht af. Gedurende de dagen dat de uitslag zichtbaar is, kan de temperatuur verhoogd zijn. De diagnose is zonder kennis van het voorafgaande niet te stellen.

Tusschen de volledige bescherming en het morbilloïd bevinden zich vele overgangsvormen naar mate men meer of minder van de dosis afwijkt. Spuit men weinig minder in dan voor een volledige beschutting vereischt is, dan krijgt men vormen waarbij men niet meer van ziekte spreken kan. Verschillende mijner patiëntjes met morbilloïd verzuimden het schoolbezoek niet! Aangezien het morbilloïd een incubatie van 30 dagen kan hebben, moeten dergelijke kinderen goed en lang geobserveerd worden, wil men deze immuniseering niet over het hoofd zien.

Wordt belangrijk minder ingespoten, dan kan een morbilloïd ontstaan, waarvan de temperatuur tot 5 dagen verhoogd kan zijn. In zulke gevallen is steeds de vorm van het exantheem

afwijkend van het mazelenexantheem, terwijl het weinig ziek zijn op den voorgrond blijft staan.

Het morbilloïd verloopt zonder complicaties.

Mazelen zonder complicaties zou men mijnentwege met Strümpell „ein leicht zu ertragendes Uebel” mogen noemen, ofschoon mijn algemeene indruk daarmede *niet* in overeenstemming is: altijd zijn de kinderen eenige dagen flink ziek. Voor het morbilloïd is van overwegend belang het verloop zonder complicaties. *Hierdoor verdwijnt het mazelengevaar.* Weliswaar zijn de complicaties volgens sommigen (van Westrienen) niet geheel uitgesloten, hun voorkomen is zóó zeldzaam (Degkwitz, Debré), dat men hiermede in de algemeene praktijk geen rekening behoeft te houden. „It is not likely to lead to complications” (Park). Men dient in het oog te houden, dat deze gegevens bijna steeds het ziekenhuis betreffen, waar men voorheen met mortaliteitscijfers van 30% en meer te kampen heeft gehad. Voor zoover mij bekend is, vindt men in de literatuur weinig of geen gegevens over complicaties bij het morbilloïd buiten de kliniek.

Van niet minder belang is het gedrag der reactie op tuberculine bij aldus behandelde kinderen: het morbilloïd vertoont de anergische phase *zelden*. Op grond hiervan mag men de verwachting koesteren, dat een latente tuberculose door een morbilloïd niet wordt geactiveerd, hetgeen in overeenstemming is met de ervaring van vele schrijvers. Toch is over deze kwestie nog geen eenstemmig eendoordeel uitgesproken.

#### D. „Séro-prévention absolue” en „séro-atténuation”

In het voorafgaande zijn de gegevens der Duitse school (Degkwitz) weergegeven. Een morbilloïd wordt bij voorkeur verkregen door  $\frac{2}{3}$  of  $\frac{1}{5}$  der „Schutzinheit” op den 4den of 5den dag der incubatie in te spuiten („Halbdrosselung” van von Pfaundler). In de tweede helft der incubatie acht men een volledige bescherming door verdubbeling der hoeveelheid serum aangewezen („Spätdrosselung”). Door de Franse school (Debré, Ravina, de Jong, Bernard e.a.) wordt de mogelijkheid der „séro-prévention-absolue” weliswaar theoretisch tot de eerste helft der incubatie beperkt, practisch wordt ze ook later door verhooging der doseering toegepast. De „séro-atténuation” behoort echter uitsluitend in de tweede helft der incubatie opgewekt te worden met dezelfde hoeveel-

heid serum, als noodig is voor een séro-prévention absolue". Dit zou mogelijk zijn tot den 10den dag der incubatie, (naar de Duitse school slechts tot den 8sten dag). Een „séro-atténuation" (het morbilloid) in het eerste deel der incubatie, is naar hun meening niet gewenscht; het wordt opgevat als een mislukte „séro-prévention absolue". „Inversement, une injection précoce, c'est-à-dire pratiquée dans les cinq premiers jours, peut, si elle est faite à dose insuffisante, atténuer la maladie au lieu de la prévenir. Mais il faut savoir que la séro-atténuation ne s'obtient dans ces conditions que d'une façon irrégulière; nous ne sommes pas dans ces conditions maître du résultat; ou l'on dépasse le but: pas de rougeole, alors qu'on désirait obtenir une maladie atténuée, ou bien l'on ne parvient pas au but: la rougeole n'est nullement modifiée." (Debré en Joannon).

Mijn eigen ervaringen kloppen geheel met het Duitse standpunt.

Ofschoon men uit theoretisch-immunologische overwegingen de „séro-atténuation" in de tweede helft der incubatie de voorkeur zou verleenen, komen mij de practische bezwaren overwegend voor: *het vereischt een grootere hoeveelheid serum*. Aan de duurzame immuniteit van het morbilloid behoeft — gezien de talrijke ervaringen — niet getwijfeld te worden. Trouwens: „Letzten Endes entschieden in der Medizin nicht theoretische Ueberlegungen, sondern das Experiment" (Rietschel).

Voorheen meende men, dat het organisme slechts aan een klinisch waarneembare ziekte tegen het mazelenvirus een blijvende immuniteit ontleent. De sero-prophylaxe heeft de symptoomlooze immuniseering bij mazelen aangetoond. Een tijdelijke immuniteit — afhankelijk van de met het serum ingespoten antistoffen — kan door her-besmetting tijdens haar bestaan in een duurzame overgaan. Deze symptoomlooze infecties spelen bij andere ziekten voor de epidemiologie een groote rol. Zoo is de onvatbaarheid van de volwassenen voor diphtherie in den regel hieraan toe te schrijven. Bij deze ziekte is de beoordeeling gemakkelijker door de mogelijkheid den immuniteitsgraad te beoordeelen door bepaalde reacties (Huidtest van Schick). Zoo geeft het aantoonen van een hooge agglutinatie-titer soms de zekerheid voor het doorstaan van een „forme fruste" van een infectieziekte (b.v. bij de ziekte van Weil, de Ruiter).

## E. Indicatie voor de verschillende methoden van immuniseeren

Spoedig na het bekend worden van het morbilloïd kwam deze immunisering op den voorgrond: „Comme la rougeole modifiée ne se complique jamais, comme elle n'aggrave pas l'état d'un enfant débile ou cachectique, comme elle est bien supportée, même par le nouveau-né de quelques jours, comme elle ne produit pas d'anergie tuberculinique, et ne favorise pas l'évolution fâcheuse d'une tuberculose latente jusque-là, on ne court aucun risque à essayer de l'obtenir, quand on le peut” (Debré, Broca, Bertrand). Ofschoon hieruit zou kunnen volgen, dat een morbilloïd in elk milieu de meest verkieslijke serumprophylaxe uitmaakt, staat het *contagieuze karakter* van het morbilloïd dit voor bepaalde gevallen in den weg. Dit geldt b.v. voor ziekenhuizen.

Trots een goed functioneerend boxensysteem, kan in het kinderziekenhuis het binnensluipende mazelengeval niet steeds geweerd worden. Op het congres van het „Deutsche Gesell. f. Inn. Med.” in '29 sprak von Pfaundler aldus: „Das Kinderkrankenhaus in dem ein solches Vorkommen ausgeschlossen ist, dasz wird es vielleicht einmal geben, heute existiert es m.W. nicht”. De uitbreiding kan alleen door serum tegengehouden worden: „Appliquée systématiquement, la sérothérapie préventive permet donc de supprimer complètement la rougeole des collectivités hospitalières (Paraf). Kundratitz gaat zelfs zoover, dat hij schrijft: het diphtheriegevaar is verdwenen: „Das gefahrlose Zusammenlegen von Masern und Diphtherie auf einen Pavillon zeigt uns wohl besonders sinnfällig den Wert der Degkwitz'schen Masernprophylaxe”.

Bepaalde bijzondere omstandigheden zullen den practicus doen besluiten in zeldzame gevallen een dosis voor volledige beschutting te geven. In de algemeene praktijk is „Die Methode der Wahl” het verwekken van een morbilloïd. In beperkten kring wordt men in staat gesteld re-infecties min of meer natuurlijk op te wekken, waardoor de immuniteit der geheel beschermde kinderen vollediger kan worden. Men krijgt aldus een morbillisatie, welke aanbeveling verdient, vooral indien een epidemie met weinig complicaties gepaard gaat. Aan deze morbillisatie kleven niet dezelfde bezwaren als aan de eertijds toegepaste variolisatie.

## F. Bereiding van het serum

Het groote beschuttend vermogen in de kleine hoeveelheid serum bewijst reeds, dat het bloed van den mazelenreconvalescent zeer rijk is aan antistoffen. Langs empirischen weg heeft

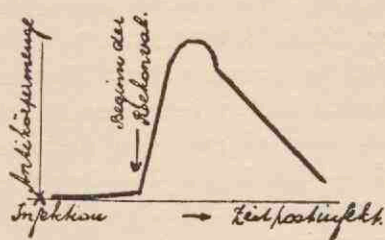


Fig. 10 (naar Degkwitz).  
Curve der antistoffen.

Degkwitz gevonden, dat de antistoffentiter maximaal is op den 7den tot 8sten dag der reconvalescentie (de eerste koorts-vrije dag wordt voor den eersten dag der herstelperiode gehouden). De doseering is gebaseerd op de werking van dat serum, hetwelk op den 7den of 8sten (tot ongeveer den 10den) dag is genomen. Nadien neemt het beschuttend vermogen geleidelijk af (fig. 10), zoodat grootere hoeveelheden aangewend moeten worden.

Alvorens men bloed bij een reconvalescent afneemt, overtuige men zich van een juist gestelde diagnose. In de literatuur zijn verschillende mislukkingen vermeld, wyl rubeola voor mazelen werden aangezien. Slechts zij komen als gevers in aanmerking, bij wie de mazelen zonder complicaties zijn verlopen.

Vanzelfsprekend moeten de gevers gezond zijn. Een normale reconvalescentie uit zich, vooral bij het jonge individu, in een goed gehumeurd kind, dat een goeden eetlust vertoont en waarbij de lichaamstemperatuur niet verhoogd is. Vroeger verkregen gegevens uit het gezin worden mede in aanmerking genomen. Zelden zal in de algemeene practijk het vermoeden bestaan, dat de gever zich in de incubatie van een andere infectieziekte bevindt (malaria).

Meer in het bijzonder staan lues en tuberculose in het brandpunt der belangstelling bij de vraag tot welke gevaren het gebruik van menschelijk serum aanleiding kan geven. Bij volwassen gevers — in Frankrijk komen relatief veel volwassen gevers voor — speelt lues een belangrijker rol dan bij kinderen. Het klinisch en serologisch onderzoek moet negatief zijn. Wanneer men zich aan het bovenstaande houdt, zal men het gevaar voor tuberkelbacillen kunnen verwaarloozen.

Het heeft mij getroffen, hoe door velen het *eenige bezwaar* van een uitgebreide toepassing der sero-prophylaxe — n.l. het in beperkte mate verkrijgbaar zijn van het serum — gecom-



bineerd wordt met eventuele mogelijkheden voor tuberculeuze besmetting (o.a. v. Gröer). Met nadruk moet gememoreerd worden, dat uit de gunstige ervaringen der duizenden injecties eenige grond voor twijfel niet is gebleken. Mij is één mededeeling van Kundratitz over een tuberculeus abces in aansluiting aan een seruminjectie bekend. De daarbij vermelde gegevens — het betrof een geveer uit de kliniek — zijn niet volledig genoeg om een juist oordeel te kunnen vellen. Worden tuberculeuze besmettingsmogelijkheden bezien in verband met de bloedtransfusie — waarbij het meestal gaat om de toediening van ongeveer  $\frac{1}{2}$  L. bloed — dan blijkt, dat deze bezwaren practisch niet zoo op den voorgrond worden gesteld. Er is m.i. geen reden zulks wel ten opzichte van den mazelen-reconvalescent te doen, waar het bovendien slechts enkele cc serum betreffen.

In het algemeen komen jonge kinderen niet voor punctie in aanmerking. Afgezien van de technische moeilijkheden, zijn jonge kinderen minder goede antitoxinenvormers. Om deze mogelijkheid, die ook bij oudere kinderen en volwassenen voor kan komen, te ontgaan, wordt steeds het serum van een drietal gevers gemengd. Stellig kan men aannemen, zooals door Degkwitz wordt aangegeven, dat kinderen tot 5 jaar 60 cc en daarboven 70—80 cc bloed kunnen missen zonder de reconvalescentie en het algemeen welbevinden te storen. Men heeft door weging aangetoond, dat dergelijke kinderen in vergelijking met anderen daarvan geen nadeel ondervinden.

#### Duur der werkzaamheid.

Ten opzichte van den duur der werkzaamheid worden weinig exacte gegevens vermeld (Cathala en Tisseran). In gesloten ampulles bewaard bij lage temperatuur, zou het ongeveer 1 jaar werkzaam blijven. Debré raadt aan de dosis te verdubbelen als het reeds eenige maanden oud is. Het gedroogde serum van Degkwitz zou onbegrensd werkzaam blijven.

Degkwitz spuit het steeds intramusculair in. Debré verkiest dezen weg alleen in urgente gevallen, gewoonlijk wordt het door hem subcutaan toegediend. Het kan ook intraveneus gegeven worden.

#### Serum centrales.

Op intitatief van Degkwitz werden centrale seruminrichtingen gesticht, waarvan verwacht werd, dat indien men ook

over het bloed van de gevers buiten de kliniek zou kunnen beschikken, het serum daar eveneens toepassing zou kunnen vinden. 't Eerst in München waar in 1923 reeds ongeveer 2000 „Schutzeinheiten" werden afgeleverd. Dit voorbeeld vond navolging in andere steden. Ter aansporing schreef Debré in '24: „Mais on dénie volontiers à la séro-prévention antimorbilleuse un caractère pratique et son application n'a pas la diffusion qu'elle mérite". Vrij spoedig bleek dat de serumbron buiten de kliniek onbereikbaar was: de sero-prophylaxe bleef *door gebrek aan materiaal* bijna uitsluitend beperkt tot de kliniek (von Pfaundler, Wether, Sutherland c.s., Cheinisse, Mc. Cartney). Dit is des te meer te betreuren daar deze prophylaxe aan geen ander euvel mank gaat.

Mogelijkheid het serum buiten de kliniek te verkrijgen.

Niet in de kliniek, doch er buiten bevinden zich de meeste reconvalescenten die voor serumlevering in aanmerking kunnen komen. Voor het verzamelen van het bloed gebruikt men veelal een venapunctienaald met gummislang, glazen kolf of cylinderglas, terwijl assistentie noodzakelijk is. Dit is voor de praktijk te ingewikkeld. Het is wel degelijk mogelijk, met eenvoudige middelen — en daarmee staat of valt de doorvoerbaarheid — een bloedonttrekking bij mazelenreconvalescenten in de algemeene praktijk uit te voeren.

Indien men zich tevreden stelt met een kleine hoeveelheid bloed — *men heeft zoo weinig nodig* — dan neme men een niet te groote punctienaald, gemonteerd op een 20 cc recordspuit en een reageerbuisje, waar juist het volume der volgezogen spuit in geborgen kan worden. Dan wordt de ingreep terug gebracht tot een eenvoudige venapunctie, welke binnen de minuut is geëindigd. Met dit eenvoudig materiaal heeft men weinig kans de regels der asepsis te overtreden, bovendien heeft men geen assistentie nodig. Het gelukt practisch bij alle patiëntjes, die als gevers in aanmerking komen (beschrijving der methode in Hoofdstuk VII).

Na de stolling wordt het afgescheiden serum verzameld. Nadat de reactie van Wassermann gedaan is, worden verschillende sera bij elkaar gevoegd, op steriliteit onderzocht en in ampulles voor het gebruik gereed gehouden. Het is aan te bevelen een anti-septicum toe te voegen. Degkwitz droogt het serum en bewaart het als poedervorm in ampulles.

In onze qualiteit als huisarts, de geneesheer die het vertrouwen van het gezin geniet, behoeft men zelden veel overredingsgave aan den dag te leggen om de toestemming tot het verrichten der punctie te verkrijgen. Zich bewust zijnde van het *volkomen* onschuldige dezer handeling, kan men zoo noodig met meer overtuiging hiervan gewag maken.



## ZESDE HOOFDSTUK

### EPIDEMIOLOGIE

#### Inleiding

De vatbaarheid voor een infectieziekte wordt weergegeven door den z.g. contagiëuzen index. Voor mazelen bedraagt deze 95, d.w.z. van 100 menschen, die de ziekte nog niet hebben doorgemaakt en voor wie — door het contact met zieken — de mogelijkheid tot besmetting heeft bestaan, worden er 95 ziek.

Bij de omschrijving van hetgeen onder den z.g. contagiëuzen index verstaan wordt, blijft de onvatbaarheid na het doorstaan der ziekte buiten beschouwing. Men zou derhalve geneigd zijn het niet-ziek worden in dit geval toe te schrijven aan een natuurlijke onvatbaarheid. Nu heerscht er in het algemeen over het begrip „natuurlijke onvatbaarheid” groote oneenigheid. Ter voorkoming van verwarring in deze terminologie is het juister, zooals tegenwoordig gebruikelijk is, aan het woord immuniteit uitsluitend de beteekenis toe te kennen van de verworven immuniteit. Daarnaast gebruikt men in plaats van „natuurlijke immuniteit” den term aangeboren of natuurlijke weerstand. Van deze vroeger als aangeboren beschouwde ongevoeligheid, blijkt in vele gevallen toch een symptoomlooze besmetting de oorzaak. Op grond van het dierexperiment ten opzichte van typhus exanthematicus schrijft Nicolle b.v.: „sans infection pas d'immunité”. Bij verschillende infectieziekten uit de menschelijke pathologie kan men deze infecties op het spoor komen.

#### A. Immunologie

De immuniteit na het doorstaan van mazelen is van standvastig karakter. Slechts bij groote uitzondering is ze kort van duur: het opnieuw te voorschijn komen der ziekteverschijnselen binnen 1—4 weken na de ziekte, wordt als rechute

aangeduid. Is het interval grooter dan 4 weken, dan noemt men het een recidief. Van het 2 maal doormaken der ziekte vindt men enkele nauwkeurig geobserveerde gevallen. (Prof. Stark, de Rudder, Erdheim). Dat het mazelen-recidief vrij frequent zou zijn, zooals door Beringsohn wordt vermeld, is onjuist.

Zoowel het voorkomen van een recidief als van een rechute is zelden; practisch ontstaat dus na éénmaal doorstaan der ziekte een levenslange immuniteit. Hoewel re-infectie geen ziekteverschijnselen veroorzaakt, is het waarschijnlijk dat het virus in wisselwerking met het organisme treedt. Bij diphtherie weten we, dat zulks het geval is. Bij een onvatbare, bij wien het antitoxine uit de circulatie is verdwenen, treedt een groote productie binnen zeer korten tijd opnieuw op, wanneer hij weer in contact met het antigeen komt (Prof. ten Bokkel Huinink). Geeft ook bij mazelen een herbesmetting van menschen, die lang geleden de ziekte hebben doorstaan, aanleiding tot het ontstaan van meerdere antistoffen? Aangezien voor mazelen-antistoffen geen immuun-biologische reacties bekend zijn, kunnen alleen de uitkomsten der sero-prophylaxe met het bloed (serum) van volwassenen, die de ziekte eertijds doorstaan hebben, voor de beantwoording dezer vraag in aanmerking komen. De moeilijkheden, welke zich bij de beoordeeling voordoen, zullen in het achtste hoofdstuk worden nagegaan. In de practijk stelt men zich op het standpunt, dat degene die vroeger de ziekte doormaakte, na een kort voorafgegene re-infectie, een vergrooten voorraad antistoffen bezit.

#### „Atteinte Fruste”.

Belangwekkend van uit immunologisch standpunt is het zelden voorkomend mazelen-recidief in den vorm van een gemodificeerd ziektebeeld: „atteinte fruste”. Gedurende een epidemie kan men soms enkele kinderen waarnemen — die voorheen reeds de ziekte hebben doorgemaakt — en die catarrhale verschijnselen, gepaard gaande met lichte temperatuursverhoging, zelden met stippels van Koplik, soms een enantheem, doch nooit een exantheem vertoonen. Het mazelenkarakter dezer aandoeningen, toont zich in het veroorzaken der ziekte bij vatbare contacten (Nobel, Wagener). Deze gevallen zijn weinig beschreven, hetgeen begrijpelijk is, daar het ziektebeeld weinig kenmerkends bezit. Naar de meening van Debré is hun voorkomen „vraisemblablement moins rare”. Nicolle en Con-

seil meenen dat „certaines éphémères ne sont que des secondes rougeoles atténuées et contagieuses”. Zonder de frequentie van hun voorkomen te hoog aan te slaan kan men ze voor bepaalde personen noodzakelijk beschouwen, ten einde „permettre au sujet de faire son plein d'immunité” (Joannon).

Symptoomlooze immuniseering zonder aanwezigheid van passieve antistoffen.

In verband met de vraag of bij mazelen symptoomlooze immuniseering voorkomt, worde herinnerd aan de sero-prophylaxe, waarbij door toediening van antistoffen na de infectie de immuniteit symptoomloos verkregen kan worden. Debré acht het immuniseeren door symptoomlooze besmettingen mogelijk zonder inspuiten van serum: „une dose très faible de virus peut créer silencieusement l'immunité”. Stocks heeft statistisch de waarschijnlijkheid aangetoond, dat symptoomlooze besmettingen bij mazelen voorkomen. Naar zijn meening is de zoo ontstane immuniteit van voorbijgaanden aard. In 50% der gevallen gaat ze na 1 jaar, in 100% na 2 jaar verloren. Hoewel deze zeldzame immuniseering bij mazelen niet nader aangetoond kan worden, mag de mogelijkheid niet meer ontkend worden, tmeer daar bij andere infectieziekten het aantal dezer infecties steeds grooter blijkt te zijn.

Immuniteit van den zuigeling.

Evenals tegen roodvonk, diphtherie en poliomyelitis erft de

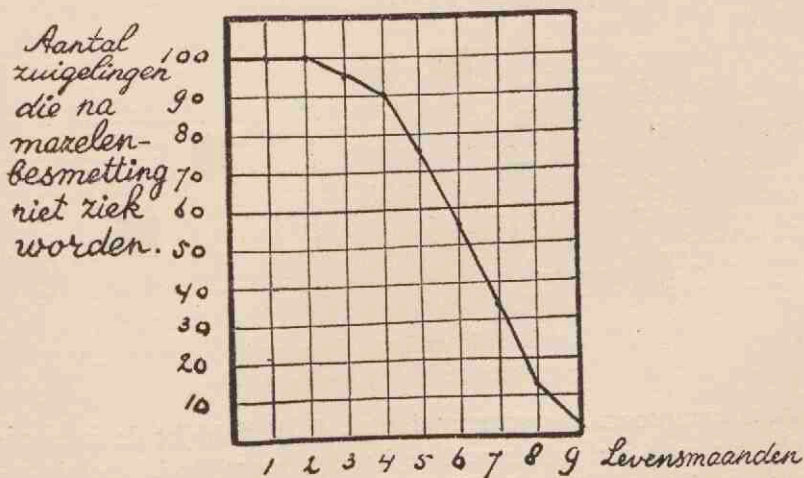


Fig. 11. Verdwijnen der mazelen-antistoffen bij immune zuigelingen (naar Ch. Herrman)

neonatus (van de immune moeder) ook tegen mazelen gerichte antistoffen. Borstkinderen hebben ten opzichte der hoeveelheid antistoffen geen voorsprong (Ronaldson acht de door de moedermelk toegevoerde antilichamen bestaanbaar). Gedurende den loop van het eerste levensjaar verdwijnen deze antistoffen langzamerhand. Volgens Prof. Gorter is een zuigeling (van een immune moeder) tot de 7e maand immuun. Uit de graphische voorstelling van het verdwijnen dezer immuunstoffen (fig. 11, naar Herrman) blijkt dat een absolute immuniteit slechts tot de 3de levensmaand aanwezig is, zoodat een zuigeling in de 6de levensmaand een vrij groote kans loopt mazelen te krijgen. Met deze omstandigheid diene men rekening te houden. Bij een besmetting in deze onvatbare periode kan de zuigeling onder invloed daarvan, zonder de ziekte te krijgen, een massieve immuniteit verwerven. Analoog dus aan de gemengde immunisering, die beschreven is bij de seruminjectie. Herrman schrijft, dat deze immunisering vooral omstreeks de 3de levensmaand te verwachten is.

Debré en Herrman hebben deze symptoomlooze immunisering herhaaldelijk gezien. In fig. 12 is een geval van Herrman weergegeven. In 1903 werd het kind B door de ziekte

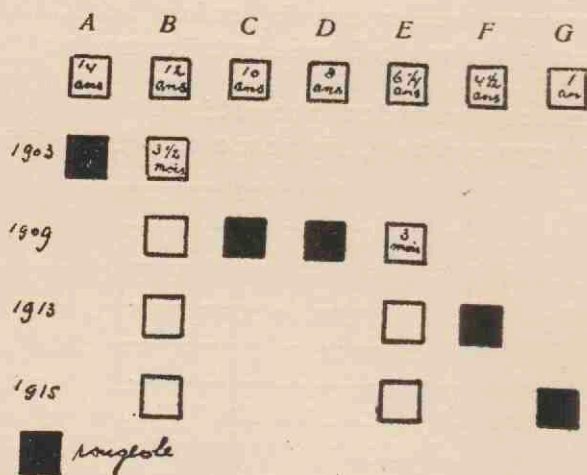


Fig. 12. Symptoomlooze immunisering bij mazelen.  
Naar Herrman-Debré.

van A symptoomloos geïmmuniseerd. In 1909 blijkt de immuniteit der nu 6-jarige B stand te houden tegen de besmettingen van de kinderen C en D, die wederom E symptoomloos immuniseeren. Uit de besmettingsmogelijkheden in '13 en '15 door

de ziekte van F en G blijkt, dat de immuniteit van de symptoomloos geïmmuniseerden niet bij die van de anderen achterstaat. Het lijkt zeer waarschijnlijk, dat deze symptoomlooze immuniseeringen in groote bevolkingscentra nog al eens voorkomen; zeker kan men ze niet uitsluiten (Zingher). Indien aan de mogelijkheid gedacht wordt, zullen ze eerder geobserveerd kunnen worden. Het is een reden te meer aan de anamnese een twijfelachtige waarde toe te kennen (Redlich).

Zooals uit fig. 11 blijkt, verdwijnen de tegen mazelen gerichte antistoffen van den zuigeling van een immune moeder langzamerhand. Worden zuigelingen, vóórdat deze stoffen geheel verdwenen zijn, besmet, dan kan een „forme fruste” ontstaan, welke gelijk op het morbilloid. Een licht verloop zonder complicaties is kenmerkend. Nauwkeurige observatie is noodig, wil men ze niet over het hoofd zien. Herrman en Debré melden verscheidene van deze gevallen gezien te hebben. Zelf zag ik er 2 (pag. 98 en 99).

## B. Vatbaarheid

Ofschoon de contagieuze index voor mazelen 95 bedraagt, beschouwt men de vatbaarheid in de praktijk als een absolute. Nadat tegen het eind van het eerste  $\frac{1}{2}$  levensjaar de geërfde immuniteit teloor is gegaan, blijft de grootte van dezen index voor den mensch constant, ongeacht leeftijd, sociaal milieu, geslacht, ontwikkeling, ras of woonplaats op aarde.

De juist vermelde mogelijkheden der symptoomlooze immuniseering maken het geciviliseerde milieu voor onderzoekingen over vatbaarheid *ongeschikt*. In geïsoleerd gelegen streken, waar tusschen de epidemieën vele jaren verstrijken, bestaat een gunstige gelegenheid den index te bepalen. IJsland en de Faröer-eilanden zijn hiervoor de klassieke voorbeelden. Op de Faröer-eilanden was in 1781 voor het laatst een mazelengeval geconstateerd, toen in 1846 een epidemie uitbrak: van de 6282 bewoners werden er 6000 ziek. Bij de daarop volgende epidemie in 1875 waren van 1634 bewoners (van een deel van het eiland) 680 door de vorige epidemie geïmmuniseerd; 72 personen bleven vrij van de ziekte, zoodat de contagieuze index 95,6 bedraagt (de Rudder). Andere schrijvers komen tot hetzelfde getal.

Vatbaarheid van den jongen zuigeling.

De 5% onvatbaren zijn uit theoretisch-immunologisch stand-



punt belangwekkend. Nog steeds wordt door sommigen (Hirsfeld, Nassau e.a.) het niet ziek worden in verband gebracht met een „*Reaktionsträgheit* des Neugeborenen”, zich uitend o.a. in het ontoegankelijk zijn der mucosae voor het virus. De hooge sterfte- en ziektecijfers voor jonge zuigelingen van niet immune moeders maken deze veronderstelling voor mazelen wel zeer onwaarschijnlijk. Geen New-Yorksche pasgeborene is vatbaar voor mazelen; de sterfte der zuigelingen onder 4 maanden is in Amerika op het platteland 3 maal grooter dan in de stad (hier nog veroorzaakt door zuigelingen van vroegere bewoners van het platteland), aldus Herrman. „Jusqu'à ce jour, nous n'avons jamais vu un nourrisson âgé de moins de trois mois être atteint de rougeole sans que sa mère le fût pareillement, et nous n'avons jamais vu une mère atteinte de rougeole ne pas contaminer son petit enfant” (Debré). Het weinig uitgesproken zijn van het exantheem en het enantheem van den jongen mazelen-zieken zuigeling mag kenmerkend zijn, het zijn de symptomen van de *atypisch* verlopende ziekte, evenals andere infecties bij den zuigeling atypisch verlopen. Het systematisch onderzoek naar stippels van Koplik is ook hier in vele gevallen de sleutel der differentiaal-diagnostiek. Tegenover het goedaardig begin staat het ernstige ziektebeeld der complicaties van het eindstadium.

#### Congenitale mazelen.

De groote vatbaarheid van den zuigeling voor mazelen komt mede tot uiting bij de z.g. congenitale mazelen. Het mazelen-virus kan, evenals het pokkenvirus, de vrucht transplantair infecteeren.

Bij praenatale mazelen heeft het exantheem zich intra-uterin ontwikkeld (gedurende de eerste maanden der graviditeit is het optreden van abortus een uitzondering, in de laatste maanden is dit frequent). Epidemiologisch is dit voor ons land van geen belang. In andere landen wel in geringe mate (Debré zag in Frankrijk in 2 jaar 6 gevallen), omdat op deze natuurlijke vaccinatie een levenslange immuniteit volgt. De immuniteit is het eenige verschijnsel waaruit het doorstaan van congenitale mazelen kan worden vastgesteld. Slechts zelden en bij toeval kon gedurende een obductie van de moeder het exantheem van het kind worden geconstateerd (praenatale pokken kunnen zich naast de immuniteit bovendien verraden door de crustae of litteekens van de huid). Bij post-

natale mazelen maakt de vrucht in utero het prodomaalstadium door en vertoont na de geboorte het exantheem.

Er zijn gevallen bekend van mazelen bij zuigelingen, waarvan de moeder juist voor de partus mazelen doormaakte, die bij den zuigeling veel later optraden dan met de mazelen-incubatie van de moeder overeenkomt. Men verklaart dit door aan te nemen, dat de resorptie van het virus of niet of slechts korten tijd is vooraf gegaan aan het opnemen van moederlijke antistoffen (sero-vaccinatie in utero).

Het verloop van de z.g. congenitale mazelen is zeer ernstig: Debré vermeldt 39 gevallen met 22 maal een letalen afloop.

Bestaat een aangeboren weerstand ten opzichte van het mazelenvirus?

Men zou de 5% onvatbaren in het keurslijf van den aangeboren weerstand kunnen sluiten, welke in het algemeen in de laatste jaren in verband met de meening van Weichardt — immuniteit door onspecifieke „Leistungssteigerung” der cellen of organen — bij sommige infecties wordt aangevoerd. Komt dit bij mazelen voor? Ofschoon het tegendeel niet is bewezen, maakt de groote waarschijnlijkheid der symptoomlooze besmetting een dergelijke veronderstelling overbodig (nog afgezien van het volkomen falen der op deze theorie berustende onspecifieke mazelenprophylaxe, zie pag. 111).

Ook voor den z.g. tijdelijken weerstand, waarbij een of meerdere kinderen uit het gezin niet ziek worden, terwijl eenige jaren later een besmetting wel door ziekte wordt gevolgd, weet men geen gereede verklaring. Hoogstwaarschijnlijk is hij het gevolg van een symptoomlooze besmetting met beperkten immuniteitsduur.

Ten slotte zouden kinderen met mazelen zonder exantheem, indien de diagnose niet gesteld werd, voor natuurlijk onvatbaar gehouden kunnen worden. Hoewel dit zelden voorkomt, heeft men ze met zekerheid vastgesteld (aanwezigheid van stippels van Koplik en het veroorzaken der ziekte met uitslag bij een vatbaar kind); ze zijn beschreven door Fischel, Krasemann, Koepe, Nobel, Apert e.a..

Men zou de vatbaarheid aldus kunnen kenmerken: van 100 ten opzichte van mazelen maagdelijke individuen, uit zich een besmetting in 95 gevallen als een gelijkvormig ziektebeeld, — ongeacht de complicaties — de overigen beantwoorden de besmet-

ting hoogstwaarschijnlijk of atypisch (zonder exantheem) of symptoomloos.

Het vermoeden bestaat dat in het endemisch mazelen-milieu *symptoomlooze besmettingen een niet onbelangrijke rol vervullen*, weshalve de gegevens ten opzichte der vatbaarheid in dit milieu onbetrouwbaar zijn.

### C. Genus epidemicus van het mazelenvirus

Bij een mazelenbesmetting vertoont het verloop der ziekte een constant beeld. Vertoont het virus virulentie-schommelingen? Is het juist de kwaadaardigheid van een epidemie toe te schrijven aan wijziging van den genus epidemicus? Waar in het algemeen een letaal verloop onbewust in oorzakelijk verband met virulentie wordt gebracht, moge er aan herinnerd worden, dat bij mazelen de mortaliteit beheerscht wordt door de compliceerende ziekten. Deze vormen echter een relatief klein deel van het totaal aantal ziektegevallen. Zondert men deze uit, dan blijkt dat het virus eeuwen lang hetzelfde ziektebeeld heeft veroorzaakt.

Een veelvuldige passage van mensch op mensch wordt soms aansprakelijk gesteld voor virulentie-toename (Picken). Indien mazelen als een seizoenziekte optrad, zou men aan atmosferische omstandigheden eenigen invloed op den genus epidemicus kunnen toeschrijven. Dit is echter niet het geval; voor een goede motiveering wordt naar het werk van de Rudder verwezen. Dat de mazelensterftecijfers een winter-voorjaar top vertoonen, houdt verband met de verhoogde longcomplicaties. Hoezeer uitwendige omstandigheden *schijnbaar* den genus epidemicus bepalen, blijkt instructief uit fig. 4, pag. 28: men kan bezwaarlijk veronderstellen, dat de genus epidemicus van al de weergegeven infectieziekten in 1918—1919 zich plotseling wijzigde.

In dichtbevolkte, geciviliseerde streken verlopen mazelen volgens sommigen (Fischel) minder heftig, goedaardiger. Hieruit hebben sommige schrijvers een verandering van de „Infektiosität” afgeleid of (en) een „doorgeziekt zijn” der leden van den cultuurstaat evenals bij andere beschavingsziekten. Indien men dit niet in geïsoleerd gelegen streken waarneemt, wordt het onwaarschijnlijk de oorzaak van het goedaardig verloop te verklaren door een veranderden genus epidemicus.

In het werk van de Rudder zoekt men onder het hoofd-

stuk „*Pathomorphosen* bei den Zivilisationsseuchen” mazelen tevergeefs. Deze schrijver meent: „Es gibt also keinen abgeschwächten Masernerreger”.

Naast het voorkomen van gewijzigde immuniteitsverhoudingen, mogen de mazelencomplicaties door hun sprekende sterftcijfers een gewijzigden genus epidemicus doen vermoeden, beide staan *naast* het primaire ziektebeeld. Door de gelijkvormigheid van het ziektebeeld en de groote vatbaarheid, is men geneigd het bestaan van een genus epidemicus te ontkennen.

## D. Het optreden der epidemieën

### I. Epidemieën in het endemisch milieu.

Het onafwendbaar regelmatig terugkeeren der epidemieën in de groote bevolkingscentra wordt door Stocks aldus beschreven: „Every alternate year the educational and health authorities of London prepare to receive the attack of measles, destined to make about one hundred thousand children miserable, to say nothing of their parents, to kill more than an thousand of them and to leave many more with health impaired for life”.

Deze epidemieën sterven niet geheel uit, omdat er door den geboorteaanwas steeds een vatbare generatie overblijft. Hier blijft de ziekte in sporadische gevallen als endemie aanwezig. Doen sporadische gevallen zich voor in een deel van de stad, waar de vatbare generatie een bepaalde grootte bereikt heeft, dan komen vrij plotseling wederom een groot aantal zieken. Naarmate een groote stad dichter bevolkt is en een intensiever verkeer heeft, wordt het interval der epidemieën kleiner.

Volgens Degkwitz kenmerken twee-jaarlijksche epidemieën een wereldstad.

Bij deze beschouwing is verondersteld, dat de besmetting steeds uitgaat van een mazelenzieke. In sommige zeer groote steden zal dit waarschijnlijk wel juist zijn, ofschoon dit niet aangetoond kan worden, omdat men geen ziekte-statistieken bezit. Debré en Joannon echter meenen, dat men *niet steeds* het optreden der epidemieën kan verklaren door tuschenkomst van een mazelenzieke.

Kunnen menschen virusdragers zijn, zonder de ziekte te vertoonen? Uit nauwgezette observaties van Wagner is gebleken, dat de „*atteintes frustes*” van mazelen contagieus zijn; zij liggen echter op den drempel van het klinisch waarneembare. Wat gebeurt er met het virus, wanneer immune menschen

besmet worden? Nicolle en Conseil hebben immune menschen met mazelenvirus geënt: het gelukte hun niet het virus in het bloed aan te toonen. Bij de cavia gelukte hun dit wel ten opzichte van typhus exanthematicus. Evenwel meenen zij in verband met bovenstaande vraag ten opzichte van het mazelenvirus, dat: „des infections inapparentes jouent un rôle dans la conservation du virus et par là dans la contagion”. Het virus zou in de groote bevolkingscentra aldus „tijdelijk geconserveerd” worden.

## II. Epidemieën buiten het endemisch milieu.

Uit de epidemieën in het endemisch milieu wordt het virus via de diverse verkeersmiddelen in minder dicht bevolkte streken gebracht. In 1846 werd op de Faröer-eilanden, na een 65-jarige epidemie-vrije periode, het virus door een schrijnwerker van een koopvaardijship overgebracht. Bij een zoo groot aantal vatbaren is het uitbreken eener epidemie duidelijk. De besmetting wordt mogelijk gemaakt door een zich in het prodomaalstadium bevindenden, nog niet zieken kiemstrooier. De epidemie sterft eerst uit, als er geen vatbare generatie meer is. Ze trotseert vrijwel alle hygiënische maatregelen. Ook de welstandsgrens staat een besmetting niet in den weg. Ze komt in elk gezin tot stand, waarvan een lid „sociaal” is geworden.

Het interval der epidemieën in deze streken is eveneens afhankelijk van de grootte van den geboorteaanwas. Hierdoor daalt de bevolkingsimmunitet meer of minder snel. Voorts wordt het wederom bepaald door de bevolkingsdichtheid en de intensiteit van het verkeer. Hoe grooter deze factoren zijn, des te frequenter de mazelenepidemieën.

Blijkens de morbiditeitsstatistiek van het Fransche leger, is daar — het geciviliseerde land met een dun bevolkt platteland — het interval der epidemieën op verscheidene plaatsen grooter dan 19 jaar. „In onze kazernes”, zoo deelt mij de Hygienist der landmacht, coll. Dornickx, mede, „is het voorkomen van mazelen nooit ter mijner kennis gekomen. Hoewel aangifte dezer ziekte niet verplichtend is, zouden dergelijke gevallen mij zeker worden gemeld, zooals b.v. ook bij rubeolae, welke vrij veelvuldig voorkomen, het geval is”. Het grootste interval der mazelenepidemieën in ons land, moet minder dan 19 jaar zijn. Desniettemin zullen toch enkele personen door de mazen van dit net heenslippen. Hiermede in overeenstem-

ming is de zeer kleine sterfte aan mazelen voor inwoners ouder dan 20 jaar.

Het frequent voorkomen van mazelenepidemieën in het Fransche leger, naast *afwezigheid* in het Nederlandsche, toont den invloed der bevolkingsdichtheid en intensiteit van het verkeer op den leeftijd waarop de inwoners door het mazelenvirus besmet worden. In Frankrijk, met ongeveer 8 inwoners per K.M.<sup>2</sup> (1926), zijn mazelen niet steeds een kinderziekte; in Nederland, met ongeveer 24 inwoners per K.M.<sup>2</sup> (1928), zijn mazelen bij uitstek een kinderziekte. Het platteland van ons Vaderland schijnt meer geciviliseerd te zijn dan dat van Frankrijk.

III. Mazelenepidemieën zijn schoolepidemieën.

Het mazelenvirus vindt zijn voedingsbodem op alle plaatsen waar de vatbaren zich verzamelen: de scholen en bewaarscholen. In het endemisch gebied vertoonen ze zich als wijkepidemieën. Hier worden de kinderen reeds op jongen leeftijd besmet; buiten dit milieu is de gemiddelde leeftijd van den mazelenzieke veel hooger.

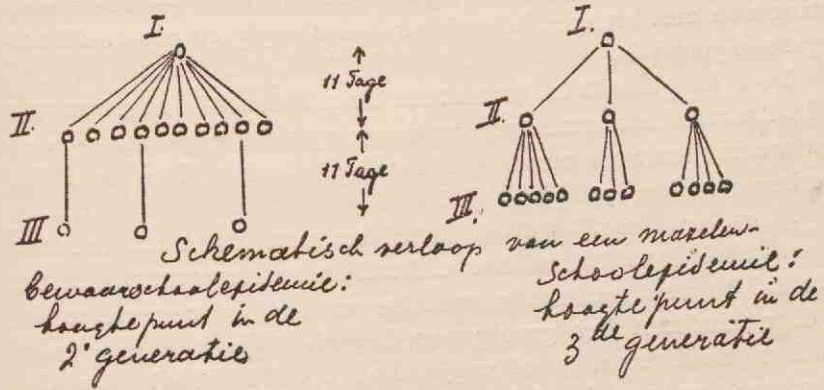


Fig. 13.

Een epidemie begint op een school schematisch (zie schema fig. 13) in aansluiting van het eerste geval na 11 dagen met betrekkelijk weinig gevallen in de tweede generatie. Deze kinderen besmetten nu hun klasgenooten, zoodat na 11 dagen het hoogtepunt der epidemie in de derde generatie voorkomt. Daarentegen vertoont een bewaarschool-epidemie haar hoogtepunt in de tweede generatie. Het intensievere contact der bewaarschoolkinderen is hiervoor een aannemelijke verklaring.

In sommige streken van Engeland bestaat voor mazelen een aangifte-plicht. Picken bestudeerde uit deze gegevens den invloed der school op den leeftijd waarop kinderen de ziekte doormaken. De primaire gevallen betreffen voor 34% kinderen jonger dan 5 jaar; daarentegen zijn in deze leeftijdsgroep 65,9% der gevallen secundair. Andere schrijvers komen tot overeenkomstige bevindingen.

Het effect der schoolsluiting, bedoeld als verhinderend der epidemie-uitbreiding, is afhankelijk van de melding der eerste gevallen. Uit het schema volgt het nuttelooze eener sluiting op het hoogtepunt der epidemie. Theoretisch zal van de sluiting der bewaarschool, onmiddellijk na melding van het eerste geval in een wijk of een gemeente, meer resultaat te verwachten zijn. Dan kunnen de kleine kinderen uit gezinnen waar nog geen (grootte-) schoolgaande kinderen zijn, waarschijnlijk de schoolbesmetting ontloopen. Treedt de ziekte toch nog in deze gezinnen op, dan komen deze kinderen in aanmerking voor de sero-prophylaxe — evenals de kleintjes uit andere gezinnen die door de (grootte-) schoolgaande jeugd besmet zijn. De kleintjes uit deze laatste gezinnen zullen — indien de bewaarschool na het optreden der ziekte gesloten werd — de besmetting dan niet brengen in gezinnen waar nog geen grootte-schoolgaande jeugd is.

Door aangifteplicht bestaat de mogelijkheid — afgezien van de daaruit voortspruitende epidemiologische gegevens — voor jonge kinderen de mazelenbesmetting te verschuiven naar den schoolgaanden leeftijd.

„Last not least” toonen de cijfers van Picken, dat een sero-prophylaxe buiten het ziekenhuis reden tot aanwending heeft. In het gezin zijn mazelen in 66% der gevallen bij jonge kinderen het gevolg van het ziek zijn van een ouder schoolgaand broertje of zusje. Dat op dit gebied voor den huisarts heel veel bereikbaar is, kan blijken uit dit proefschrift.



## ZEVENDE HOOFDSTUK

# DE MAZELNEPIDEMIE TE KLUNDERT EN OMGEVING BESTRIJDING MET RECONVALESCENTENSERUM

### A. Epidemiologische gegevens

#### I. Inleiding.

Vanuit mazelenepidemiologisch standpunt bezien blijkt Klundert in het Noord-Westen van Noord-Brabant een geïsoleerde ligging te hebben. Tusschen de epidemie van 1934 en de daaraan voorafgaande ligt een interval van 11 jaren.

Geographisch in vroeger eeuwen tot het graafschap Holland behorend, werd Noord-West-Brabant door een rampspoedigen stormvloed (den St. Elisabethsvloed in 1421) — welke het Hollandsch Diep deed ontstaan — van het moederland gescheiden. De vruchtbare kleigrond en o.a. de bouwtrant der stadjes en dorpen verraden in dit hoekje van Brabant hun oorspronkelijke Hollandsche afkomst.

De kom der gemeente Klundert is gebouwd als stadje, voorheen als vesting. Het in zuiver laten-Renaissance stijl opgetrokken raadhuis (anno 1621) en de restanten der aarden wallen getuigen van een grijs verleden. In de kom der gemeente wonen  $\frac{3}{5}$  deel der inwoners; het overige deel is over de rondom liggende gehuchten en Moerdijk — dat voor een klein deel gemeentelijk tot Klundert behoort — verspreid.

Hoewel de kom buiten het net der groote verkeerswegen ligt, houden een tweetal autobusdiensten via secundaire en tertiaire wegen het contact met de buitenwereld in stand. Hiervan is Breda de plaats, welke het meest frequent contact met Klunderts inwoners heeft (mede omdat de meeste patiënten in de ziekenhuizen aldaar worden opgenomen). Naar men mij mededeelde heerschen in Breda mazelen endemisch. Een stoomboot, welke passagiers van en voor Klundert van het aan het Hollandsch Diep gelegen gehucht Noordschans opneemt, heeft zich in den stoom-benzine strijd gehandhaafd. Ze onderhoudt een dagelijksch direct contact met een onzer grootste bevol-



kingscentra, Rotterdam (via Dordrecht). Dank zij een laag tarief, wordt van dit minder moderne vervoermiddel nog een ruim gebruik gemaakt, ofschoon de motortractie te land de meeste reizigers vervoert.

Niet voor *alle* acute beschavingsziekten blijkt deze geïsoleerde ligging van Klundert. Slijmhoestepidemieën zijn in de kom vrij frequent. In 1935 deden zich de gevallen epidemisch voor; in '33 heerschte er een vrij groote epidemie. Ook in daaraan voorafgaande jaren kwamen epidemieën met intervallen van betrekkelijk korten duur voor. Stelt men hier het groote interval der mazelenepidemieën tegenover, dan blijkt, dat in hetzelfde milieu — dus gelijke factoren ten opzichte van het verkeer (besmettingsmogelijkheden), bevolkingsdichtheid en bevolkingsaanwas — de snelheid waarmede de bevolkingsimmuniteit voor deze ziekten tot stand komt, afhankelijk is van het kiemstrooiend vermogen van den verwekker. Blijkbaar is dit voor pertussis *buitensporig hoog*, zóó hoog dat zelfs in een kleine gemeente als Klundert de verschuiving van het ziek worden naar jeugdigen leeftijd die van de groote stad nadert. Dit in het oog loopend verschil wordt veroorzaakt door het verschil in kiemstrooiend vermogen (fig. 14).

Kiemstrooiend vermogen	Mazelen	Pertussis
Tijdens prodomaal stadium	groot kort van duur 5—6 dagen  beperkt: kind thuis of te bed	zeer groot lang van duur 2—3 weken  onbeperkt: zelden te bed
tijdens de ziekte	beperkt: door bedligging	onbeperkt: kind speelt op straat
als forme fruste	practisch afwezig	frequent

Fig. 14. Verschil in kiemstrooiend-vermogen tusschen mazelen en pertussis.

Een geïmporteerde pertussiskiemstrooier veroorzaakt in Klundert 5 maal frequenter een pertussisepidemie, dan een van buiten komend mazelenpatiëntje een mazelenepidemie doet ont-

staan. Daar ook bij pertussis de sterftekans stijgt naarmate het kind jonger is, kan hieruit worden afgeleid, dat de betekenis van pertussis als beschavingsziekte *zeker niet minder* is te achten dan die van mazelen.

## II. Verloop der epidemie.

Eind Maart '34 begint de epidemie in de kom van Klundert. Ze is vooraf gegaan door een te Moerdijk, waarvan enkele van de laatste gevallen op 12 Maart '34 den 2den exantheemdag vertoonden. Daar mazelenepidemieën schoolepidemieën zijn, kan elke plaats of gehucht met een of meerdere scholen als een epidemiehaard worden beschouwd.

In fig. 15 zijn Klundert en omliggende plaatsen en gehuchten weergegeven als centra van scholen. De verkeerswegen zijn naar volgorde van hun belangrijkheid genummerd.

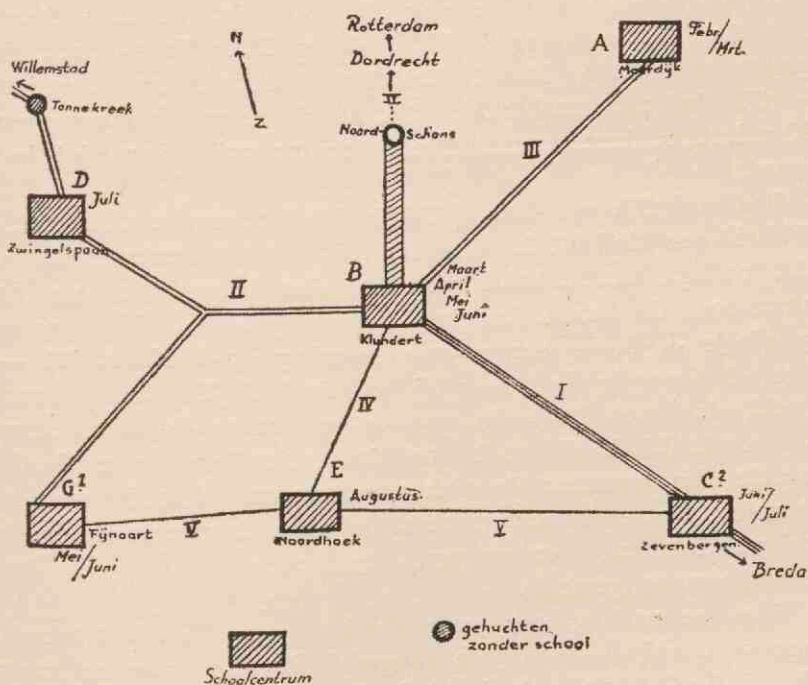


Fig. 15. Klundert en omgeving.

De laatste gevallen van de scholen van Moerdijk (A) in Maart sluiten niet juist aan bij de eerste gevallen der scholen van de kom van Klundert (B) in Maart-April-Mei-Juni. Vanzelfsprekend bestaat de mogelijkheid, dat de ontbrekende schakel niet onder mijn behandeling is gekomen (alle nu te bespreken

gegevens betreffen de patiëntjes die in behandeling zijn gekomen, ze berusten niet op anamnestiche gegevens). Het centrum C<sup>1</sup> (scholen van Fijnaart, Mei-Juni) is waarschijnlijk de opvolgende schakel van B. Op centrum C<sup>1</sup> sluit D aan (school Zwingelspaan, Juli), hetgeen begrijpelijk is, daar dit gehucht gemeentelijk Fijnaart is. Wederom aan B passend volgt het centrum C<sup>2</sup> (scholen te Zevenbergen, Juni-Juli). Ten slotte schijnt het meest Zuidelijk gelegen centrum E (school te Noordhoek, Augustus, zie pag. 101) de opvolgende schakel van C<sup>2</sup> te zijn. In hoeverre de epidemie te Zevenbergen de bron is geweest van de in '35 geheerscht hebbende epidemie in het oosten van Brabant, is niet na te gaan.

Met vrij groote waarschijnlijkheid is Klundert voor de omliggende plaatsen (behalve Moerdijk) de besmettingsbron geweest. Te oordeelen naar de tijdstippen, waarop de kinderen der verschillende scholen ziek zijn geworden en in verband met het op ongeveer 8 K.M. gelegen Moerdijk — waar de groote verkeersweg Noord—Zuid het plaatsje dwars doorklieft — lijkt het aannemelijk Moerdijk als de besmettingsbron voor Klundert te beschouwen. Dit is echter *vrij zeker niet* het geval.

Onafhankelijk van deze epidemie, heeft naar alle waarschijnlijkheid een kind uit IJsselmonde (dit was het eerste patiëntje dat collega van Schaick voor mazelen behandelde) via de stoomboot de besmetting in Klundert gebracht. Mijn eerste patiëntje J. B. — eerste exantheemdag op 9 Maart '34 — heeft 1½ uur in de kamer bij het kind uit IJsselmonde vertoefd, dat toen hangerig was en na eenige dagen mazelen vertoonde. Dit kind was besmet door vriendinnetjes te IJsselmonde, die eveneens de ziekte vertoonden (daar heerschten mazelen). Op 23 Maart kwamen de volgende contacten onder behandeling (ze werden eerst op het einde van den 2en exantheemdag gemeld).

Deze besmettingsbron voor de kom van Klundert wordt nog waarschijnlijker uit de rangschikking der gevallen naar den datum, waarop de behandeling aanvangt en de school, welke bezocht wordt. Het eerste mazelenpatiëntje behoort thuis op school A,

School A :	eerste pat.	9 Maart,	laatste pat.	9 Juni
School B :	„	22 Maart,	„	25 Mei
School C :	„	3 April,	„	14 Juni

weshalve de veronderstelde weg der besmetting zeer vermoedelijk juist zal zijn. Het vrij groote interval tusschen de epidemieën van school A en C vindt een redelijke verklaring in het feit, dat de scholen A en B een gemeenschappelijke bewaarschool bezitten, terwijl die van school C afzonderlijk is.

Eén patiëntje van school B is buiten beschouwing gebleven. Dit kind heeft (als secundair geval in het gezin) op 21 Juni den eersten exantheemdag vertoond, doch heeft maanden tevoren de school niet bezocht. Het oudere zusje (het primaire geval), dat de school eveneens zelden of niet bezocht, is zeer waarschijnlijk besmet geworden door de kinderen van school C, aangezien dit gezin juist bij school C woont en kinderen dezer school regelmatig het „winkeltje” plegen te bezoeken, waar dit 13-jarig meisje de „klanten” bedient.

Besmetting buiten schoolbezoek is veelvuldig voorgekomen. Trots „isolatiemaatregelen” der ouders (op een kleine plaats is het optreden van een „besmettelijke” ziekte spoedig bij het publiek bekend), zijn kinderen van verschillende gezinnen, waarin geen school- of bewaarschoolgaande jeugd was, toch besmet geworden. Vermoedelijk zijn de omstandigheden voor een dergelijke besmetting in kleine plaatsen gunstiger dan in de steden.

De epidemie heeft een groote uitgebreidheid gehad. De oudste patiënt was een 48-jarige man, de jongste een zuigeling van 4 maanden.

Eén patiënte doorstond zeer waarschijnlijk de ziekte voor de tweede maal, zij het ook als een goedaardig, onvolledig ziektebeeld.

Waarschijnlijk hadden 2 patiëntjes mazelen zonder exantheem.

### III. Verhouding der primaire en secundaire gevallen.

Voor school B is het aantal der primaire en secundaire gevallen nagegaan:

School B	{	Primaire gevallen	24	33%
		Secundaire „	49	67%

Eenzelfde groepeerings voor de drie scholen van de kom van Klundert geeft de volgende cijfers:

Klundert (kom)	{	Primaire	gevallen	32%
		Secundaire	„	68%

In verband met het groote gevaar voor de kleintjes, is het percentage van de primaire en secundaire gevallen bepaald bij kinderen onder 6 jaar:

Klundert (kom)	{	Primaire	gevallen onder 6 jaar:	20	18%
		Secundaire	„	6	„

Picken vond voor de door hem bestudeerde epidemie resp. 34 en 66%; hierbij is de scheiding bij de 5-jarigen getrokken. Dit feit en de Brabantsche kinderrijkdom zijn vermoedelijk oorzaak voor het hoogere percentage der secundaire gevallen van de Klundertsche epidemie.

Deze groepeerings toont metterdaad de ruime mogelijkheid eener prophylactische behandeling. Bijna 70% der mazelenkinderen *presenteeren zich voor deze prophylaxe*, welke — het mag in dit verband nog wel eens opgemerkt worden — uitvoerbaar is, aangezien mazelen een constante incubatie vertoonen. Een scherper gestelde indicatie voor een medische behandeling treft men zelden aan: juist die kinderen, die de grootste sterftekans vertoonen, zijn voor  $\frac{8}{10}$  deel bereikbaar voor prophylactische behandeling. Het bijzondere dezer omstandigheden treedt duidelijk aan het licht, indien men zich dit bij andere beschavingsplagen (diphtherie en tuberculose) realiseert.

#### IV. Vatbaarheid.

De bijzondere omstandigheden der epidemie te Klundert boden mij gelegenheid de vatbaarheid voor mazelen in het niet-endemisch milieu te bestudeeren. De weinig vlottende bevolking dezer streek maakt de beoordeeling der vatbaarheid minder gecompliceerd. In vele gezinnen waren mazelen voorheen nog niet voorgekomen; in andere bestond er een interval van ongeveer 11 (in enkele zelfs van 16 jaren). Een tusschentijds epidemietje van eenigen omvang, welks bestaan mijn collega en mij onbekend zou zijn gebleven, is met vrij groote zekerheid onmogelijk te achten. De epidemie van '23—'24 kon o.a. nader vastgesteld worden door toevallige omstandigheden (als verjaardagen van zieke kinderen). Bovendien hebben *alle* ouders de negatieve mazelenanamnese aan-

gegeven, hetgeen in overeenstemming is met mijn eigen gezin.

Voorts pleit de leeftijd der patiëntjes hier eveneens voor. Vóór de epidemie van '34 is wel eens een enkel plaatselijk gebleven geval voorgekomen. Na de epidemie van '34 zag mijn collega o.a. een uit Rotterdam geïmporteerde mazelen, met zieke contacten in dat gezin, zonder verdere uitbreiding, hetgeen door de toen aanwezige zéér groote bevolkingsimmunitet begrijpelijk is. Zelf zag ik in dat jaar 2 gevallen uit het zuiden en oosten van Brabant, eveneens zonder verdere uitbreiding. In '36 kwamen wederom mazelen voor in eenige gezinnen, welke in '34 gespaard bleven (van de met serum geïmmuniseerden uit de epidemie van '34 hebben verschillende mogelijkheden tot besmetting gehad, geen enkele heeft de ziekte vertoond).

In het nu volgende is de vatbaarheid beoordeeld naar de *besmetting in het gezin*. Waar de contagieuze index voor den mensch onafhankelijk is o.a. van zijn woonplaats op de aarde, zijn er geen motieven de kinderen dezer streek als bijzonder vatbaar (onvatbaar) te beschouwen.

Gedurende de epidemie werd voor 102 gezinnen hulp ingeroepen. Van de 438 kinderen zijn er 100 volgens de anamnese door vroegere epidemiën geïmmuniseerd. In '34 zijn deze niet ziek geworden, uitgezonderd één (zie pag. 102), hetgeen voor een juiste anamnese pleit. De 77 met serum behandelde kinderen blijven buiten beschouwing. Van de 261 kinderen zijn er 247 ziek geworden, 14 hebben niet met ziekte gereageerd (fig. 16).

Totaal aantal	Vatbaar		Geïmmuniseerd	
	ziek	niet ziek	natuurlijk door een vorige epidemie	door serum
Gezinnen 102				
Kinderen 438	247	14	100	77

Fig. 16. Overzicht der vatbaarheid voor mazelen te Klundert gedurende de epidemie van '34.

Het schijnbaar niet ziek worden *kan* het gevolg zijn van symptoomlooze immunisering, hetgeen kan voorkomen bij

jonge zuigelingen tot ongeveer 4 maanden oud, indien er dan mazelen in het gezin heerschen (pag. 66). Ten einde deze mogelijkheid te elimineeren, zijn de gezinnen geselecteerd in „maagdelijke” en „niet-maagdelijke”. Met „maagdelijke” worden die gezinnen bedoeld, waarvan de vorming dateert na de epidemie van '23/'24, zoodat de kinderen uit deze gezinnen *niet* aan besmetting van broertjes of zusjes blootgesteld geweest kunnen zijn. Voorts maakte de weinig vlottende bevolking het mij mogelijk alle gezinnen, die zich van elders hier vestigden, buiten beschouwing te laten, zonder dat hierdoor het aantal te beoordeelen gezinnen belangrijk kleiner wordt.

Vatbaarheid in „maagdelijke” gezinnen.

De „maagdelijke” gezinnen zijn dus vanaf 1924 te Klundert woonachtig. Sedert '24 zijn de kinderen steeds onder mijn toezicht geweest, vanaf hun geboorte tot hun mazelen heb ik ze kunnen volgen. Naar mijn meening zijn thans mogelijke factoren voor het bestaan van een symptoomlooze immunisering met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid uitgesloten. Uit fig. 17 blijkt: *indien één kind mazelen in het „maagdelijke” gezin brengt, worden alle kinderen ziek; de z.g. contagieuze index bedraagt 100.*

„Maagdelijk” totaal aantal		Vatbaar	
		aan besmetting blootgesteld	ziek geworden
Gezinnen	55		
Kinderen	215	215	215

Fig. 17. Vatbaarheid voor mazelen in „maagdelijke” gezinnen gedurende de epidemie te Klundert in 1934.

De met serum behandelde kinderen zijn buiten beschouwing gebleven; wel zijn de geïmmuniseerden in den vorm van een morbilloid ter beoordeeling in aanmerking genomen (immers een morbilloid is het zichtbare bewijs van een plaats gehad hebbende besmetting en geslaagde beschutting). Een natuurlijke weerstand bij kinderen in de maagdelijke gezinnen komt *niet* voor.

Gelijktijdig komt nu aan het licht dat de kinderen, die

niet ziek zijn geworden, *uitsluitend* voorkomen in de „niet maagdelijke” gezinnen, dus zulke waar één of meerdere kinderen door een voorafgegangene epidemie zijn geïmmuniseerd (fig. 18). Men zou voor het niet ziek worden een natuurlijke weer-

Gezinnen:	Kinderen	Vroeger geïmmunis.	Ziek geworden	Niet ziek geworden
30 „niet-maagdelijk”	191	100	77	14
55 „maagdelijke”	215	0	215	0

Fig. 18. Vatbaarheid voor mazelen in „niet-maagdelijke” en „maagdelijke” gezinnen gedurende de epidemie te Klundert in '34.

stand kunnen aannemen. Bij nadere beschouwing blijkt echter dat het volgende nog van belang is op te merken:

1. In het gezin P. N. zijn 5 opeenvolgende kinderen niet ziek geworden: de moeder kan zich hun ziekte niet herinneren, hetgeen bij een groot aantal kinderen (12) niet onbegrijpelijk is. De 5 oudsten en de 2 jongsten zijn wel ziek geweest. Dit gezin was niet steeds in Klundert woonachtig.

2. Een zelfde onzekerheid omtrent het niet ziek geweest zijn, treft men aan bij 3 kinderen (niet de oudste) van het gezin G. d. G. (8 kinderen). Gezien de vroegere woonplaats van dit gezin, is het al of niet ziek geweest zijn niet te beoordeelen.

3. Van het 9-jarig kind uit het gezin C. (11 kinderen) wordt door de ouders het verschoond blijven der ziekte met zekerheid aangegeven. Wederom valt op, dat het niet het oudste kind is.

4. Ook het 7-jarig kind uit het gezin van D. (8 kinderen) heeft de ziekte niet doorgemaakt, het is het 5de kind.

5. Het 16-jarige en het 12-jarige kind uit het gezin van E. (10 kinderen) hebben met de epidemie niet meegedaan. Het zijn 2 opvolgende kinderen, de oudere zijn voorheen geïmmuniseerd. Uit de anamnese kon stille immunisatie niet vastgesteld worden, ofschoon dit voor de 16-jarige waarschijnlijk is, daar in hun woonplaats  $\pm$  16 jaar geleden de voorlaatste epidemie heeft geheerscht. Voor de 12-jarige blijft het niet-ziek worden onverklaard.

6. In het gezin F. (9 kinderen) is het een 15-jarig kind (het zesde), dat van de ziekte verschoond bleef. Symptoom-



looze immunisatie is zeer waarschijnlijk: dit kind was eenige maanden oud toen in het gezin mazelen heerschten.

7. Van een 10-jarig kind uit het gezin van G. kon de schijnbaar aangeboren weerstand als het gevolg van symptoomlooze immunisatie worden vastgesteld (fig. 19): op den Nieuwjaarsdag van '24 lag het oudste kind met mazelen te bed.

geboorte datum	7/5 '22	19/8 '23	18/7 '24	9/8 '25	9/10 '26	6/5 '28	6/3 '30	19/7 '32
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1923/1924	■	⊕						
1934	⊗	⊕	■	■	■	■	■	■

vatbaar      ■ mazelen

⊗ vroeger mazelen doorstaar.      ⊕ Symptoomloos geïmmuniseerd

Fig. 19. Symptoomlooze immunisatie van een zuigeling van 4 maanden, gedurende de mazelen-epidemie in 1923 te Klundert.

Van deze 14 gevallen blijven er 2 over, waarvoor een natuurlijke weerstand niet is uit te sluiten. Wel bestaat ook in deze gevallen de mogelijkheid der symptoomlooze immunisatie, daar vroeger in hetzelfde gezin oudere kinderen mazelen hebben gehad. Waar de kinderen uit „maagdelijke” gezinnen een contagieuze index van 100 vertoonen, is *twijfel gerechtvaardigd* ten opzichte van het bestaan van een aangeboren weerstand.

## B. Verzamelen en bereiding van het serum

Mij stond bij het begin der epidemie geen reconvalescentenserum ter beschikking. De aanleiding zulks te verkrijgen deed zich spoedig voor.

Het eenigst kind uit het gezin H. doorstond een ongecompliceerde mazelen. Eenige dagen na het hoogtepunt der ziekte, vertelde ik den ouders — nog onder den indruk van het vrij

ernstig ziektebeeld — dat het bloed van hun kind nu stoffen bevatte, welke, bij anderen ingespoten, mazelen deden voorkomen of minder ernstig verlopen. Dit kwam de echtgenoot van het familielid I. ter oore. De gezondheidstoestand hunner twee kinderen liet dikwijls te wenschen over; bovendien waren ze congenitaal luetisch. Door moederlijke bezorgdheid gedreven, werd spoedig familieraad gehouden: te zijner tijd zou Jantje een bloedoffer brengen. Spoedig hierna kreeg de oudste mazelen, zoodat de jongste met serum prophylactisch behandeld kon worden. Daarbij genoot ik het voorrecht de bezorgde ouders ten aanzien van hun jongste spruit gerust te kunnen stellen (nadere bijzonderheden zijn vermeld op pag. 54). De negatieve reactie van Wassermann van Jantje's ouders was mij bekend.

Dank zij de *geringe hoeveelheid serum*, welke in het algemeen toegediend wordt, in het *bijzonder*, indien de bescherming door middel van het morbilloid plaats heeft, was het eerste bloedoffer bovendien nog toereikend voor 3 kinderen uit andere gezinnen, waar wederom gevers gevonden werden. Dusdoende kwam ik in het bezit van een steeds grooter wordenden serumvoorraad.

Omstandigheden van technischen aard zijn, naar het oordeel der schrijvers, de reden dat de sero-prophylaxe niet die uitgebreide toepassing vindt, welke wenschelijk is. De kliniek kan ten eenenmale niet voorzien in de serumbehoefte voor algemeen gebruik; op sommige plaatsen kan ze nauwelijks zichzelf bedruipen. De patiënten uit de algemeene praxis kunnen een overvloedige serumbron vormen; ze zijn dit niet, omdat, zelfs naar de meening van Degkwitz, hier de serum-bereiding technisch onuitvoerbaar is. Waar de door mij gevolgde, *eenvoudige techniek wel resultaat gaf*, meen ik de beschrijving daarvan niet achterwege te mogen laten.

Steeds is van het standpunt uitgegaan de ouders naarmate hunner ontwikkeling omtrent de te treffen maatregelen in te lichten. Nooit werd de punctie uit hoofde van religieuze overwegingen geweigerd. Nerveuze kinderen kwamen niet in aanmerking. Een prikje in den arm werd, zonder dwang, gaarne geëruild voor een sinaasappel. Trouwens, de snel ingestoken, scherpe naald veroorzaakt weinig pijn: de venapunctie verloopt als een bijna pijnloos prikje. Dit wordt door de ouders geaccepteerd. Ten slotte doet de aspiratie met de recordspuit

de punctie bij kinderen, ook jonger dan 6 jaar, gelukken. Deze gesloten venapunctie *verzekert de steriliteit*. De kleine hoeveelheid (20 cc bloed) moge een nadeel schijnen, metterdaad vormt ze den grondslag voor de toepassing der sero-phylaxe in de algemeene praktijk.

Zoodra het verloop der temperatuur van den a.s. gever na het hoogtepunt der ziekte een ongecompliceerde mazelen doet verwachten, wordt de afspraak voor de punctie gemaakt, opdat gedurende de reconvalescentie de temperatuur gecontroleerd kan worden. Vooral in kleine plaatsen, waar men al geruimen tijd praktiseert, geeft de vraag of een reconvalescent als gever zal fungeeren in den regel *weinig* moeilijkheden. Door een vroegere kennismaking met het gezin kan men zich omtrent de reactie van Wassermann georiënteerd hebben. Vanzelfsprekend komen kinderen, wier ouders (broertjes of zusjes) voor tuberculose onder behandeling geweest zijn, niet in aanmerking. Gedurende de reconvalescentie overtuigt men zich nog eenige malen van een ongestoord verloop. Naast het physisch onderzoek zijn de gegevens van de moeder waardevol en bijna steeds betrouwbaar.

#### Bloedonttrekking.

Op den 9den, 10den of 11den dag, naarmate het meer of minder druk in de praktijk is, wordt het te gebruiken instrumentarium medegenomen. Dank zij de automobiel, behooren reeds tot de dagelijksche uitrusting: schaar, pleister, hydrophyle zwachtels, steriel gaas, watten, aether en een Nord-compressor. Als punctie-materiaal wordt nu het volgende uit de spreekkamer bijeen gegaard en tezamen uitgekookt: 6 scherpe injectienaalden niet langer dan 5 cm met korten bek, 2 venapunctienaalden (voor kinderen ouder dan 12 jaar), 4 recordspuiten van 20-30 cc, 6 reageerbuisen met passende kurken en 2 maatglazen van 100 cc.

Na de sterilisatie wordt het geheel in een sterielen handdoek gebracht; na afkoeling worden de spuitzen gemonteerd. De glazen cylinderwanden worden door een strookje vloeipapier en een elastiekje aan het oog onttrokken, evenals de met kurken voorziene reageerbuisjes en de met geflambeerde wattenproppen voorziene maatglazen. De uiteinden der spuitzen worden, evenals de naalden steriel verpakt. Dit alles wordt in 2 handdoeken gebracht. Met de vooral niet te vergeten sinaasappelen of iets dergelijks is men punctievaardig.

Aldus uitgerust verwekt het betreden van het ziekenvertrek *geen* vrees. De uitverkoren gever wordt nu op de huistafel gelegd, dicht bij het raam. Bij het bespeuren van eenigen tegenstand, wordt van de punctie afgezien. Tevoren is nagegaan, van welken arm het meeste succes te verwachten is. De juiste kracht van de stuwing — vooral niet te sterk — is van groot belang.

Nadat de huid met aether is gereinigd, is de juiste graad van stuwing bereikt. De vrij zware spuit — met van de huid af gerichte naaldopenening — vormt tusschen duim en 2 vingers een stabiel, makkelijk hanteerbaar geheel, dat direct op de vena wordt gericht. Gedurende een oogenblik van intensieve afleiding van het kind, belandt de naald door een kleine snelle manoeuvre in de vena. *Binnen  $\frac{3}{4}$  minuut* heeft de spuit zich gevuld. Met de linkerhand wordt nu de compressor ontspannen en terwijl door middel van een gaasje lichten druk uitgeoefend wordt op de plaats waar de naald de huid doordringt, wordt de spuit-met-naald snel teruggetrokken. Direct hierop wordt het beloofde verheugd in ontvangst genomen.

Voorzichtig — men heeft nu voldoende tijd — wordt de inhoud van de recordspuit in een reageerbuisje gespoten. Er wordt geen druppel gemorst; het kind heeft geen druppel bloed gezien. Het heeft zich gedurende de behandeling rustig gehouden. Het doet zulks, omdat men het gevraagd heeft en het er niet toe gedwongen heeft. Men vraagt zijn actieve medewerking en laat het met een gaasje flink op de plaats der punctie drukken, totdat het pleistertje gereed is. Assistentie is onnoodig, ja ongewenscht.

#### Verzorging van het serum.

De verdere verzorging van het punctaat vereischt geen bijzondere maatregelen. Op advies van coll. Timmerman blijft de reageerbuis minstens 2 uren in een donker hoekje van de spreekkamer staan. Met een uitgegloeide breinaald wordt — na afkoeling — de scheiding tusschen bloedkoek en reageerbuiswand tot stand gebracht. Het coagulum zakt nu meestal op den bodem. Na deze bewerking verblijft het 2 maal 24 uren in den kelder.

Bij het afschenken van het serum bewijst de uitgegloeide breinaald wederom goede diensten: het coagulum wordt verhinderd het reageerbuisje te verlaten, zoodat *practisch al het serum* afgeschonken kan worden. Zodoende leveren 20 cc

bloed 10 cc serum. Weliswaar zijn de laatste cc rood gekleurd, zoodat het serum een licht rose kleur vertoont, dit doet echter niets af aan de bruikbaarheid of de duurzaamheid van het serum. Het serum wordt geschonken in pillenfleschjes met goed sluitende stop (vanzelfsprekend vooraf gesteriliseerd). Volgens aanwijzing van coll. Timmerman wordt op 100 cc serum 1 cc superol 10% toegevoegd; het wordt bewaard in den kelder.

Een bekende reactie van Wassermann der ouders geeft *voldoenden* waarborg voor het serum der kinderen. Een later ingesteld onderzoek van een deel van het serum aan het Rijks-Instituut voor de Volksgezondheid heeft dit bevestigd. De gelijktijdig verrichte contrôle op steriliteit leverde een gunstig resultaat op.

Ten einde den invloed van superol als conserveermiddel voor reconvalescentenserum na te gaan, werd in Maart '36 een hoeveelheid van het overgebleven serum ter onderzoek opgezonden. Dit serum was dus 1½ jaar geleden bereid en *niet* in een voortdurend gesloten milieu bewaard: vele malen werd een bepaalde hoeveelheid uit het fleschje gezogen, zoodat de buitenlucht meerdere malen toegang heeft gehad. Het werd volkomen steriel bevonden, zoowel anaëroob als aëroob, waarmede een gunstige werking van het superol op het stand houden der steriliteit onder deze omstandigheden bewezen is.

Toen in den zomer van '36 in Klundert wederom mazelen voorkwamen(\*) werd mij de gelegenheid geboden de werking van het 1½ jaar oude serum te beproeven. Bij 8 vatbare kinderen werd door verdubbeling der oorspronkelijke dosis dezelfde beschutting verkregen als met versch serum.

De injecties hebben nimmer eenige locale, noch algemeene reactie veroorzaakt (zie pag. 101). Het superolserum vertoonde geen verschil met serum zonder superoltoevoeging. Alle injecties zijn intramusculair toegediend, meestal in de M. glutaci, een enkele maal in de M. erector trunci.

### C. Uitkomsten der serumaanwending in de praktijk

#### I. Algemeen overzicht.

Het reconvalescentenserum vermag in een ziekenhuis de

---

(\*) Hierbij wordt opgemerkt dat ook voor Klundert na ± 1925 het contact met groote bevolkingscentra — door vermeerdering van het aantal verkeersmiddelen — intensiever is geworden.

uitbreiding van een binnengeslopen mazelengeval tot een epidemie te stuiten. Zelden zal men in de algemeene praktijk zich genoodzaakt zien ten opzichte van een bepaalde bevolkingsgroep met een dergelijk oogmerk het serum aan te wenden. Men heeft de mazelen-epidemieën te accepteren. Evenwel stelt het serum ons in staat in het gezin, dat bij deze plaag als een ziekenhuis-in-het-klein is te beschouwen, de epidemie te stuiten. Bovendien hebben de met serum behandelde kinderen een bepaalden immuniteitsgraad verkregen, welke of levenslang is, of van dien aard, dat een volgende besmetting practisch steeds door een licht verloopende ziekte (zie pag. 53) gevolgd wordt.

Gedurende de epidemie zijn geen zuiver passief immuniserende injecties gegeven. Daarvoor was geen indicatie aanwezig. Voorts maakte de vrij lange duur der epidemie in de kom der gemeente — van begin Maart tot medio Juni — eventueele herbesmetting niet onwaarschijnlijk.

Bovenal zijn de jonge kinderen behandeld, voor zoover mogelijk, ook oudere. Nadat een voorraad serum verkregen was, kon in één gehucht (pag. 101) de epidemie in elk gezin bestreden worden.

Bij de thans te beschouwen resultaten der sero-prophylaxe moge ten aanzien van uit te oefenen critiek in verband met het voorafgaande, opgemerkt worden, dat:

1. de diagnose mazelen vast stond;
2. alle kinderen in maagdelijke gezinnen door het primaire geval besmet worden;
3. in de maagdelijke gezinnen de injecties toegediend werden, nadat het primaire geval was vastgesteld.

Tegenover de „maagdelijke” gezinnen (fig. 20) waarin de sero-prophylaxe werd toegepast, zijn ter vergelijking „maagdelijke” gezinnen geplaatst waarbij deze prophylaxe achterwege bleef.

Aantal „maagdelijke” gezinnen 72	Kinderen	Onbeschermd	Beschermd	Ziek
Zonder serumprophylaxe 43	169	169	0	169
Met serumprophylaxe 29	70	25	20	25

Fig. 20. Resultaten der sero-prophylaxe in „maagdelijke” gezinnen.

De ervaring der maagdelijke gezinnen geeft aanleiding in elk gezin *alle* kinderen besmet te beschouwen door het primaire geval, tenzij reeds eerder elders besmetting heeft plaats gehad. Wel schuilt t.o.v. de „niet-maagdelijke gezinnen” nog een addertje onder het gras, n.l. de symptoomlooze immunisering. Deze mogelijkheid onder de 34 kinderen uit „niet-maagdelijke” gezinnen, waarin de sero-prophylaxe werd toegepast, kan niet ontkend worden; nochtans kan dit bij slechts enkelen het geval geweest zijn.

#### Aantal behandelde kinderen.

In totaal zijn 80 kinderen geïmmuniseerd, waarvan bij 34 een morbilloid werd opgewekt. In drie gevallen gaf de injectie geen succes, omdat het tijdstip foutief gekozen was. In het gezin H. n.l. was de 8-jarige P. de eerste zieke. Een 5-jarig kind, dat de bewaarschool bezocht en een 7-jarig, werden op den eersten exantheemdag van P. met 5 cc serum behandeld. In normale omstandigheden zou de 5-jarige een morbilloid vertoonen. Uit het heftig ziek zijn der beide kinderen 4 dagen na de injectie kon afgeleid worden, dat de injecties op den 10den incubatiedag toegediend waren. Bij de sero-prophylaxe in het gezin met schoolgaande kinderen wordt *soms* de bepaling van den 4den incubatiedag onmogelijk gemaakt door een schoolbesmetting. Ook in het derde geval werd te laat ingespoten (zie pag. 99).

Het uitblijven van het nagestreefde doel in deze 3 gevallen is niet aan het serum toe te schrijven: in alle andere gevallen heeft het serum van denzelfden voorraad wel succes gegeven.

Steeds is het serum aangewend volgens de methode van Degkwitz, in de eerste helft der incubatie, op den eersten of tweeden exantheemdag van den besmetter (4den of 5den incubatiedag van den besmette). Voor volledige bescherming de volle dosis, voor het morbilloid een kleinere dosis. De séro-atténuation, in de tweede helft der incubatie door middel van een volledige dosis, is uit zuinigheidsoverwegingen slechts éénmaal toegepast (pag. 101).

De immunisering in den vorm van een morbilloid geeft het *zichtbare bewijs* eener geslaagde bescherming. De meening der Fransche school, dat men door de injectie van de minder volledige dosis serum in het eerste deel der incubatie weinig zeker is een morbilloid te verkrijgen, zoodat òf onveranderde mazelen òf een volledige bescherming ontstaat, kan ik niet

deelen. Indien de bescherming op den 4den of 5den incubatiedag geschiedde met een hoeveelheid *wat minder* (niet de helft), dan de dosis benoedigd voor een volledige bescherming, heb ik nooit onveranderde mazelen zien ontstaan. 'n Enkele maal ontwikkelde zich een morbilloid in plaats van een volledige bescherming.

Het is mij niet mogelijk deze ervaring nader met getallen aan te toonen, daar bij het begin der epidemie mij niet nauwkeurig bekend was met welke hoeveelheid serum een morbilloid te verkrijgen is. Het eerste geval van morbilloid dat ik zag, getuigt daarvan, zie pag. 54. Het was de bedoeling het 3-jarig kind volledig te beschermen. Het kreeg echter 2,5 cc — aan het einde van den 5den dag der incubatie (dit is den 2den exantheemdag van den besmetter) — omdat er niet meer serum beschikbaar was. (Dit serum was afkomstig van den eersten donor; de 10 cc waren voor 4 kinderen bestemd). Later was het mij duidelijk waarom in dit geval een morbilloid ontstond.

Het heeft mij getroffen dat men regelmatig bij kinderen van omstreeks 3 jaren, met 2,5 cc serum op den 5den dag der incubatie ingespoten, een morbilloid verkrijgt, waarbij het exantheem zeer spaarzaam is.

#### Complicaties der zieken.

Van uitermate practisch belang zijn het verloop zonder complicaties en den immuniteitstoestand. Ofschoon de epidemie van '34 geen slachtoffers heeft geëischt, en met betrekkelijk

Aantal zieken	Complicaties			
	otitis media	langdurige bronchitis	broncho-pneumonie	encephalomyelitis
247	16	3	4	3

Fig. 21. Overzicht der belangrijkste complicaties.

weinig complicaties is verlopen, blijkt uit het overzicht der voornaamste complicaties (fig. 21), dat een mazelenepidemie, hoe goedaardig ze ook verloopt, toch *wel wat meer* is dan „ein fast unvermeidliches, aber leicht zu ertragendes Uebel”.

Bijzonderheden betreffende de complicaties:

Het ziektebeeld van de 7-jarige C. I. werd gecompliceerd door een dubbelzijdige otitis media, spoedig gevolgd door een



dubbelzijdige mastoiditis. Wel kwam er veel pus uit de wond, de granulaties bleven slap, de temperatuur hoog, zoodat de algemeene toestand langzaam niet onbedenklijk achteruit ging. Een flinke bloedtransfusie, op advies van coll. v. Lookeren Campagne, bracht genezing.

Een late complicatie vertoonde de 12-jarige A. J. Dit meisje was jaren geleden door mij behandeld voor spina ventosa en tuberculosis cutis. Toen ze zich ongeveer 5 weken na haar mazelen op het spreekuur vertoonde met een reeds 2 weken bestaande otitis media, leek mij dit geen banale otitis te zijn. De operatie bevestigde het bestaan van een specifiek proces (coll. Assies): een langdurige ziekenhuisopname en nabehandeling waren noodzakelijk.

Een der bronchopneumonieën verliep als z.g. „blauwe mazelen”. De 9-jarige T. K. — het primaire geval in het gezin — vertoonde zulk een sterk uitgesproken cyanose, als ik maar zelden waarnam. Coll. v. Lookeren Campagne stelde de prognose infaust, zelfs indien patiënt ziekenhuisverpleging zou kunnen genieten. De slechte, ver in den polder gelegen woning, deed de prognose zeker niet gunstiger stellen. Toediening van stimulantia, hydrotherapie, gecombineerd met gedurende 10 dagen lang 2 maal daags 30 cc ouderlijk bloed intramusculair, hielpen ten slotte zijn infectie overwinnen.

Van de complicaties van het centrale zenuwstelsel verliep die van de 7-jarige A. L. het ernstigst. Na het hoogtepunt der ziekte liet de daling der temperatuur op zich wachten. Verschijnselen van hevige onrust, delireeren, gepaard met onstilbaar braken en weigering van voedsel, eindigden na 5 dagen in een slappe parese van beide beenen. Niettemin volgde na 10 weken volledig herstel.

Bij de andere patiëntjes openbaarden zich de verschijnselen van slappe paresen der beenen zonder verhooging der temperatuur aan het eind der ziekte. Ook zij genazen na weken bedrust zonder verdere therapie.

Stelt men naast de 247 zieken met hun complicaties de 77 geïmmuniseerden, waarvan de volledig beschermden *geen stoornis van hun gezondheidstoestand* hebben vertoond, terwijl van de 34 patiëntjes met morbilloïd enkelen eenige dagen het bed hebben gehouden zonder het optreden van één complicatie, dan treedt de praeventieve werking van het reconvalescentenserum duidelijk in het licht.

## Immunitet na sero-prophylaxe.

Het optreden van mazelen in '36 heeft besmetting der geïmmuniseerden van '34 mogelijk gemaakt. De zieken kwamen niet voor in een bepaalde buurt of wijk, doch waren over de geheele kom der gemeente verspreid en wel in gezinnen waar de epidemie van '34 geen zieken heeft veroorzaakt. De periode van 14 September tot 16 November (de data der eerste exanthemdagen), waarin de 13 zieken waargenomen zijn, zou men kunnen opvatten als de tijd, welke het mazelenvirus noodig heeft gehad om de nog overgebleven vatbare kinderen te bereiken. Deze tijd is slechts weinig korter dan die van de epidemie van '34. Het is *onwaarschijnlijk*, dat de kinderen die in '34 mazelen doorgemaakt hebben — evenals de met serum geïmmuniseerden — niet aan besmetting bloot gesteld geweest zijn. Ofschoon een grootere epidemie te zijner tijd een betere gelegenheid bieden kan om de immunitet der met serum behandelde kinderen te beoordeelen, heeft het mazelenvirus in '36 hen blijkbaar als *gelijkwaardig* met de door ziekte geïmmuniseerden beschouwd.

De mazelen van '36 hebben zich vertoond in 8 gezinnen, waarvan 7 „maagdelijk”, één „niet-maagdelijk” door de epidemie van 1923—'24. Gedurende de epidemie van 1934, waar in 3 maanden *honderden* zieken voorkwamen, kan men zich de virusvoortplanting van zieken mensch op vatbaren mensch gemakkelijk voorstellen. Zulks is niet het geval voor de 13 zieken in de 2 maanden in 1936. Hoewel het mogelijk is dat contacten aan de waarneming ontsnapt zijn, doet het voorkomen van perioden van 25 en 15 dagen tusschen het begin der ziekte bij de zieken van '36, den gang van het virus *uitsluitend* van zieken op vatbaren mensch in twijfel trekken. Men wordt geneigd in dit geval ook aan het verblijf van het virus *buiten* den mazelen-zieke te denken.

## II. De serumbehandeling in het gezin.

Ten einde nader kennis te maken met de wijze van behandeling en de indicatie daartoe, moge thans de vermelding volgen van het verloop der ziekte ten gevolge van de serum-aanwending in enkele gezinnen.

1. De 8 kinderen van het arbeidersgezin S. zijn allen maagdelijk voor mazelen. Ze zijn eenige belangstelling waard: in '33 overleed een 2-jarig meisje aan meningitis tuberculosa, waarvan de eerste verschijnselen zich in de reconvalescentie

van pertussis vertoonden. Voorts is de 4-jarige Jantje lijdende aan spondylitis tuberculosa, met abscessus frigidus in den darm geperforeerd. Hij werd vele maanden in het ziekenhuis verpleegd, doch wjl het onafwendbare werd gevreesd, kwam hij in déplorabelen toestand naar huis. Hier ging het hem minder slecht (hospitalisme?). In Juni '34, 1/2 jaar na het vertrek uit het ziekenhuis, is hij belangrijk verbeterd. Wel is de temperatuur nog verhoogd, een enkele maal tot 39° rectaal, de voorheen frequente defaecatie heeft plaats gemaakt voor een normalen stoelgang éénmaal daags. Dank zij zijn verbeterden eetlust (verpleging in de lighal) is zijn lichaamsgewicht belangrijk toegenomen. Zijn opgewektheid en speelsheid geven blijk van een vooruitgaanden algemeenen toestand.

Hiermede is in dit gezin de indicatie voor de sero-prophylaxe gesteld. Daar ik de ouders den raad had gegeven mij te ontbieden bij het vertoonen van het eerste ziektegeval, zag ik Kees reeds op 5 Juni met een beginnend exantheem (fig. 22). De drie jongste kinderen zijn behandeld. Van de 3 cc voor Riet kan een volledige bescherming verwacht worden. Voor Piet en Jantje zijn de 4 cc onvoldoende voor volledige bescherming.

	Gerard 11 j.	Nico 10 j.	Toon 9 j.	Kees 8 j.	Rienus 6 j.	Piet 5 j.	Jantje 4 j.	Riet 1 j.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Juni				■		4 cc serum	4 cc serum	3 cc serum
12 Juni	■	■	■					
17 Juni					■	▨	▨	

vatbaar    ■ mazelen    ▨ morbilloid

Fig. 22. Mazelensero-prophylaxe in het gezin S.

Waarom Jantje niet 6 cc of meer kreeg? In de allereerste plaats was zijn algemeene toestand in Juni niet onbevredigend, zoodat het mij voorkwam, dat een morbilloid hem niet zou schaden. Voorts is het morbilloid het *zichtbare* bewijs van een geslaagde immuniseering, hetgeen in verband met zijn lang-

durig lijden wenschelijk is. Ten slotte zou het denkbaar zijn, dat Jantje op 5 Juni nog niet besmet was. Door 6 cc zou hij passief geïmmuniseerd worden, waardoor hij na eenige weken weer vatbaar zou zijn. De epidemie zou dan waarschijnlijk nog niet geweken zijn, zoodat het ziekenbezoek der bureu, mitsgaders hun talrijk kroost, een waarschijnlijke bron van besmetting zou kunnen zijn.

Kees was wel eenige dagen erg ziek, doch kreeg geen complicaties. De 3 zieken van 12 Juni zijn zeer waarschijnlijk buitenshuis besmet. De ziekte van Rienus (hij ging nog niet naar school) nam door de bronchopneumonie een ernstig karakter aan en vorderde ruim 6 weken voor het herstel.

In scherpe tegenstelling met dit ernstig ziektebeeld staan het verschoond blijven van eenig verschijnsel van de kleine Riet en de morbilloiden van Jantje en Piet. Op de temperatuurcurve van Jantje (fig. 23) maakt de top van 18 Juni den indruk door het morbilloid veroorzaakt te zijn. Dit is echter zeer

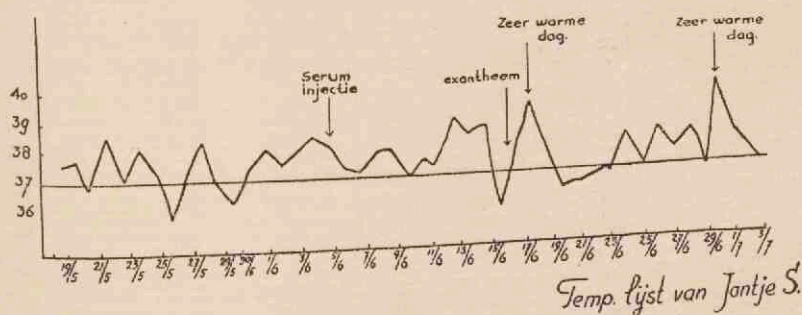


Fig. 23. Temperatuur-curve van Jantje S.

waarschijnlijk niet het geval. Voorheen kwamen soortgelijke topjes meer voor. Mijns inziens is de zeer warme dag hiervoor aansprakelijk: dien dag liep de temperatuur in de lighal zóó hoog op, dat Jantje binnenshuis gebracht moest worden. De top van 30 Juni — wederom een zeer warme dag — maakt dit verder geloofwaardig. Behoudens de morbilloiden vlekken, welke over het geheele lichaam verspreid waren en die na één dag verdwenen waren, heeft Jantje geen verschijnsel vertoond, dat de aanwezigheid van ziekte zou verraden. Eetlust en opgewektheid bleven *ongestoord*. Een enkele keer heeft hij gehoest.

Ook Piet vertoonde met zijn morbilloid geen verschijnselen van ziekte. Hij bleef 3 dagen op bed, doch speelde den geheelen dag. Bij het te voorschijn komen van de eruptie was de tem-

peratuur verhoogd tot 37,8° rectaal. Zijn vlekken waren dichter gezaaid dan die van Jantje, de kleur was intensiever; na 2 dagen was het niet meer zichtbaar.

De immuniteitstoestand van de 1-jarige wordt zeer waarschijnlijk gunstig beïnvloed door de besmettingsmogelijkheden op 12 en 17 Juni.

2. De 10-jarige N. uit het gezin P. (fig. 24), gaf mij door haar exsudatieve diathese — waarvan mij de ups en downs reeds gedurende een 10-tal jaren bekend waren — een indicatie

	Naantje 10 j.	Kobus 8 j.	Koosje 7 j.	Jaantje 5 j.
	□	□	□	□
7 Aug.	4 cc serum		■	4 cc serum
13 Aug.		■		
19 Aug.				▨
20 Aug.	▨			

□      ■      ▨  
 vatbaar   mazelen   morbilloïd

Fig. 24. Mazelensero-prophylaxe in het gezin P.

tot behandeling. In dergelijke gevallen zag ik soms slecht doorkomen van het exantheem, waardoor de kinderen langer dan gewoonlijk ziek zijn en ongunstige beïnvloeding van de bronchitis. In Juni '34 was N. onder behandeling voor bronchitis, zoodat ze niet naar school ging. De 4 cc zijn niet onbelangrijk minder dan voor het tot stand komen van een morbilloïd noodzakelijk is. Het interesseerde mij waar te nemen, in hoeverre het mogelijk is met weinig serum mazelen te beïnvloeden. Schoolbesmetting was voor haar uit te sluiten. In normale omstandigheden is de besmetting van Naantje, Kobus en Jaantje omstreeks denzelfden tijd te verwachten. Kobus werd niet behandeld, daar door zijn schoolbezoek de besmetting hoogstwaarschijnlijk buitenshuis is te zoeken. Zijn ziekte op 13 Augustus vertoonde geen bijzonderheden.

Voor Jaantje was het de scropuleuze aandoening, welke de

indicatie stelde haar in te spuiten. Een spaarzaam morbilloïd-exantheem was het enige objectief waarneembare verschijnsel van de plaats gehad hebbende besmetting. Zij was slechts gedurende de maaltijden thuis te treffen. Tijdens het exantheem was ze wat hangerig.

Naantje was inderdaad een weinig ziek; ze bleef van 20 Aug. tot 23 Aug. te bed. De hoogst waargenomen temperatuur was 39,2° rectaal. Het exantheem was vrij sterk uitgesproken, nochtans verschillend van dat der normale mazelen. Zij is het eenigste patiëntje met morbilloïd, waarbij een aanduiding van een enantheem zichtbaar was. Nadrukkelijk dient vermeld te worden, dat ze *niet meer hoestte* dan voorheen. Na 3 dagen was haar morbilloïd verdwenen. Het niet ziek zijn voor 20 Aug., de korte duur der ziekte, het niet geaccentueerd worden van haar bronchitis en de verlengde incubatie, geven het recht deze aandoening een morbilloïd te noemen.

3. De gezondheidstoestand van de kinderen van het gezin C. Q. (fig. 25) liet niets te wenschen over. Toen Rinus de mazelen in het gezin bracht, stelde ik mij voor de 4 jongsten (Wim niet) te beschermen. De ouders waren terecht het

	Rinus 9 j. <input type="checkbox"/>	Clasin 7 j. <input type="checkbox"/>	Tony 6 j. <input type="checkbox"/>	Piet 4 j. <input type="checkbox"/>	Johanna 3 j. <input type="checkbox"/>	Magda 2 j. <input type="checkbox"/>	Wim 4 mnd. <input type="checkbox"/>
4 Aug.	■	3,5 cc serum			3,5 cc serum	3,5 cc serum	
9 Aug.			■				
17 Aug.				■			
24 Aug.							▨

vatbaar    ■ mazelen    ▨ morbilloïd

Fig. 25. Mazelensero-prophylaxe in het gezin C. Q.

meest bevreesd voor de 2- en 3-jarigen. Daar Tony en Piet een blakende gezondheid toonden, kwam hen de mogelijkheid eener aanstaande ziekte zoo onwaarschijnlijk voor, dat voor dit tweetal geen behandeling werd begeerd. Piet, zoo re-

neerde men, vertoeft den geheelen dag met zijn vader in de buitenlucht en sliep evenals Tony niet in de ziekenkamer (dit betreft een welgesteld gezin). Alle isolatiemaatregelen zouden worden getroffen. Mijnerzijds achtte ik geen noodzaak aanwezig de ouders van het verkeerde van hun inzicht te overtuigen. Integendeel, het eventueel ziek worden zou het vertrouwen in de behandeling der overigen versterken.

Ten aanzien van Wim meende ik de ouders volkomen gerust te mogen stellen: blijkens informatie moest hij, door de door-gemaakte mazelen van zijn moeder, in het bezit van antistoffen zijn.

De indicatie tot behandeling van Clasiën was van ondergeschikt belang; zij ging logeeren (de vakantie was juist begonnen); zonder de 3,5 cc serum zou haar vakantie waarschijnlijk minder genoeglijk geweest zijn. Het bleef onbekend of zij een morbilloïd heeft vertoond.

De hoeveelheden voor Magda en Johanna zijn ruimschoots voldoende hen te beschutten. De verbazing der ouders kan men zich voorstellen, toen Tony na eenige dagen prodromi de ziekte vertoonde. Terwijl de ziekte van Rinus niet van het normale afweek, werd het ziektebeeld van Tony gecompliceerd door een langdurige pyelo-nephritis. Piet is een gehoorzame jongen, zijn ziekte heeft een ongestoord verloop.

Hiermede meende ik in deze familie met mazelen afgerekend te hebben. Echter ook mij viel nog een verrassing ten deel. Op 24 Aug. werd ik voor den kleinen Wim ontboden, die mijn voorspelling ten spijt, toch „mazelen” zou hebben gekregen. Dien ochtend was de moeder een vlekkelijke uitslag opgevallen. *In de voorafgegane dagen had zich niets opvallends voorgedaan.* Dien dag werd 2 maal de voeding geweigerd. De temperatuur is niet hooger geweest dan 37,8° rectaal. Mij trof de uitslag, welke *volkomen* op die van een morbilloïd geleek. Er was geen enantheem, geen hoest, de luiers bleven normaal. Op den derden dag was hij weer volkomen „fit”. Deze gemengde natuurlijke immunisering is niet te onderscheiden van het morbilloïd, zooals ik het zag ontstaan na een flinke dosis serum. De verlengde incubatie — bij Wim minstens 15 dagen — is eveneens kenmerkend voor het morbilloïd. Aldus beschouwd kan het *verwekken van een morbilloïd als een physiologische methode* opgevat worden.

Ten slotte doet men voorzichtiger de leeftijdsgrens, waarop zuigelingen van immune moeders geen reactie na besmetting

vertoonen, te stellen op 3 maanden, hetgeen ook in de literatuur wordt aangegeven.

Later zag ik in een ander gezin bij een zuigeling, juist 3 maanden oud, na besmetting een morbilloïd ontstaan met een incubatie van ten minste 20 dagen.

4. Door vroegtijdig een kleine hoeveelheid serum in te spuiten kunnen goede resultaten worden bereikt (fig. 26). De injectie van Jan, die reeds op 7 Aug. het begin van een exanthem vertoonde, heeft op het verloop der ziekte, evenals op de temperatuur (fig. 27), geen invloed gehad, hetgeen te verwachten was.

	Frans 14 d.	Jan 12 d.	Marie 10 d.	Cor. 9 d.	Paul 7 d.	Hein 4 d.
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Aug.	■	3,5 cc Serum	2,5 cc Serum	2,5 cc Serum	2,5 cc Serum	2,5 cc Serum
10 Aug.		■				
15 Aug.					▨	
20 Aug.			▨	▨		▨

vatbaar      ■ mazelen      ▨ morbilloïd

Fig. 26. Mazelensero-prophylaxe in het gezin M. S.

Het exanthem van het morbilloïd van Paul was weinig uitgesproken en reeds op 17 Aug. verdwenen. Ook de curve der lichaamstemperatuur (fig. 28) wijst op een typisch morbilloïd. Hij is niet op bed geweest. Blijkens den datum van het begin van het exanthem, is het waarschijnlijk dat P. buitenshuis besmet is.

Daarentegen hebben Marie, Cor en Hein vermoedelijk thuis dezelfde besmettingsbron gehad. Ook hun morbilloïd uitte zich slechts door een licht exanthem; zij waren niet ziek en hebben geen dag op bed doorgebracht.

Dank zij het serum zijn in dit gezin slechts de 2 oudste kinderen ziek geweest. De ziekte van de oudste vertoonde nog



een bijzonderheid. Op den 6den dag der reconvalescentie werden de nog even waarneembare exantheemvlekken haemorrha-

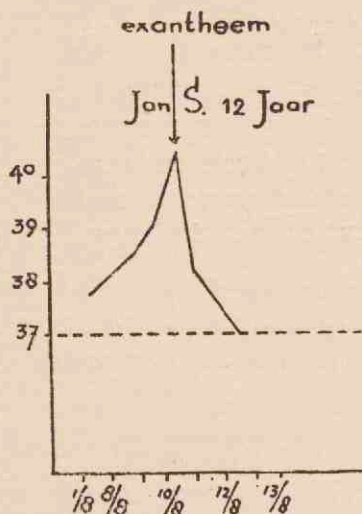


Fig. 27. Temperatuurcurve van Jan S.

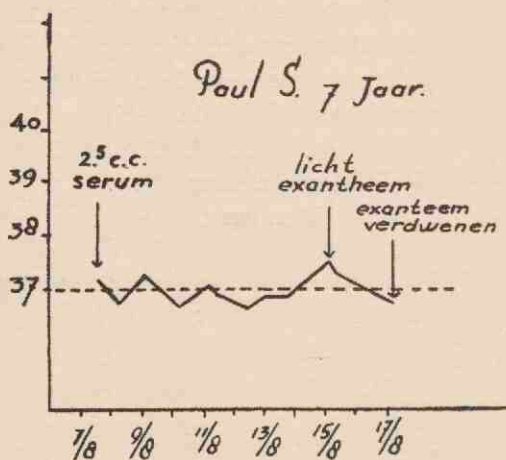


Fig. 28. Temperatuurcurve van Paul S.

gisch, ter grootte van  $\frac{1}{2}$  cent. Het venapunctiebloed vertoonde een vertraagde stolling, terwijl het coagulum bijzonder week was. Schijnbaar was dit van geen invloed op het herstel. Na 10 dagen waren de haemorrhagiën spoorloos verdwenen.

	Nellie 17 d.	Louis 12 d.	Antoon 10 d.	Adriaan 8 d.	Marietje 7 d.	Jan. 5 d.	Tooke 3 d.	Piet. 1/2 d.
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28 Mei		4,5 cc serum		■		2,5 serum	2,5 serum	2,5 serum
8 Juni			■					
9 Juni					■			
12 Juni		▨				▨		

■ mazelen    ▨ morbilloïd    ☒ vroeger mazelen doorstaan    □ vatbaar

Fig. 29. Mazelensero-prophylaxe in het gezin J. R.

5. De vermelding van het gezin J. R. (fig. 29) geschiedt hoofdzakelijk ter wille van den 12-jarigen Louis. Dit kind was lijdende aan een tuberculeuze aandoening van de cornea, waarvoor hij  $\frac{1}{2}$  jaar geleden in het ziekenhuis opgenomen is geweest (panophthalmie). Omstreeks Mei '34 waren zijn oogen niet rustig. Hij kreeg 4,5 cc, ten einde de immuniseering in den vorm van een morbilloïd te doen verlopen. Het interesseerde mij in het bijzonder of en in welke mate het proces van de cornea zou worden beïnvloed. Zijn morbilloïd bestond uit enkele exantheemvlekken bij overigens goeden gezondheids-toestand (hij lag den geheelen dag „aan den dijk” in het zonnetje). Wel waren de conjunctivae van de sclerae wat meer geïnjecteerd, echter *eenige verergering van het proces in de cornea viel niet te bespeuren*, ook niet maanden na het morbilloïd.

Eénmaal werd in de tweede helft der incubatie ingespoten (de methode der Fransche school). Het betrof een zuigeling van bijna 11 maanden. Het oudere zusje had op 23 Mei den eersten exantheemdag vertoond en was erg ziek, volgens mededeeling van den vader-collega. Door omstandigheden kon de zuigeling eerst op 28 Mei ingespoten worden. Voor een volledige bescherming was toen een flinke dosis aangewezen. Hij kreeg 5 cc in de lange rugspieren. Reeds denzelfden avond steeg de temperatuur tot 38,5° rectaal, terwijl het voorheen rustige kind eenige uren na de injectie hangerig en lastig was geworden. De bevindingen der injectieplaats deden de injectie als zoodanig als oorzaak dezer verhooging uitsluiten. Nadat deze toestand enkele dagen aanhield (er werden twijfelachtige vlekjes gezien) trad verbetering op. De zuigeling bleef vrij van mazelen.

#### D. De epidemie in het gehucht Noordhoek

Indien de civilisatie van dit gehucht gemeten zou worden naar de frequentie der mazelenepidemieën, zou ze laag gewaardeerd moeten worden, daar in geen 16 jaar de ziekte zich heeft voorgedaan. De ligging, zelfs buiten secundaire verkeerswegen, de aanwezigheid van één kerk, welke door alle (op enkele na) inwoners wordt bezocht en één school voor alle kinderen, vergrooten het isolement. De structuur der bevolking is zeer enkelvoudig: nagenoeg uitsluitend landarbeiders en landbouwers. Dit maakt het contact met omliggende plaatsen

gering; van alle omliggende schoolepidemieën brak hier de ziekte het laatst uit.

Van de ongeveer 120 schoolkinderen, die alle vatbaar waren (op 2 na, zie pag. 83), zijn er 89 onder mijn behandeling gekomen. In een gezin, waarin het primaire geval op 9 Aug. werd gemeld, kreeg een 18-jarig meisje op 25 Aug. „gemodificeerde” mazelen. Zij vertoonde een mazelenachtig exantheem, dat zich zonder noemenswaardige prodromi ontwikkelde; zij heeft 3 dagen het bed gehouden. 16 jaar geleden heeft ze, naar de stellige overtuiging harer ouders en bureu, eveneens mazelen gehad, gelijktijdig met haar oudere broertjes en zusjes en de kinderen der bureu.

In een aantal gezinnen werd geen geneeskundige hulp ingeroepen; later deelden mij de moeders mede, dat al hun kinderen ziek zijn geweest. Ook mijn collega kreeg den indruk, dat al zijn vatbare patiëntjes ziek zijn geworden. Het gehucht werd in korten tijd geheel doorgeziekt.

Het verloop van dit epidemietje is des te merkwaardiger, omdat de dag waarop het eerste patiëntje onder behandeling kwam *juist samenvalt* met de sluiting der school wegens de zomervacantie. Later bleek mij uit het inroepen van hulp in een gezin voor een secundair geval, dat hier het eerste ziektegeval eind Juli was voorgekomen. Voor een schoolsluiting uit prophylactisch oogpunt zou men den datum niet juister hebben kunnen vaststellen. Niettegenstaande dezen maatregel, zijn toch alle vatbaren ziek geworden. Ofschoon voor het overgroot aantal kinderen het tijdstip der besmetting nog in den schooltijd valt, zijn er enkelen waarvan dit *zeker niet* het geval kan zijn. In dit gehucht heeft — evenals in andere gehuchten — de mazelenbesmetting ook buiten de school voortgang gevonden.

Bevinden zich in dit milieu met serum beschermde kinderen, dan zullen zij eveneens aan besmetting worden blootgesteld. De patiëntjes met morbilloid fungeeren door het contagieuze karakter van het morbilloid eveneens als kiemstrooiers, vooral wjl ze meestal niet op bed vertoeven. Door deze superinfecties bestaat de mogelijkheid, dat de immuniteitstoestand der door serum geïmmuniseerden gunstig wordt beïnvloed.

Waar mij in Aug. voldoende serum ter beschikking stond, werd de sero-prophylaxe in elk gezin toegepast. Fig. 30 geeft daarvan het resultaat. Van de 37 kinderen beneden 6 jaar kwa-

men er 26 in aanmerking voor de sero-prophylaxe. Van de 11 zieken dezer groep werden er twee ter contrôle niet ingespoten; 3 waren primaire gevallen in het gezin, voor 6 kinderen werd mijn hulp te laat ingeroepen. Een zuigeling van 4 maanden ontsnapte aan de behandeling (pag. 98) en vertoonde een morbillöid.

De epidemie in dit gehucht gaf een eigenaardig beeld. Niet in de eerste plaats, omdat men door de serum-aanwending minder zieken heeft te behandelen (*wat minder dan*

Vatbare kinderen 89	Zieke kinderen 49	Geïmmuniseerd 38	
		volledig	als morbillöid
boven 6 j. 50*	38	3	9
onder 6 j 37	11	13	13

Fig. 30. Verloop van de sero-prophylaxe in het gehucht Noordhoek.

*de helft van het aantal kinderen*). In de gezinnen werden eerst de schoolgaande kinderen ziek. Als secundaire gevallen kwamen zij, ouder dan 14 jaar — meestal reeds met hun vader werkzaam op het land — aan de beurt. Hun ziekte, het was heel wat meer dan „ein leichtes Uebel”, contrasteerde sterk met het verschoond blijven der ziekte hunner jongere broertjes en zusjes.

Oudere kinderen uiteten meer hun gevoelens gedurende de incubatie.

Uitgaande van de veronderstelling, dat in dit gehucht practisch alle schoolgaande kinderen in de eerste dagen van Aug. besmet zijn geworden, heb ik in één gezin kinderen ingespoten zonder de aanwezigheid van een primair geval. In het gezin A. X., met 8 kinderen, waarvan 2 nog vatbaar, werden Thijs en Cor met 3 cc ingespoten op 8 Aug. Het exantheem van het morbillöid op 20 Aug. van de 8-jarige Cor was weliswaar

(\*) 2 kinderen vertoonden een schijnbaar natuurlijke weerstand (zie pag. 83).

sterker uitgesproken dan dat op 21 Aug. van Thijs (6 jaar), beiden waren niet ziek en zijn niet op bed geweest. Het optreden van het morbilloïd *beweest* de plaats gehad hebbende besmetting. Indien meer serum gegeven was, zoodat een volledige bescherming zou zijn verkregen, zou met recht de besmetting in twijfel getrokken kunnen worden.



## ACHTSTE HOOFDSTUK

### ANDERE PROPHYLACTISCHE MAATREGELEN

#### A. Algemeen prophylactische maatregelen

Daar de bestaansvoorwaarde van het mazelenvirus gebonden is aan vatbare menschen, zou een 3 weken lange wereldquarantaine (von Pirquet) in staat zijn de mazelen van de aarde te verbannen. Deze maatregel is onuitvoerbaar.

Het mazelengevaar zou grootendeels bezworen zijn, zoo het mogelijk ware elk mazelenkind in de meest gunstige sociaal-hygiënische omstandigheden te doen verkeerden (Wolff).

Indien de besmetting der kleine kinderen naar den schoolleeftijd verschoven kon worden, zou het aantal sterfgevallen met meer dan de helft verminderen (von Pfaundler). De op den voorgrond springende rol der school in de verspreiding van mazelen wordt door schoolsluiting op het hoogtepunt der epidemie niet beïnvloed (Spencer). Eenige invloed van dezen maatregel kan verwacht worden — vooral op bewaarscholen — indien de school gesloten wordt van den 8sten tot den 14den dag, nadat het eerste mazelenpatiëntje thuisbleef.

Meer resultaat zal een schoolsluiting opleveren, als ze de z.g. parallel-klassen van von Pfaundler betreft. De „gevaar-klasse” bestaat uit leerlingen van gezinnen met vatbare kinderen. Leerlingen, wier jonge gezinsleden reeds de ziekte hebben doorgemaakt, zitten in de „gevaarvrije-klasse”, welke niet gesloten behoeft te worden.

Deze maatregelen gaan uit van de veronderstelling, dat de eerste gevallen bekend worden gemaakt. Ofschoon door velen de aangifteplicht noodzakelijk wordt geacht, bestaat ze slechts op weinig plaatsen.

Het is *onmogelijk* de door het eerste mazelengeval veroorzaakte besmetting in het gezin tegen te gaan. „Mir ist es jedenfalls noch nicht ein einziges Mal gelungen, nach Feststellung von Masern, sei es auch im Stadium Flindt-Koplikscher Flecken, im Privathause rechtzeitig Geschwistern zu isolieren” (von

Pfaundler). Isolatie in het gezin kan gericht zijn tegen eventuele complicaties.

De aanwending van het reconvalescentenserum stuit afdoende verdere uitbreiding der gezinsbesmetting. De moeilijkheid voldoende van dit serum te verzamelen, is aanleiding geworden andere serologische methoden te beproeven.

## B. Serologische methoden

### I. Dierlijk serum.

In 1926 meende Degkwitz de oplossing gevonden te hebben door middel van het schapenserum. Hij bereikte hiermede goede resultaten, evenals Gaser en Wiese. Andere onderzoekers (de Rudder, Erichson, Kaupe, Kochmann, Mosse, Noeggerath e.a., Zoepfel, Schlossmann, Progulski en Redlich, Silverman, Barenberg e.a., Bischoff) konden dit niet bevestigen. Integendeel, het serum veroorzaakte wel heftige serumexanthenen, geen bescherming tegen mazelen. Schlossmann verwijt Degkwitz in een zeer scherp gesteld artikel, na lichtzinnig onderzoek het serum in den handel gebracht te hebben. Aan dit praemature werk van den serieuzen Degkwitz is een spoor nationalisme niet vreemd. Het blijkt duidelijk dat het serum niet aan de aangekondigde verwachting heeft voldaan.

Ook het geitenserum der Amerikanen gaf alleen in handen dezer onderzoekers gunstige resultaten: het bleek een mislukking te zijn (Hoyne en Peacock, Halpern, Tunncliffe en Hoyne, Joyne en Gasul, Tunncliffe en White, Peterman, McCartney en Edin).

Het lijkt alsof het menselijk mazelenreconvalescentenserum niet door dierlijk vervangen zal kunnen worden.

### II. Bloed of serum van menschen, die voorheen mazelen hebben doorstaan.

Naar aanleiding van de griepepidemie in '18 heeft Chalier gewezen op het groote nut van bloedinjecties bij ernstige infectieziekten, ook o.a. bij mazelen. Cheinisse hechtte groote waarde aan gedefibrineerde bloedinjecties bij longcomplicaties van mazelen.

Als „Ersatz” voor het reconvalescentenserum heeft Degkwitz in 1921 doelbewust volwassenen-serum aangewend, in navolging van Rowe bij de behandeling van roodvonk met

normaalserum. Met 30 cc verkreeg D. in de helft der gevallen succes; bij de andere helft vertoonde de ziekte een licht verloop. D. meende, mede op theoretische gronden, dat de hoeveelheid circuleerende antistoffen spoedig te belangrijk daalt om tot practische toepassing aanleiding te kunnen geven. Prof. Rietschel toonde echter in 1921 door practische ervaringen de nog bruikbare hoeveelheden antistoffen in het bloed van de volwassenen aan.

In beginsel is dit door vele schrijvers bevestigd. Sommigen spuiten het bloed in (Kovacs, Forbes en Green, Spencer) enkelen gedefibrineerd bloed (Gerlach), anderen het serum (Knauer, Kutter, Wolff, Seligmann, Burn, Gunn, v. Cleve, Morales en Mandry en Bader). Haas en Blum werkten met het serum, korten tijd na de ziekte verzameld.

Omtrent de doseering vindt men geen gelijklopende gegevens: volgens Hilsinger is 20 cc bloed een te kleine dosis. Meyer meent 40 cc noodig te hebben. Het is duidelijk, dat de verkregen resultaten onderling niet te vergelijken zijn. Barenberg e.a. vermeldt met 30 cc bloed voor zuigelingen slechts in 64% der gevallen volledige bescherming. Lévine oordeelt voor volledige bescherming 60 cc noodzakelijk. Salomon beschouwt de werking van het volwassen bloed gelijkwaardig met het versche reconvalescentenserum van jonge kinderen.

Uit het overzichtelijke onderzoek van Zingher, betreffende de prophylaxe met het versche serum, dat van broers en zusters en dat der ouders, blijkt de verhouding van het beschermend vermogen dier sera te zijn 3 : 2 : 1. Karelitz en Lévine komen tot een overeenkomstig besluit. Voor het aanwenden van bloed van volwassenen moet de hoeveelheid verdubbeld worden.

Naar aanleiding van de verschillende meeningen omtrent de doseering, wijst Prof. Rietschel in 1926 nog eens op zijn bij uitstek geschikte methode voor de algemeene praktijk („die Ideal-lösung für die Praxis“): *het bloed uit de venapunctie-spruit wordt direct bij het te beschermen kind intramusculair ingespoten*. Vóór den 5den incubatiedag aangewend, zijn 20 cc bloed voor zuigelingen en 30 cc voor kinderen boven 2 jaar noodig. Door de dosis wat te verminderen ontstaan gemodificeerde mazelen.



Ook Debré raadt de directe bloedinjecties aan, maar voegt er aan toe, dat slechts in 75% der gevallen geheele bescherming wordt verkregen. Cros-Decam heeft in zijn proefschrift het onderwerp nauwkeurig nagegaan; onder 2 jaar zijn 15 cc serum (of 30 cc bloed) noodig, boven 2 jaar 25 cc serum. In ongeveer 80% ontstond volledige bescherming in het ziekenhuis milieu. In het „milieu-familiale” vallen de resultaten tegen. In het algemeen is de werking van het serum beter.

Indien de prophylaxe met volwassenen-bloed of serum wordt aangewend, raden alle schrijvers aan als gevers personen te nemen uit de onmiddellijke omgeving van den zieke. Men heeft het vermoeden, dat de antistoffentiter door herbesmetting wordt verhoogd, evenals een superinfectie met diphtheriebacillen het antitoxinegehalte doet stijgen (Prof. ten Bokkel Huinink). Debré was een der eersten die er op wees, dat artsen en verpleegsters in dit opzicht goede gevers zijn.

Het gemakkelijk verkrijgbaar zijn van het volwassenen-serum, naast de minder succesvolle bescherming welke het geeft, hebben aanleiding gegeven na te gaan of het beschermend vermogen na opzettelijke herbesmetting grooter wordt.

Baar heeft daartoe in '29 eerst zich zelf, later anderen, met 48 uren bebroed virulent mazelenbloed ingespoten. Na 3 weken werd bloed voor de serumbereiding onttrokken.

Knoepfelmacher en Strosz hebben eenige achtereenvolgende malen met een bepaalden tusschentijd virulent citraatbloed ingespoten. Met beide methoden gaf het serum resultaten, welke slecht afsteken bij die van het versche reconvalescentenserum. Ferenz imiteerde Baar en Knoepfelmacher, doch verkreeg eveneens geen zichtbaar succes.

In samenwerking met Benedict vond Baar bij 5 gezonde personen éérst met 40 cc serum een duidelijke beschuttende werking (20 tot 30 cc gaf geen succes). Nadat dezelfde proefpersoon 1 maal met virulent bloed was ingespoten, gaf 15 tot 20 cc serum in 58% der gevallen bescherming. In het ziekenhuismilieu berichten ze zelfs in alle gevallen succes te bereiken. Mevrouw Papp kon echter aldus geen vermeerdering van antistoffen aantoonen (pag. 117).

Zeer recent hebben Karelitz en Schick hun aandacht aan het volwassenen-bloed gewijd: naar hun meening moet 60 cc worden ingespoten. Zij activeerden het bloed langs natuurlijke weg: de proefpersoon (een arts) vertoefde eenigen tijd bij een mazelenpatiënt in de box. Zij vonden geen waarneem-

bare stijging van het beschuttend vermogen. Wel stelden ze vast, dat in het gezinsmilieu meer serum noodig is dan in het ziekenhuis. De slechte isolatie in het gezin is hieraan debet. Zij achten het gezin de plaats waar de oplossing gezocht moet worden: „Erfolge in Spitalern und ähnlichen Anstalten beweisen weniger”.

Ofschoon de mazelenprophylaxe met het bloed der volwassenen niet in alle gevallen succesvol is en slechts als een „Ersatz” van de prophylaxe door middel van het reconvalescentenserum is op te vatten, is ze *zonder eenige voorbereiding* daar toepasbaar waar het reconvalescentenserum niet beschikbaar is. „La séro-prophylaxie par le sérum ou le sang d'adultes, ayant eu la rougeole autrefois, est réalisable dans toutes les familles et se trouve à la portée de tous les praticiens” (Debré).

De gezonde volwassen mensch zou naar de theorie der symptoomlooze immuniseering een rijke bron van antistoffen zijn. Wordt de titer alleen op peil gehouden langs specifieke weg, of hebben ook onspecifieke prikkels een rol? „Letzten Endes entschieden in der Medizin nicht theoretische Ueberlegungen, sondern das Experiment” (Rietschel). In dit opzicht bezit ik een merkwaardige observatie.

De partus van Mej. L. v. d. H. (primipara) is op 24/3 '35 normaal verlopen. Gewicht van het kind 3500 gr. Het kind wordt gezoegd. Op 24/4 lijdt de moeder (diabetica) aan rechtszijdige croupeuze pneumonie, welke op 1/5 critisch eindigt. De zeer ernstige toestand, kort na het begin der ziekte, verhindert voortzetting der borstvoeding. Ter verzorging der kleine arriveert na het ziek worden der moeder een harer jongere zusters van het platteland uit Zeeland. Dit meisje was wat „verkouden”, zooals ze mij later vertelde; ze had, vooral des nachts, hoestbuien. De zuigeling zou reeds in de eerste dagen van Mei wat verkouden geworden zijn. Op 8 Mei vind ik, gedurende mijn bezoek aan de moeder, het hoesten van de kleine wat verdacht. Bij nadere informatie blijkt de verzorgster uit een pertussis-milieu gekomen te zijn.

Het kind wordt met pertussis-vaccin behandeld (4 injecties). Omstreeks 15 Mei treden de aanvallen zeker elk  $\frac{1}{2}$  uur op. Ze zijn zeer heftig: na elke bui ligt het kind cyanotisch en volkomen slap in de armen der moeder. Voedsel wordt practisch niet meer genomen. Ofschoon de toestand mij geheel hopeloos

scheen, krijgt het van af 12 Mei elken dag ongeveer 18 tot 20 cc moederlijk bloed intramusculair, zoodat in het geheel ruim 200 cc werden toegediend. Tot mijn groote verwondering nemen na den 4den dag der injecties de buien in aantal en hevigheid af, zoodat op 24 Mei reeds een niet onbelangrijke voeding genomen kan worden. De gewichtstabel (fig. 31) demonstreert het gunstig verloop; op 5 Juni komt de dankbare moeder haar spruit wegen: 4000 gr.!

Later zijn nog meerdere kinderen met moederlijk bloed behandeld. Nimmer was het succes zóó frappant.

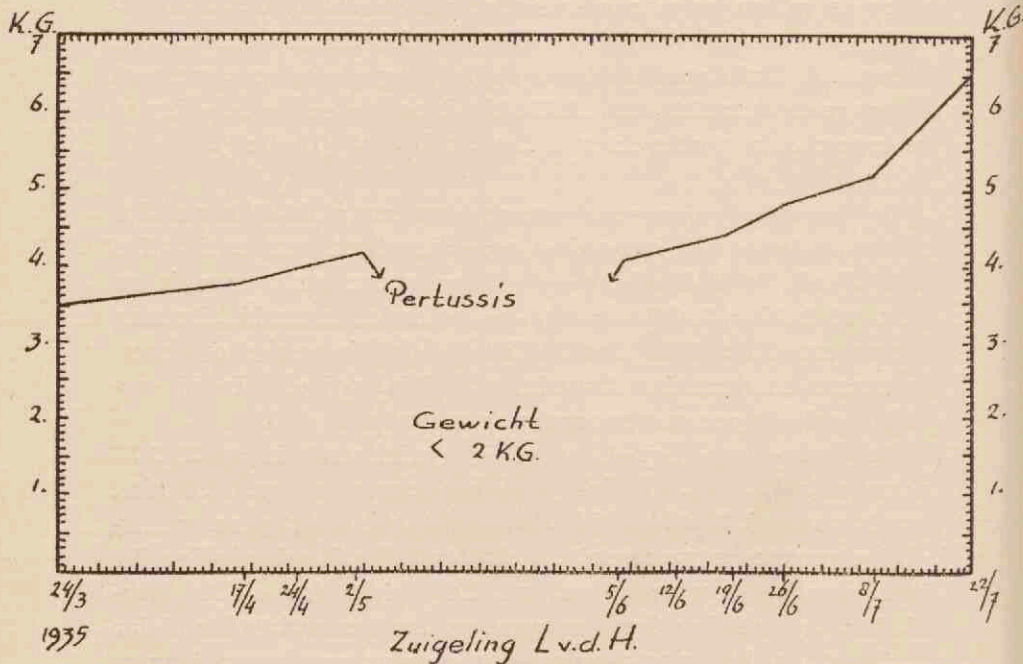


Fig. 31. Gewichtscurve zuigeling L. v. d. H.

III. Beschuttende stoffen uit navelstrengbloed en placenta.

De aanwezigheid der mazelenantistoffen bij den zuigeling van de immune moeder zijn voor Debré aanleiding geweest het navelstrengbloed als prophylacticum aan te wenden. Wel bewees Debré daarmede de aanwezigheid dezer stoffen, tot een practische toepassing geraakte deze methode niet.

Men heeft weinig inzicht in het gedrag der placenta ten opzichte van de passief overgedragen immuniteit in het algemeen. Worden de moederlijke antistoffen gefiltreerd door de

placenta? Waarom niet alle? (immers voor pokken en pertussis zijn jonge zuigelingen van immune moeders vatbaar).

Jorge heeft in '32 de bevindingen van Debré bevestigd; deze schrijver meent het beschermend vermogen van het navelstrengbloed toe te moeten schrijven aan niet-specifieke anti-geenvorming door de placenta als orgaan van interne secretie.

Ten einde de antistoffentiter te verhoogen, zoodat de beschuttende werking even groot zou worden als die van het reconvalescentenserum, hebben McKhann en Chu de geheele placenta geëxtraheerd. Ofschoon bemoedigende resultaten zijn vermeld, heeft de Council of Pharmacy and Chemistry (Leech) in '35 — in verband met de onzekere werking — de aanwending der praeparaten voor het algemeen gebruik uitgesteld, totdat meerdere duidelijkheid zal zijn verkregen. Levitas meent deze stoffen ook therapeutisch aan te kunnen wenden.

De resultaten met een placenta-extract door Paschlaui in 1936 in Duitschland verkregen, zijn eveneens onzeker.

Bij deze proefnemingen ondervindt men de moeilijkheid een verkregen praeparaat te ijken: dit kan slechts plaats vinden door middel van kinderen, bij wie de vatbaarheid nauwkeurig bekend is. De juist geciteerde Amerikaansche onderzoekers (Karelitz en Schick) zijn van meening, dat het gezinsmilieu de meest constante manier van besmetting biedt.

Terloops zij hier nog opgemerkt, dat omstreeks '25 niet iedereen van het specifieke karakter der mazelenantistoffen overtuigd was, niettegenstaande ook de prophylaxe met volwassenen-bloed herhaaldelijk hierop wees (mislukkingen, wijl achteraf bleek dat de gever nimmer mazelen had doorstaan, Riet-schel en Kovacs). Terzelfder tijd publiceerde Weichardt de „Unspezifische Reiztherapie” door proteïne lichamen. Martius, von Gröer en Redlich achten de verklaring van het succes der bloedprophylaxe als onspecifieke prikkeltherapie niet onwaarschijnlijk. Het antigeen van Frossmann werd door hen beproefd. Schilling bezigde hiertoe vocht uit kunstmatig verwekte blaren der mazelenexantheemvlekken en caseosan. Nobel en Schönberger gebruikten runderserum. Von Torday wendde diverse animale sera aan (ook melk) in ongeveer 1000 gevallen. De hier genoemde proteïne-lichamen bleken *geen* beschuttende werking te hebben.

#### IV. Pogingen tot actieve immuniseering.

Evenals tegen pokken zou een vaccin de ideale bestrijding der mazelen als beschavingsplaag zijn. Het heeft aan pogingen hiertoe niet ontbroken. Reeds in 1785 trachtte Home (geciteerd bij Debré) te morbilliseeren met bloed uit exantheemvlekken (ook zweet en tranen van den zieke), hetgeen in enkele gevallen gelukt scheen. Nadien is door velen op dergelijke wijze zonder succes geëxperimenteerd.

Eerst in 1915 heeft Herrman den moed „a simple and safe means of immunizing against measles” te beproeven, nadat hij er eenige jaren over gedacht heeft. Zuigelingen in de 4de en 5de levensmaand (van immune moeders) worden op het neusslijmvlies geënt met neussecret van een — overigens gezonde — mazelenpatiënt. Wel gelukte de vaccinatie, doch de methode werd als „cruel” gekenmerkt en heeft geen verdere toepassing gevonden (Wilson).

De Japansche onderzoekers Hiraïski en Okamoto berichten in '21, dat een intramusculaire injectie van 0,5 tot 1 cc 1/10.000 verdund citraatbloed van een mazelen-zieke vaccineerende werking heeft.

Van de smetstof van Caronia worden door den ontdekker en een zijner medewerkers (Sindoni) goede resultaten vermeld. Door anderen wordt de werking in twijfel getrokken (o.a. Takaki en Nobel en Schönberger). Hetzelfde geldt voor het „measles-streptococcustoxin” van Ferry en andere Amerikanen.

Ten slotte meenen Debré en zijn medewerkers Mevr. Papp en Joannon door een intramusculaire injectie van 1/400 cc mazelenbloed actieve immuniseering verkregen te hebben. Met 1/800 cc is de immuniseerende werking slechts in het bloedbeeld waar te nemen. In het laatste geval kunnen kinderen na 3 weken met 1/400 cc ingespoten worden, zonder dat klinische verschijnselen zich uiteten.

Hoewel Debré in '26 schreef: „Bien des raisons permettent d'espérer que la découverte d'une bonne méthode d'immunisation active est prochaine”, is er thans nog geen voor de algemeene praktijk bruikbare vaccinatie tegen mazelen bekend.



## NEGENDE HOOFDSTUK

### IETS OVER HET WEZEN DER MAZELENIMMUNITEIT

Theorie van von Pirquet.

Vóór de ontdekking van de beschermende werking van het reconvallescentenserum heeft von Pirquet een verklaring gegeven van het wezen der mazelenimmunitet.

De afwezigheid van een primair affect leidt hem tot de conclusie, dat het antigeen primair niet toxisch is. V. P. vat mazelen op als een reactie-ziekte. De typisch „normierte” incubatie ziet de schrijver als de 8—9 dagen, welke bij de serum-ziekte verlopen tusschen de injectie van het soort-vreemde eiwit en de antilichamenvorming, welke *binding* de ziekteverschijnselen veroorzaakt.

Gedurende de incubatie geeft het zich ontwikkelende virus toenemende prikkeling tot antistoffenvorming (agglutininen en een lysine), waarvan het ontstaan in het beenmerg en de lympheklieren wordt gedacht. Aan het einde der incubatie komen van deze stoffen min of meer plotseling groote hoeveelheden in de circulatie. Op een bepaald oogenblik, bij voldoende hoeveelheid, wordt het virus geagglutineerd, vooral in de haarvaten van de mucosae en de huid. Er volgt vertering door het lysine: de vrij komende toxische afbraakstoffen (apotoxine) veroorzaken het ontstaan van de ziekteverschijnselen.

V. P. beschouwt de werking der agglutininen als de hoofzaak. Argumenten meent de schrijver hiervoor te vinden in de manier van optreden en uitbreiden van het exantheem, welke niet gebonden is aan de huidzônes van Head, doch aan de bloedvaatverzorging. Door een filtrering van het virus in de huid-capillairen kan verklaard worden, waarom het exantheem steeds rudimentair en van korten duur is bij die deelen der huid, welke de langste stroombaan bezitten. Daarom zou het exantheem zich het eerst vertoonen.

De mazelenimmunitet zou voornamelijk een cellulaire zijn, d.w.z. een weefselimmunitet. V. P. veronderstelt dit in analogie met pokken en vaccine. Op overtuigende wijze werd door

middel van de dierproef door van de Kastele voor vaccine de algemeene immuniteit als een huidimmuniteit aannemelijk gemaakt.

#### Theorie van Debré, Keller en Morro.

De toepassing van het reconvalescentenserum heeft bewezen, dat gedurende het immuniteitsproces op den 10den dag der reconvalescentie in het bloed tegen-mazelen-beschermende stoffen in groote hoeveelheden aanwezig zijn. Men veronderstelt, dat het serum dan lysinen bevat: door een tijdig verrichte injectie worden de verwekkers of hun producten in het organisme onschadelijk gemaakt voordat het tot een klinisch waarneembare reactie met het organisme komt.

Het virus zou zich ongeveer tot den 6den dag der incubatie in het lichaam vermenigvuldigen. Het organisme verdedigt zich door uitscheiding van het virus langs de huid en mucosae, gelijktijdig met de vorming van lysinen gedurende de incubatie. Door de inwerking van lysinen op het virus ontstaan vergiften (toxinen). Deze hebben een antigeen karakter, zoodat anti-stoffen worden gevormd. Men vermoedt dat de binding toxine-antitoxine de ziekteverschijnselen doet ontstaan. De concentratie der antistoffen in het bloed bereikt  $\pm 8$  dagen na den laatsten koortsdag een hoogtepunt.

Dat het serum de juist vermelde tweede antistof zou bevatten, heeft men afgeleid uit het phenomeen van Debré. Spuit men n.l. het serum *minstens 2 dagen vóór* het uitbreken van het te verwachten exantheem *subcutaan* in, dan zou, indien het serum alleen een lytische stof bevatte, het exantheem na de injectie tevoorschijn komen (aangezien men veronderstelt dat 2 dagen vóór het eruptiestadium het toxine reeds in de huid gebonden is). Dit is echter niet het geval. Integendeel: aldus blijft de onmiddellijke omgeving der injectieplaats vrij van het exantheem: phenomeen van Debré. Ter verklaring hiervoor neemt men een 2de antistof aan, welke de door de lysis vrij gekomen stoffen neutraliseert.

Het verschijnsel van Debré treedt soms nog op als 20 dagen te voren een kleine dosis serum is ingespoten. Het komt *niet* te voorschijn, indien juist vóór, tijdens het verschijnen van of gedurende het exantheem wordt ingespoten, ook niet met een groote hoeveelheid serum. Heeft dus de toxine-binding in de cellen plaats gehad, dan blijkt het toxine onbereikbaar te zijn voor ingespoten antistoffen, evenals b.v. het aan het

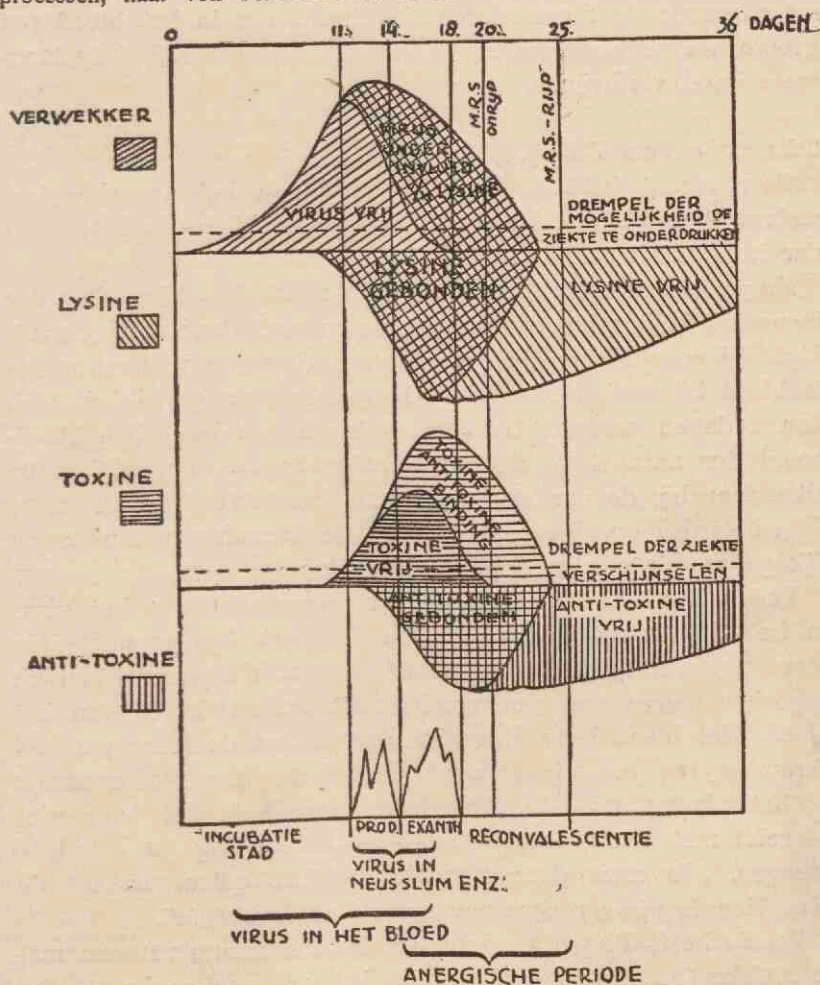
centraal zenuwstelsel gebonden diphtheriegift niet meer met serum te achterhalen is.

Theorie van von Pfaundler.

Von Pfaundler onderschrijft eveneens het di-phasisch karakter van deze immuniteit. Uit de entingen met virulent bloed o.a. concludeert de schrijver tot het aanwezig zijn van vrij en gebonden virus, lysinen, toxinen en antitoxinen.

Het vrije virus (zie fig. 32) is van af het begin der incubatie tot eenige dagen na het begin van het eruptie-stadium aantoonbaar (door de bloedenting). De lysinevorming zou met het

Fig. 32. Graphische voorstelling van het verloop der immuniteitsprocessen, naar von Pfaundler. M. R. S. = mazelenreconvalescentenserum.





optreden van het prodomaalstadium beginnen. Het lysine bindt zich eerst aan het virus; spoedig zou het in overmaat gevormd worden, zoodat het aan het eind van het eruptiestadium vrij in het bloed aanwezig is. Von P. heeft dit aangetoond door 5 cc serum van een 8-jarigen mazelenreconvalescent van den 4den koortsvrijen dag in te spuiten bij een zuigeling van 11 maanden op den 4den incubatiedag: na 14 uren verscheen het exantheem. De verschijnselen van ziekte worden veroorzaakt door toxinen, ontstaan door de inwerking van het lysine op 't virus. De vrij komende toxinen worden eerst aan de antistoffen gebonden. Na verloop van een bepaalden tijd ontstaat er een overmaat van antitoxinen, die nu geen toxinen ter binding meer vinden en dus vrij circuleeren.

Gedurende de reconvalescentie circuleeren in het bloed een groote hoeveelheid lysinen en antitoxinen, die gelijktijdig langzamerhand verdwijnen.

#### Theorie van Papp.

Zeer recent hebben de uitkomsten van het experimenteel onderzoek van Mevr. Papp in '34 de inzichten van het wezen der immuniteit nog wat gewijzigd.

Papp veronderstelt, dat het virus na den 4den dag der incubatie in het bloed aanwezig is en zich daar vermenigvuldigt. Zij concludeert dit o.a. uit de enting van virulent mazelenbloed bij een vatbaar kind: het exantheem ontwikkelt zich dan 4 dagen vroeger. De veranderingen van het witte bloedbeeld der natuurlijke en kunstmatige besmetting gelijken op elkander: bij de laatste wijze van besmetting treedt ze 4 dagen eerder op. Bovendien is de bescherming alleen mogelijk gedurende of den dag na de enting.

Verder heeft Papp zich de vraag gesteld wáár het virus in het eruptie-stadium te vinden is. Door het gepuncteerde bloed op verschillende manieren te centrifugeeren, kon ze experimenteren met de verschillende bestanddeelen van het bloed. Het bleek haar, dat het plasma met de leucocyten en thrombocyten het virus bevat. Met het plasma afzonderlijk of het plasma met de thrombocyten gelukte het haar niet — zelfs met een groote dosis — de besmetting tot stand te brengen. „Je crois donc pouvoir conclure qu'au moment de l'éruption le virus rougeoleux est lié au leucocyte”.

Voorts heeft Papp aangetoond, dat het serum van een mazelenzieke (gecentrifugeerd, zoodat het geen cellen bevat) een

even groot beschermend vermogen bezit als het reconvalescenserserum: „le sang du rougeoleux contient en pleine maladie des anticorps *aussi abondant* que le sang des convalescents”. De werking van het ziekensерum is door verschillende medici vastgesteld. Daarmede zou zijn aangetoond, dat de vrije lysinen reeds gedurende de eerste dagen van het exantheem in groote hoeveelheid aanwezig zijn (volgens von Pfaundler eerst veel later).

Het phenomeen van Debré wijst er op, dat de toxinen 48 uren vóór het verschijnen van het exantheem nog niet aan de cellen van de huid gebonden zijn. Papp kon nu met het ziekensерum *geen* phenomeen verwekken; met het reconvalescenserserum van dezelfde patiënt *wel*. Het ziekensерum (van het eruptiestadium) bevat dus nog geen vrije antistoffen.

Met het serum van menschen, die vroeger mazelen gehad hebben, kon Papp het phenomeen eveneens verkrijgen. Kunstmatige herbesmetting (enting met virulent bloed) gaf bij een proefpersoon noch verandering van het phenomeen, noch verhoogde beschermende werking van het serum. Het feit, dat het ziekensерum geen phenomeen van Debré veroorzaakt, is voor Papp aanleiding het beschermend vermogen van dit serum in hoofdzaak toe te schrijven aan de lytische stoffen. De werking van het reconvalescenserserum berust volgens haar meening zoowel op de aanwezigheid der lytische, als der antitoxische stoffen — terwijl het serum van personen die lang geleden mazelen hebben doorgemaakt, bovenal antitoxische werking zou bezitten. In tegenstelling met von Pfaundler, die aanneemt dat er tusschen het verdwijnen der lysinen en antitoxinen een parallelisme bestaat, meent Papp, dat de lysinen vrij spoedig verdwijnen, terwijl de antitoxinen langen tijd rijkelijk aanwezig blijven en slechts geleidelijk verminderen.

De immuniteit van menschen, die mazelen hebben doorstaan wordt naar de meening van Papp in stand gehouden door de na de ziekte gevormde antistoffen, welke deels in circulatie blijven. Anderen beschouwen haar afhankelijk van de weefselallergie aan de porte d'entrée, ontstaan na de eerste besmetting.

Het merkwaardige feit, dat inspuiting van 3 cc serum van een reconvalescent bij een reeds besmet individu — ongezien de constitutioneele eigenschappen en intensiteit der besmetting — het uitbreken der ziekte voorkomt, is mijns inziens niet te ver-

gelijken met de toediening van groote hoeveelheden antitoxinen. Men wordt veeleer geneigd aan een quantitatieve werking van het serum te twijfelen en louter de *aanwezigheid* van het serum als de noodzakelijke factor te zien.

Bij het begin der ziekteverschijnselen zijn groote hoeveelheden serum niet in staat eenige werking te ontvouwen, hoewel verondersteld wordt, dat de toxinen nog niet gebonden zijn. Juist dan zou men uit serologisch oogpunt succes moeten verwachten, te meer daar het hier homoloog serum betreft.

Door de subcutane seruminjectie — welke het phenomeen van Debré ten gevolge heeft — hebben de cellen der huid rondom de plaats van injectie de eigenschap verkregen geen exantheem te vertoonen. Het ingespoten serum brengt de plaatselijke weefsels in een toestand alsof ze onvatbaar zijn. In den tijd, welke hiervoor noodig is — minstens 48 uren — heeft de resorptie van het serum in de circulatie reeds plaats gehad. Het is onwaarschijnlijk dat deze eigenschap van de huid, niet meer met exantheem te reageeren, via de circulatie tot stand komt.

Nagenoeg dezelfde hoeveelheid serum, welke voor het opwekken van het phenomeen van Debré noodig is, geeft in het begin van het tweede deel der incubatie een morbilloid. Hierbij vertoont de huid nog slechts sporen van het vermogen met exantheem te reageeren. Wordt de tijd der injectie naar het begin van het eerste deel der incubatie verschoven, dan gedraagt de huid zich alsof ze in het bezit is van het ver-  
anderde reactievermogen.

Het bovenstaande geeft steun voor de veronderstelling, dat de beschermende stof uit het reconvalescentenserum bij een vatbaar individu ingespoten, zich van uit het rondom de injectieplaats gelegen huiddeel spontaan, binnen bepaalden tijd in de geheele huid heeft voortgeplant.



## TIENDE HOOFDSTUK

### EENIGE NOODZAKELIJKE MAATREGELN TER MAZELENBESTRIJDING

Van 100 overledenen beneden 14 jaar is in Nederland in 7 gevallen de doodsoorzaak toe te schrijven aan mazelen en pertussis, welk aantal over beide ziekten gelijkmatig verdeeld is. In een niet nader te bepalen aantal gevallen zijn mazelen, alsmede pertussis, bovendien een indirecte oorzaak van het overlijden. De beteekenis dezer ziekten voor de gemeenschap is onmiskenbaar: ze eischt de aandacht en maatregelen der overheid.

De Wet op de besmettelijke ziekten eischt de aangifte van het vermoeden of vaststellen van een ziekte van groep A (\*), en van het vaststellen van groep B. Met behulp van deze aangifte gelukt het in den regel ziekten van groep A te voorkomen.

Het geregeld sporadisch voorkomen van sommige ziekten van groep B kan niet worden tegengegaan (b.v. febr. typhoïdea). Andere dezer groep (b.v. diphtherie en roodvonk) worden volgens het huidige standpunt der medische wetenschap door ieder individu der geciviliseerde samenleving doorgemaakt. Bij het overgroot aantal menschen verloopt deze besmetting symptomloos. Ze zijn de attributen van het geciviliseerde milieu. Hun voorkomen uit dit milieu te bannen, door wering der kiemen, is een utopie. De bestrijding dezer ziekten is *niet* in de eerste plaats te verwezenlijken door isolatie- en desinfectie-maatregelen.

De pokken zijn het proto-type eener beschavingsplaag. Ze zijn niet uit ons land verdreven door isolatie of desinfectie, doch in hoofdzaak dank zij de vaccinatie. Hierdoor werd de bevolkingsimmunitet op hoog peil gebracht. Door den op-

---

(\*) Tot groep A behooren: pest, cholera, gele koorts, vlektyphus, febris recurrens, variola major (pokken). Tot groep B: febris typhoïdea, paratyphus, variola minor (alastrim), febris undulans, dysenteria bacillaris, dysenteria amoebica, roodvonk, diphtherie, meningitis cerebrospinalis epidemica, poliomyelitis anterior acuta, encephalitis lethargica, lepra en ziekte van Weil.

geheven vaccinatiedwang dreigt deze immuniteit in ons land onrustbarend te dalen.

De pogingen om het besmettelijk agens te weren zijn onvoldoende.

Door de verplichte aangifte probeert het Staatstoezicht op de Volksgezondheid te weten te komen, in welke mate b.v. diphtherie in een bepaalde bevolkingsgroep als klinisch waarneembare ziekte voorkomt. Hierdoor wordt ze in staat gesteld de ziekte en de mortaliteit te beïnvloeden.

Waar mazelen en pertussis ieder afzonderlijk meer slachtoffers eischen dan diphtherie en roodvonk tezamen, is het te betreuren, dat vóór deze ziekten de aangifte niet verplichtend is gesteld, des te meer daar mazelen bij uitnemendheid inductief-immunologisch te bestrijden zijn.

Toch bestaat er bij het Staatstoezicht behoefte aan melding der mazelengevallen, hetgeen uit het volgende blijkt:

De N.R.C. van 6 Mei '35 meldt:

### **Gevaarlijke mazelen.**

#### *De epidemie te Uden.*

Men schrijft ons:

De mazelen-epidemie te Uden breidt zich nog voortdurend uit. Reeds meer dan 200 kinderen zijn door de ziekte aangetast en complicaties met longontsteking en bronchitis blijven niet uit. Zaterdag zijn wederom 2 sterfgevallen voorgekomen, zoodat in de afgelopen week 9 kinderen aan de ziekte ten offer zijn gevallen.

Een 4 $\frac{1}{2}$ -jarig zoontje van de familie M. en een 2 $\frac{1}{2}$ -jarig jongetje uit het gezin Van H. zijn Zaterdag overleden. Het bijzonder tragische van dit geval is, dat beide kinderen onder één dak woonden. Bovendien baart de toestand van vele patiëntjes, bij wie zich complicaties hebben voorgedaan, ernstige zorg. In vele gezinnen zijn 5 à 6 kinderen ernstig ziek.

Dr. G. J. Bantjes uit Nijmegen, inspecteur van de Volksgezondheid in Noord-Brabant en Zeeland, deelde hieromtrent desgevraagd mede, dat de toestand ter plaatse ernstig moet worden genoemd. Hij heeft zich onmiddellijk, nadat hij het *onheilspellende nieuws uit de pers* (\*) had vernomen, in verbinding gesteld met het gemeentebestuur van Uden

---

(\*) Cursivering door schr.

en de plaatselijke doktoren, de heeren Peters en Koning. Op last van Dr. Bantjes zal met ingang van heden worden overgegaan tot sluiting der scholen. Verder werd besloten meerdere wijkverpleegsters te requireeren, ten einde de bevolking van voorlichting te dienen bij de verpleging der patiëntjes. Alle zieken worden thuis verpleegd, omdat het den ouders aan middelen ontbreekt de kinderen in het ziekenhuis te doen opnemen. Dit is evenwel oorzaak, dat de ziekte zich zoo snel heeft kunnen uitbreiden, omdat het natuurlijk zeer moeilijk is de gezonde kinderen van de besmette gescheiden te houden. Dr. Bantjes deelde ons verder mede, dat hij voornemens is zich heden naar Uden te begeven, ten einde persoonlijk de noodige maatregelen ter bestrijding der ziekte te nemen. Ook de plaatselijke doktoren achten den toestand ernstig, doch meenen, dat het hoogtepunt thans is bereikt.

Het Dagbl. v. N.-Br. van 23 Mei '35 bevat het volgende bericht:

#### *Maatregelen tegen mazelen.*

De geneeskundig inspecteur van de volksgezondheid heeft aan de gemeentebesturen in Noord-Brabant een schrijven gericht, waarin wordt medegedeeld, dat in verband met het af en toe uitgebreid voorkomen van gevallen van mazelen in een gemeente, verondersteld mag worden, dat deze ziekte in Noord-Brabant vrij algemeen is.

Ten einde hiervan eenig inzicht te krijgen en tevens om te overleggen, welke maatregelen eventueel zouden kunnen worden genomen, verzoekt de inspecteur nadere inlichtingen.

Hieruit blijkt dat er in dezen inderdaad iets hapert aan het huidige systeem van het Staatstoezicht op de volksgezondheid. Het is duidelijk dat vóór alles aangifteplicht voor mazelen noodzakelijk is. Voor dezen meldingsplicht is in ons land reeds door Prof. Gorter gepleit. Hierbij staat de zorg voor het individu op den voorgrond. Door de melding zal een belangrijk materiaal voor de epidemiologie der ziekte verzameld kunnen worden.

Het zou aanbeveling verdienen b.v. mazelen, pertussis, roodvonk en diphtherie als een afzonderlijke groep in de Wet op de

besmettelijke ziekten op te nemen, waarvoor de aangifte verplichtend worde gesteld, opdat vóór het aanwezig zijn van het hoogtepunt eener epidemie maatregelen getroffen kunnen worden.

In het bijzonder zou hiermede de bestrijding der mazelen voor een bepaalde bevolkingsgroep gebaat zijn. De epidemie te Uden toont de noodzakelijkheid daarvan. Ze toont bovendien de urgentie van het gebruik van reconvalescentenserum. De epidemie te Klundert heeft bewezen, dat de bereiding van het serum door den practicus geschieden kan, niettegenstaande o.a. Degkwitz en de Rudder schrijven dat de huisarts dit niet kan doen.

De sterfte aan mazelen is in ons land gering boven den 5-jarigen leeftijd.

De mazelenbestrijding behoort haar doel gericht te hebben op het verschuiven der ziekte naar den schoolleeftijd en op verbetering van het sociaal-hygiënisch milieu.

Mazelen dienen uit de bewaarschool geweerd te worden. Hiertoe is in de eerste plaats de verplichte aangifte, ook van het vermoeden van een geval, noodzakelijk.

Het arbeidsveld van den schoolarts, die in elke gemeente aangesteld behoort te zijn, dient met het terrein van de bewaarschool te worden verwijld.

Het verschuiven der ziekte is door de reconvalescentenserumprophylaxe mogelijk en uitvoerbaar. Het is wenschelijk deze mogelijkheid meer bekendheid te geven. De platonische houding veler artsen tegenover de mogelijkheid der sero-prophylaxe gaf in Amerika aanleiding tot de volgende uiting: „If we advise the physicians to utilize the parent's serum, there is something to offer, but *will they use it?*” Men bedenke echter dat de huisarts Weisbecker in 1895 — als eerste — deze behandeling heeft toegepast.

Herhaaldelijk wordt in de literatuur op voorlichting der artsen aangedrongen. In Engeland worden van Staatswege voorschriften voor de seruminspuiting gegeven.

Een noodzakelijke voorlichting van het publiek zal eveneens niet achterwege mogen blijven. Hierbij zal met nadruk vermeld kunnen worden, dat de verplichte aangifte als regel niet gepaard behoeft te gaan met het verbod van schoolbezoek e.d. (het behoeft niet onder stoelen of banken gestoken te worden, dat vele lichte en ook ernstige gevallen van roodvonk niet opgegeven worden o.a. om het thuis-moeten-blijven der

overige kinderen te ontgaan). Aangifte beteekent hier geen opgelegde lasten, doch opent de mogelijkheid voor de toepassing der praeventieve geneeskunde. Gelijkzeitig kan propaganda gemaakt worden voor het verkrijgen van reconvalescentenserum (geneeskundige rubriek veler dagbladen). De verschillende bloedtransfusiediensten bewijzen, dat er bereidwilligen zijn die veel bloed offeren. Het weinige bloed noodig voor het reconvalescentenserum kan verzameld worden.

Aan de sero-prophylaxe zijn geen contra-indicaties verbonden. Het niet verkrijgbaar zijn van het serum is oorzaak, dat ze niet wordt toegepast.

In de algemeene praktijk bevindt zich een groote serumbron, waarvan de huisarts gebruik kan maken. De sero-prophylactische mazelenbehandeling behoort tot het domein van den huisarts. Dit praeventieve wapen der toekomstige geneeskunde kan een bezit van het heden zijn.





## ELFDE HOOFDSTUK

### SAMENVATTENDE BESCHOUWINGEN

Mazelen kunnen met o.a. pertussis, diphtherie en roodvonk als beschavingsplagen worden beschouwd; het geciviliseerde individu ontkomt aan deze besmettingen niet.

De groote bevolkingsdichtheid en de uitgebreide verkeersmogelijkheden zijn oorzaak, dat in Nederland mazelen en pertussis op zeer jeugdigen leeftijd worden doorgemaakt.

De mortaliteit van mazelen — bijna uitsluitend is de doods-oorzaak een gevolg der complicaties, voornamelijk de broncho-pneumonie — is niet onbelangrijk. De gemiddelde jaarlijksche sterfte voor het Rijk in de periode '24—'34 bedraagt ongeveer 7 per 100.000 inwoners. De sterfte op het platteland en in de steden is ongeveer gelijk, in tegenstelling met andere landen. Minder gunstige sociaal-hygiënische omstandigheden zijn evenredig met hooge sterfte aan mazelen. 90% der sterfgevallen betreffen de 0—5-jarigen. Voor personen boven 14 jaar is ze slechts 0,7%.

In het maagdelijk epidemisch milieu veroorzaakt het mazelen-virus een gelijkvormig, niet gering te schatten ziektebeeld.

Men dient ernstig rekening te houden met een ongunstige beïnvloeding door mazelen van een tuberculeus besmette.

Bij verschillende dezer beschavingsplagen (b.v. diphtherie) veroorzaakt een symptoomlooze besmetting bij het overgrootste meerendeel der menschen een specifieke immuniteit; slechts een klein aantal bereiken door middel van een klinisch waarneembare ziekte deze immuniteit. Bij mazelen geschiedt dit bijna steeds door het doorstaan der ziekte. Van 100 menschen (ouder dan 6 maanden), voor de eerste maal aan een besmetting blootgesteld, neemt men aan, dat enkelen een — soms tijdelijken — natuurlijken weerstand bezitten. De mazelenepidemie te Klundert, waar op sommige plaatsen een epidemie sedert 11 jaren niet was voorgekomen, ondersteunt de meening: zonder besmetting geen immuniteit. In 55 „maagdelijke” gezinnen

met 215 kinderen werden 215 mazelenpatiëntjes waargenomen. De kinderen die een natuurlijke weerstand vertoonden, kwamen uitsluitend in „niet-maagdelijke” gezinnen voor. Voor enkele kon een symptoomlooze besmetting waarschijnlijk gemaakt worden. Deze waarneming — met andere uit de literatuur — pleit voor het bestaan van symptoomlooze besmettingen bij infectieuze ziekten, waarbij voorheen een dergelijke immuniseering niet bekend was.

In het endemisch mazelenmilieu geven symptoomlooze besmettingen vermoedelijke aanleiding tot gewijzigde vatbaarheid. Reden, waarom het oordeel over de resultaten van elk mazelenprophylacticum in dit milieu toegepast, niet zonder critiek geveld mag worden.

Uit de omstandigheden, waaronder in 1936 te Klundert wederom enkele gevallen van mazelen zich hebben voorgedaan, lijkt het schr. niet onwaarschijnlijk dat ook mensen, die de ziekte niet vertoonen, dragers van het mazelenvirus kunnen zijn.

Schr. heeft de uitbreiding der ziekte in het gezin bestreden met het reconvalescentenserum dat van de reconvalescenten der epidemie is verkregen. De serumverzameling gelukt in de algemeene praktijk gemakkelijk, wanneer men zich houdt aan de beschreven methode.

77 kinderen werden geïmmuniseerd, waarvan 34 een morbilloid hebben vertoond, zonder complicaties. Het verloop der ziekte en de indicaties tot sero-prophylaxe worden van enkele gezinnen medegedeeld.

Van de 247 zieken waren 68% secundaire gevallen. De ziekte vertoonde zich bij de kinderen beneden 6 jaar in 82% secundair.

In één gehucht brak de ziekte het laatst uit, zoodat terstond de sero-prophylaxe toegepast kon worden. Van de 37 kinderen beneden 6 jaar kwamen er 26 onder het bereik der sero-prophylaxe.

Naar schr.'s meening is de immuniseering in den vorm van een morbilloid het doelmatigst. Met 2,5 tot 4 cc reconvalescentenserum is dit bij kinderen van 2 tot resp. 6 jaar op te wekken.

Bij het ontbreken van reconvalescentenserum staat het bloed der ouders steeds ter beschikking. Uit een literatuuronderzoek is gebleken, dat voor kinderen beneden 2 jaar minstens 30

cc, voor ouderen tot 10 jaar minstens 50 cc bloed gebezigd moet worden. De resultaten zijn echter niet zeker.

Het is te wenschen, dat de vermelde goede resultaten van een placenta-extract als mazelenprophylacticum werkelijkheid mogen zijn.

Waar in het Rijk op 100 overledenen beneden 14 jaar in 7 gevallen de doodsoorzaak aan mazelen en pertussis is toe te schrijven — voor Amsterdam in 10 gevallen — en aangezien een mazelenepidemie in een kleine gemeente van ons land in 1935 10 dooden(\*) eischte, is het treffen van maatregelen aangewezen. In de allereerste plaats acht schrijver het meer bekend maken der sero-prophylaxe noodzakelijk. Voorts wordt o.m. voor een verplichte aangifte van mazelen en pertussis gepleit.



---

(\*) Naar de gegevens van coll. Bantjes.

## STELLINGEN

### I

Van de methoden der praeventieve geneeskunst ligt de sero-prophylaxe bij mazelen binnen het bereik van den medicus-practicus.

### II

De acrodynie is op te vatten als een specifieke ziekte.

### III

Voor het juiste begrip van den vorm en de uitbreiding van den vierden hersenventrikel, mag men den recessus posterior (Retzius) niet buiten beschouwing laten.

(K. Peter, Zeitschr. f. Anat. u. Entw. gesch., Bd. 106, H. 3, blz. 398).

### IV

Bij de diagnose van een tuberculeus infiltraat denke men aan de mogelijkheid van een chronische pneumonie.

(F. Kellner, Die „atypische“ Pneumonie. Imm., Allerg. u. Inf. kr. h., Sonderb. 6, 1936).

### V

De aetiologie van de dystrophia musculorum progressiva dient gezocht te worden in stoornissen van de spierinnervatie door het autonome zenuwstelsel.

(A. Rottmann, Mon. schr. f. Psych. u. Neur., Bd. 93, H. 6, 1936).

### VI

Beïnvloeding der wondgenezing door het levertraanverband volgens Löhr, is niet afhankelijk van het vitamine-A-gehalte der levertraan.

(J. Davson, The Lancet, no. XIII, vol. II, 1936, blz. 737).

### VII

Bij de extraperitoneale sectio secaria verdient de dwarse incisie in het onderste uterussegment de voorkeur boven de mediane.

(A. H. M. J. v. Rooy, Ned. Tijdschr. v. Verl. en Gyn. 1935, blz. 38).



## GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- Apert, E. en Broca, R., Urticaire rebelle suspendue pendant l'invasion et l'évolution d'une rougeole. *Bull. et mém. d. l. Soc. méd. d. Hôp. d. Paris* 1923, t. 47, blz. 152.
- Apert, M., L'épidémie de rougeole actuelle, sa prédominance sur les tous-petits. *Bull. d. l. Soc. d. Pédiat. d. Paris* 1925, t. 23, blz. 138.
- , Un cas de rougeole sans exanthème. *Ibid.*, blz. 40.
- Arlong, F. en Dufourt, A., Recherches sur l'étiologie de la rougeole. Culture du microbe de Caronia. *Comp. rend. Soc. d. Biol.*, t. 90, blz. 763.
- Baar, H., Masernprophylaxe mit reaktiviertem Erwachsenen Serum. *Wiener Kl. Wschr.* 1929, Jrg. LXII, blz. 1140.
- Baar H. en Benedict, H., Masernschutz (nebst Untersuchungen über tierexperimentelle Masern). *Wiener Kl. Wschr.* 1931, no. 7, blz. 218.
- Bader, G. H., The intramuscular injection of adult whole blood as prophylactic against measles. *Journ. amer. med. assoc.* vol. 93, 1929, blz. 668.
- Barenberg, L. H., Lewis, J. M., Messer, W. H., Measles prophylaxis. Comparative results with the use of adult blood, convalescent serum and immune goat serum (Tunnickliff). *Journ. amer. med. assoc.* vol. 95<sup>1</sup>, 1930 II, blz. 4.
- Battenwieser, S., Die Bekämpfung der Maserninfektion im Säuglingsalter. *Deutsch. med. Wschr.* 1924, blz. 976.
- Baur, M., Wann ist der Masernkranke contagiös? *Münch. med. Wschr.* 1921, blz. 737.
- , Ueber die Verlängerung der Maserninkubation durch interkurrente andere Infekte. *Münch. med. Wschr.* 1921, blz. 737.
- Bay-Schmith, E., Versuche über die Schicksche Reaktion bei Eskimos in Grönland. *Klin. Wschr.* 1929, blz. 974.
- Béclère, A., Séro-atténuation et immunité vis-à-vis de la rougeole, de la vaccine et de la variole; comparaison et analogies. *Bull. et mém. d. l. Soc. méd. d. Hôp. de Paris*, 1930, blz. 1206.
- Beisken, W., Aktivieren Masern die Tuberkulose? *Zeitschr. f. Kinderh.* Bd. 40, 1926, blz. 353.
- Berinsohn, H. W., Bijdrage tot de kennis van het mazelenrecidief. *Ned. T. v. Gen. Jg.* 68/II, 1924, blz. 1864.
- Bernard, L., Traitement et prophylaxie de la rougeole. *Presse méd.*, no. 36, 1926, blz. 572.
- , Sur l'application pratique de la séro-prophylaxie de la rougeole à Paris. *Ibid.*, blz. 572.
- Bertoye, P. en Sédallian, P., Prophylaxie de la rougeole par le serum de convalescent. *Comp. rend. Soc. Biol. T.* 89, 1923/II, blz. 1060.

- Bischoff, H., Zur Masernprophylaxe. *Med. Klinik*, no. 34, 1926, blz. 1285.
- Blackfan, Peterson en Conroy, Use of convalescentserum as prophylaxis in measles and chickenpox. *Journ. amer. med. assoc.* 31 *Maart* 1923, blz. 958.
- Blake, F. G. en Trask, J. D. Jr., Experimental measles. *Ibid.*, 71<sup>1</sup>, 1921, III<sup>1</sup>, blz. 192.
- Blake, F. G., Measles experimentally produced. *Arch. of Pediat.* vol. 38, 1921, blz. 90.
- v. Bogaert, Borremans en Couvreur, Réflexions sur trois cas d'encéphalomyélite post morbilleuse. *Presse méd.* 27 *Jan.* 1932, blz. 141.
- ten Bokkel Huinink, A., Entingen tegen diphtherie. *Diss. Leiden.* (1919).
- Bouman, L., Encephalomyelitis disseminata. *Gen. Bladen*, 32 *reeks*, VI-VII, 1934, blz. 173.
- Bradford, W., Skin reactions to filtrates and killed cultures of green-producing cocci in relation to measles. *Journ. of Inf. Dis.* vol. 44, 1929, blz. 378.
- Brownlee, J., Public health administration in epidemics of measles. *Brit. med. Journ.* 17 *April* 1920, blz. 534.
- Brügger. Zur Masernbekämpfung. *Münch. med. Wschr.* no. 26, 1924, blz. 858.
- Burn, M., Prevention and attenuation of measles with serum of adults. *The Lancet*, 1931<sup>1</sup>, blz. 1135.
- Caronia, G., Recherches sur l'étiologie de la rougeole. *Presse méd.*, no. 84, 1923, blz. 877.
- Cathala, J. en Mlle Tisserand. Échec partiel de la séro-prophylaxie de la rougeole. *Bull. et mém. d. l. Soc. d. Pédi. d. Paris*, t. 24, 1926, blz. 111.
- McCartney, J. E. en Edin, D.Sc., A review of recent work on measles. *The Lancet*, 8 *Jan.* 1927, blz. 93.
- Chalier, J., Une orientation nouvelle de la sérothérapie. Sérothérapie humaine et sérothérapie familiale. *Presse méd.* no. 79, 1920, blz. 773.
- Cheinisse, L., Les essais d'hématothérapie préventive et curative dans la rougeole. *Presse méd.*, no. 78, 1922, blz. 846.
- v. Cleve, J. D., Measlesprophylaxis with serum of adults who had measles in childhood. *Arch. of Pediat.* 1930, blz. 124.
- Comby, J., Traitement préventif de la rougeole (Revue générale). *Arch. d. méd. d. Enf.* XXV, 1922, blz. 615.
- Cros—Decam, J., La prévention de la rougeole par le sang ou le sérum d'ancien rougeoleux. *Diss. Paris*, 1926.
- Debré, R. en Joannon, P., La rougeole. (1926).
- , Broca, R., Bertrand, J., La rougeole à l'hôpital Bretonneau en 1922-1923. *Bull. et mém. d. l. Soc. d. Pédiat. d. Paris*, 1924, blz. 225.
- , Ravina, J., La rougeole modifiée par l'injection préventive de sérum de convalescent. *Bull. et mém. d. l. Soc. méd. d. Hôpit. d. Paris*, t. 47, 1923, blz. 226.
- , Bonnet, H. en Broca, R., Emploi de sérum de convalescent en

- injection préventive dans un cas de rougeole congénitale. *Bull. et mém. d. l. Soc. d. Pédiat. d. Paris*, 1923, blz. 285.
- Debré, R., Bonnet, H., Broca, R., Sur l'inhibition locale de l'éruption morbilleuse par l'injection préalable de sérum de convalescent. *Comp. rend. Soc. Biol. t. 89*, 1923/II, blz. 70.
- , Broca, R., Bertrand, J., Un centre hospitalier de prophylaxie contra la rougeole et la coqueluche. *Arch. d. Médec. d. Enf. XXVII*, 1924, blz. 137.
- , en Joannon, P., La lutte contre la rougeole. Rôle de facteurs sociaux dans la mortalité par rougeole. *Ann. d. Médec. T. 16*, no. 2, 1924, blz. 309.
- , —, Bonnet, H., Cros-Decam, J., Emploi du sang et du sérum d'adulte ayant eu la rougeole autrefois pour la prévention de cette maladie. *Bull. et mém. d. l. Soc. méd. des hôp. d. Paris*, no. 16, 1925, blz. 682.
- , Bonnet, H., Accidents consécutifs à l'injection à l'homme de sérum humain. *Comp. rend. Soc. Biol. t. 93*, 1925, blz. 331.
- , Joannon, P., Mariani, J., La rougeole congénitale. *Le Nourrisson*, 13e année, 1925, blz. 249.
- , Papp, K., Sur la cuti-réaction tuberculinique au cours de la rougeole et la rubéole. *Comp. rend. Soc. Biol. 95*, 1926, blz. 29.
- , —, Recherches sur la disparition de la cuti-réaction positive à la tuberculine pendant la rougeole. *Ann. d. Médic.*, t. XIX, 1926, blz. 576.
- , —, Cros-Decam, J., L'immunisation active contre la rougeole. *Ann. d. Médec. t. 23*, 1928, blz. 119.
- , Bonnet, H., Broca, R., Floran, Cros-Decam, J., Séro-atténuation et immunité vis-à-vis de la rougeole. *Bull. et mém. d. l. Soc. méd. d. Hôp. d. Paris*, 1930, blz. 1055.
- Degkwitz, R., Ueber Versuche mit Masernrekonvaleszentenserum. *Zeitschr. f. Kinderheilk. 25*, 1920, blz. 134.
- , Ueber Masern-Rekonvaleszentenserum. *Zeitschr. f. Kinderheilk. 27*, 1921, blz. 171.
- , Ueber Masern-Rekonvaleszentenserum. *Ibid.*, 1921, blz. 171. blz. 26.
- , Die Masernprophylaxe und ihre Technik. (1923).
- , Akute Infektionskrankheiten im Kindesalter. *Klin. Wschr.*, 1925. blz. 1197.
- , Weitere Erfahrungen mit Masernserum vom Tier. *Klin. Wschr.* 1926, blz. 1361.
- , Spezifisches Masernschutzserum vom Tier. *Münch. med. Wschr.* 1926<sup>1</sup>, blz. 181 en 248.
- , The etiology of measles. *Journ. of Inf. Dis. vol. 41*, 1927, blz. 304.
- , Ueber den Masernerregern. *Klin. Wschr.* 1927/II, blz. 2364.
- , Zur Actiologie der Masern. *Zeitsch. f. Kinderheilk. Bd. 45*, 1928, blz. 365.
- , I. Masernnahmen zur Aufklärung und Bekehrung der Bevölkerung als Vorbereitung der ambulatorischen Schutzimpfungen. II. Organisation und Durchführung der Schutzimpfungen. *Monatschr. f. Kinderheilk. Bd. 44*, 1929, blz. 421.



- Dieulafoy, G., Manuel de Pathologie int. T. IV, 1918.
- den Dooren de Jong, L. E., Immunologie en chemie. *Ned. T. v. Gen.* 79 II, 23, 1935, blz. 2844.
- Doromidontow, A., Zum Studium der Masernepidemiologie. *Arch. f. Kinderheilk.* Bd. 97, 1932, blz. 148.
- Dreyfus-Sée, G., Sur quelques caractères spécifiques de l'immunité du nourrisson. *Arch. d. méd. d. Enf.*, t. XXXIII, no. 2, 1930, blz. 16.
- Dudfield, R., The necessity of notification of measles. *The Lancet*, 1921<sup>1</sup>, blz. 1353.
- Engel, S., I. Masznahmen in Kinderanstalten zur Verhütung von Infektionskrankheiten. II. Bekämpfung der epidemieartigen Ausbreitung einer Infektionskrankheit durch planmäßige Krankenhausversorgung. *Monatschr. f. Kinderheilk.* Bd. 44, 1929, blz. 430.
- Epstein, B., en Heller, F., Die biologischen Reaktionen nach spezifischen Seruminjektionen im frühesten Säuglingsalter. *Med. Klinik*, no. 24, 1925, blz. 884.
- Erdheim, S., Second attacks of measles: an account of two cases. *Brit. Journ. of childr. dis.* vol. 23, 1926, blz. 195.
- Erichson, K., Erfahrungen mit dem Masern-Schutzserum vom Tier nach Degkwitz. *Med. Klinik*, no. 33, 1926, blz. 1332.
- Ferencz, P., Masernprophylaxe mit mobilisiertem Humanserum. *Wiener Kl. Wschr.* LXII, 1929, blz. 1407.
- Ferry, N. S., Reappearance of reaction at site of previous Dick tests coincident with appearance of measlesrash in a case of measles. *Journ. am. med. assoc.* 87, 1926<sup>11</sup>, blz. 241.
- , Clinical results with measles streptococustoxin and antitoxin. *Ibid.* 91, 1928, blz. 1277.
- , Fisher, L. W., Measlestoxin. *Ibid.* 1926 I<sup>1</sup>, vol. 86, blz. 932.
- Fick, L. J. J. M., Het roodvonkvraagstuk in verband met een poging tot gelijktijdige onvatbaarmaking tegen roodvonk en diphtherie met een gemengde entstof. *Diss. Utrecht*, 1927.
- Fischl, R., Haben sich Krankheitsbild und Infektiosität der Masern geändert? *Deut. Med. Wschr.* 1929 (3), blz. 1540.
- Forbes, R. P. en Green, B., Modified measles. The use of convalescent blood from a „family donor“. *Journ. amer. med. assoc.* 89<sup>2</sup>, 1927, blz. 1601.
- Forche, W., Ueber Hemmung der Gruber-Widalschen Reaktion durch Masern. *Deutsch. med. Wschr.* 1922<sup>11</sup>, blz. 1010.
- Friedemann, U., Die Bedeutung der latenten Infektionen für die Epidemiologie (Theoretische Infektkettenlehre). *Centr. bl. f. Bakt. Paras.k. u. Inf.kr.* Bd. 110, 1929, blz. 2.
- Gerlach, H., Ueber prophylaktische Schutzimpfung mit defibriniertem Erwachsenen-Blut bei Masern. *Monatschr. f. Kinderheilk.* Bd. 28, 1924, blz. 236.
- Gins, H., Ueber den Wert prophylaktischer Masznahmen bei Masern. Ein Beispiel aus der Praxis. *Klin. Wschr.* 23 April 1926, blz. 755.
- Glaser, F., en Müller, H., Ueber Masernschutzimpfung. *Med. Klinik*, no. 22, 1921, blz. 649.

- Glaser, F., Ueber Impfung mit Masern-Tierschutzserum nach Degkwitz. *Med. Klinik*, no. 20, 1926, blz. 766.
- Goebel, Erfahrungen mit der Degkwitzschen Masernprophylaxe. *Klin. Wschr.* 6 Aug. 1923, blz. 1527.
- Goldberger, I. H., Relapses in measles. *Amer. Journ. of Dis. of Child.* vol. 30, 1925, blz. 55.
- Gorter, E., Maatregelen tegen mazelen en kinkhoest. *Tijdschr. v. vergel. genk. D. I.*, 1915, blz. 232.
- Gorter, E., en ten Bokkel Huinink, A., L'immunisation active contre la diphthérie. *Arch. d. Méd. d. enf.*, t. XXIII, no. 6, juin 1920, blz. 338.
- v. Gröer, F. en Kassowitz, K., Studien über die normale Diphtherieimmunität des Menschen. *Zeitschr. f. Immt.forsch.* Bd. 22 (1914), blz. 404.
- , en Redlich, F., Der gegenwärtige Stand der biologischen Masernprophylaxe. *Erg. d. Inn. Med. u. Kinderheilk.* Bd. 30, 1926, blz. 506.
- , —, Essai d'immunisation prophylactique contre la rougeole à l'aide de l'antigène de Frossmann. *Comp. rend. Soc. d. Biol.* 94, 1926, blz. 354.
- Gunn, W., A critical investigation of the value of immune sera in the prophylaxis of measles. *The Lancet*, 6 Oct. 1928, blz. 690.
- Haas, S. V. en Blum, J., Prophylactic value of blood of convalescents in measles. *Journ. amer. med. assoc.* vol. 87, 1926<sup>11</sup>, 1, blz. 558.
- Halber, W., Hirszfeld, H., Mayzner, M., Beiträge zur Konstitutionserologie. Untersuchungen über die Antikörperentstehung bei Kindern in Zusammenhang mit dem Alter. *Zeitsch. f. Immt.forsch.* Bd. 53, Heft 5/6, 1927, blz. 391.
- Halpern, L. J., The prevention and modification of measles by measles-anti-diplococcus-goat-serum. *Journ. amer. med. assoc.* vol. 90, 1928, blz. 110.
- Harvier, de Brun en Decourt, Résultats d'un essai de sérothérapie préventive antimorbilleuse. *Bull. et mém. d. l. Soc. de Pédiat. d. Paris*, 1923, blz. 94.
- Henning, N., Bakteriologische Befunde bei Masernpneumonieën. *Jahrbuch f. Kinderheilk.*, 113, Bd. 63, 1926, blz. 216.
- Heinbecker, P., en Irvine-Jones, E. I. M., Susceptibility of Eskimos to the common cold and a study of their natural immunity to diphtheria, scarlet fever and bacterial filtrates, *Journ. of Immunol.* vol. XV, 1928, blz. 395.
- Hektoen, L., Experimental measles. *Journ. amer. med. assoc.* 72<sup>1</sup>, 1919, 1<sup>1</sup>, blz. 177.
- Herrman, Ch., Immunization against measles. *Arch. of Pediat.* XXXII, 1915, blz. 503.
- , Observations on measles. *Ibid.* XXXIV, 1917, blz. 38.
- , The measles problem. *Ibid.* XXXIV, 1917, blz. 933.
- , Immunization against measles. *Ibid.* XXXIX, 1922, blz. 607.
- , The serum prophylaxis of measles. *Journ. amer. med. assoc.* vol. 78, 1922, blz. 601.

- Herrman, Ch., The relative Immunity of infants under five months of age to infection with measles. *Arch. of Pediatr.* 40, 1923, blz. 678.
- Hilsinger, W., Erwachsenenblut-Einspritzungen zum Masernschutz. *Arch. f. Kinderheilk.* Bd. 76, 1925, blz. 211.
- Hiraishi, S. en Okamoto, K., Prophylactic inoculation against measles. Ref. in: *Journ. amer. med. assoc.* 77<sup>2</sup>, 1921<sup>11</sup> 2, blz. 1509.
- Hirszfeld, H. en Hirszfeld, Prof. H., A propos de la réaction de Schick, la base constitutionnelle des réactions cutanées. *Ann. d. Médecine* t. 29, 1931, blz. 535.
- Hirszfeld, L. en Halber, Studien über Konstitutionsserologie III. Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit der Tiere. *Zeitschr. f. Immf. u. exp. Ther.* Bd. 53, 1927, blz. 419.
- Hirszfeld, H., Hirszfeld, L. en Brokman, H., Etude sur l'hérédité en rapport avec la sensibilité à la diphthérie. *Comp. rend. d. Séances d. l. Soc. Biol.* 1924, blz. 1198.
- , —, Weitere Untersuchungen über die Vererbung der Empfänglichkeit f. Infektionskrankheiten. *Zeitschr. f. Imm. f. u exp. Ther.* Bd. 54. 1927/28, blz. 81.
- Hobson, F. G., The use of convalescent measlesserum in School-epidemics. *The Lancet*, 22 Dec. 1934, blz. 1408.
- Hoyne, A. L., en Gasul, B. M., Measles prophylaxis. Report on the use of immune goatserum. *Journ. amer. med. assoc.* 87, 1926<sup>11</sup> 2, blz. 1185.
- Hoyne, L. en Peacock, S., Prevention and modification of measles with antimeasles diplococcus goatserum. *Amer. Journ. of dis. of child.* vol. 35, 1928, blz. 1021.
- Immune globulin (Human), *Journ. amer. med. assoc.* 105, no. 7, 1935, blz. 515.
- Joannon, P., Les bases de la prophylaxie antimorbilleuse. *Diss. Paris* 1924.
- de Jong, S. J. en Bernard, E., La prophylaxie de la rougeole par injections de sérum de convalescent. *Bull. et mém. d. l. Soc. méd. d. Hôp. d. Paris*, t. 47, 1923, blz. 500.
- Jorge, R., Sur la séro-prévention de la rougeole au moyen du sang placentaire. *Off. Internal. d'Hyg. publ.* XXIV, 1932.
- Karelitz, S. en Levine, S., Measles prophylaxis by use of convalescentserum, adult blood or serum. *Amer. Journ. of Dis. of Child.* vol. 33, 1927, blz. 408.
- , en Schick, B., Masernschutzimpfung mit Erwachsenenserum, reaktiviert durch Exposition zu Masern. *Wiener Mediz. Wschr.* 32, 1932, blz. 1395.
- , —, Epidemiologic Factors in measles prophylaxis. *Journ. amer. med. assoc.* 104, no. 12, 1935, p. 991.
- v. d. Kastelee, R. P., Immunitet en complementbinding bij vaccine. *Diss. Leiden* 1915.
- Kato, K., The bacteriology and serotherapy of measles. *Amer. Journ. of Dis. of Childr.*, vol. 36, 1928, blz. 526.
- Kaupe, W., Das Masernschutzserum nach Degkwitz. *Mediz. Klinik*, no. 6, 1926, blz. 213.

- Keller, W., en Morro, E., Immunbiologische Masernstudien. *Klin. Wschr.*, 3 Sept. 1925, blz. 1719.
- Mc Khann, Ch. F. en Chu, F. F., Use of Placental extract in prevention and modification of measles. *Amer. Journ. of Dis. of Childr.* vol. 45, 1933, blz. 475.
- , —, Antibodies in placental extracts. *Journ. of Inf. Dis.*, vol. 52, 1933, blz. 268.
- Klein, S. A., De beteekenis van het antivirüs van Besredka in de heelkunde. Een klinisch experimenteele studie. *Diss. Groningen 1934.*
- Kleinschmidt, H., Ueber die Dicksche Reaktion. *Klin. Wschr.* 3 Dec. 1925, blz. 2334.
- Klemperer, G. en F., *Neue deutsche Klin.* 1930, blz. 325.
- Klotz, M., Zur Epidemiologie der Masern. *Klin. Wschr.* 28 Oct., 1928, blz. 2116.
- Knauer, H., Ueber Masernschutzimpfung. *Jahrb. Kinderheilk.*, 123, 1929, blz. 296.
- Knoepfelmacher, W., Masernprophylaxe. *Wiener Klin. Wschr.* LXII, 1929, blz. 1103.
- , en Strosz, J., Masernschutz. *Ibid.* 44, 1931, blz. 213.
- , Zur Kenntniss des Auslöschphänomens bei Scharlach. *Ibid.*, 1932, blz. 1396.
- Knowlton, R. H., Report of throatcultures in measles. *Journ. amer. med. assoc.* 72<sup>2</sup>, 1919<sup>1</sup>, 2, blz. 1524.
- Kochmann, R., Praktische Erfahrungen mit dem Degkwitzschen Masern Schutzserum. *Deutsch. med. Wschr.* 1926<sup>11</sup>, blz. 565.
- Koeppe, H., Masern ohne Exanthem. *Arch. f. Kinderheilk.* Bd. 84, 1928, blz. 226.
- Kovacs, E., Erfahrungen mit der Rietschelschen Masernprophylaxe. *Deutsch med. Wschr.* no. 41, 1925, blz. 1703.
- Kramer, P. H., Herpus zoster en varicellen en encephalitis. *Ned. T. v. Gen.* 79 II, no. 22, 1935, blz. 2619.
- Krasemann, E., Masern ohne Exanthem bei drei Geschwistern. *Monatschr. f. Kinderheilk.* Bd. 27, 1924, blz. 510.
- Kroes, C. M., Voorbehoeding tegen mazelen door seruminspuiting. *Ned. T. v. Gen.*, 1922, IIB, blz. 1746.
- Kundratitz, K., Ueber Masernprophylaxe mit Masernrekonvaleszentenserum, *Wiener med. Wschr.* no. 26, 1923, blz. 1200.
- , Lokale Tuberkuloseübertragung durch Masernrekonvaleszentenserum. *Ibid.* no. 20, 1924, blz. 1027.
- Kutter, P., Masernschutz durch Rekonvaleszentenserum. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* Bd. 30, 1921, blz. 90.
- Landsteiner, K., Die Spezifität der serologischen Reaktionen. 1933.
- Leech, P. N., Preliminary report of the council. *Journ. amer. med. assoc.*, vol. 105, no. 7, 1935, blz. 510.
- Lereboullet, P. en Joannon, P., L'immunisation spontanée contre la diphthérie en milieu hospitalier. *Paris médic.* 1924, blz. 324.
- , —, L'immunisation spontanée contre la diphthérie en milieu hospitalier. I. Importance du temps du séjour. *Comp. rend. d. Séance, d. l. Soc. Biol.* 1924, blz. 552.

- Lereboullet, P. en Joannon, P., II. Influences des contaminations discrètes. *Ibid.*, blz. 613.
- , —, Mécanisme de l'immunisation spontanée occulte contre la diphthérie. *Paris médic.* 1924, blz. 553.
- , —, La séroprophylaxie au pavillon de la diphthérie des Enfants-Malades en 1923 en 1924. *Bull. d. l. Soc. d. Péd. d. Paris*, 1934, blz. 361.
- Lethem, W. A., *The Lancet*, 13 Oct. 1928, blz. 783.
- Levaditi, J., Caractère inapparent de la poliomyélite épidémique. *Paris médic.* t. 25, no. 2, 1925.
- Levitas, M., Treatment, modification and prevention of measles by use of immune globulin (Human). *Journ. amer. med. assoc.* vol. 105, no. 7, 1935, blz. 493.
- Lévine, A. S., Sur la question de la prophylaxie de la rougeole par le sérum d'adulte. *Revue franc. d. Pédiat.* t. 10, no. 6, 1934, blz. 825.
- Levy, R. L. en Alexander, H. L., The predisposition of streptococcus carriers to the complications of measles. *Journ. amer. med. assoc.* 70<sup>2</sup>, 1918<sup>2</sup>, blz. 1827.
- Liceaga, Measles. *Journ. amer. med. assoc.* vol. 85, no. 24, 1925, blz. 1923.
- Lipschütz, B., Zur Kenntniss der Aetiologie der Masern. *Wiener Kl. Wschr.* 41, no. 15, 1928, blz. 365.
- Loo, J., Kann man Masern zweimal bekommen? *Wiener Klin. Wschr.* 1924, blz. 981.
- v. Lookeren Campagne, J., Voeding en opvoeding in verband met immuniteit. *Inauguratie, Groningen*, 1935.
- Lust, F., Ueber paramorbillöse Enzephalitis und ihre Folgen. *Münch. med. Wschr.* no. 3, 1927, blz. 96.
- Marfan, A. B., La cutiréaction. Sa valeur pour le diagnostic de la tuberculose des enfants au premier âge. *Presse méd.* no. 98, 1923, blz. 1025 en 1069.
- , La scrofule. Forme spéciale de tuberculose. *Le Nourrisson*, 21e an. 1923, blz. 337.
- Marie, P. L., Recherches récentes sur la rougeole. I. La prophylaxie de la rougeole. *Presse méd.* no. 42, 1922, blz. 456.
- II. La rougeole expérimentale. *Ibid.*, no. 66, 1922, blz. 711.
- Martius, H., Die unspezifische Reiztherapie. *Mediz. Klin.* no. 25, 1925, blz. 915.
- Manschot, C. en Reiche, F., Ueber Schutzimpfungen gegen Masern mit Rekonvaleszentenserum. *Mediz. Klin.* no. 41, 1921, blz. 1230.
- Métalnikow, S., Rôle du système nerveux et des facteurs biologiques et psychiques dans l'immunité. *Monogr.* 1934 (*Masson et Cie*).
- Meier, E., Die Sterblichkeit an Scharlach, Diphtherie, Masern und Keuchhusten in Preussen. *Monatsch. f. Kinderheilk.* Bd. 44, 1929, blz. 415.
- Meyer, S. en Burghard, E., Familiäre Erkrankungen an Scharlach. *Monatschr. f. Kinderheilk.* Bd. 30, 1925, blz. 313.
- Meyer, S., Kritisches Sammelreferat über Fortschritte der Masernbehandlung. *Deutsch. med. Wschr.* 1923, blz. 732.
- Mikulowski, W., De la phthisie pneumonique morbilleuse chez les enfants. *Arch. d. méd. d. Enf.* t. 33, blz. 711.

- Morales, E. G. en Mandry, O. C., Relative prophylactic value of convalescent and immune adultmeasles sera. *Amer. Journ. of Dis. of Childr.*, vol. 39, 1930, blz. 1214.
- Moro, E. en Müller, E., Abberation des Masernexanths bei unvollkommenem Degkwitz-Schutz. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 109, 1925, blz. 127.
- Mosse, K., Erfahrungen mit der Masernprophylaxe durch Tiereserum, nach Degkwitz. *Klin. Wschr.* 16 Apr. 1926, blz. 708.
- , Zwei Fälle von akuter Gehirndegeneration nach Masern. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 112, 1926, blz. 272.
- Nassau, E., Ueber epidemiologische Beobachtungen und über abortive Masern im frühen Kindesalter. *Monatschr. f. Kinderheilk.* Bd. 22 1922 blz. 49.
- Mc Neal, M. D., The serumprophylaxis of measles. *Journ. amer. med. assoc.*, vol. 78<sup>1</sup>, 1922, blz. 340.
- Netter, A., Un cas de maladie sérique après l'injection de sérum humain dans le canal rachidien. *Comp. rend. hebdom. d. Séances et mém. d. l. Soc. Biol.*, t. 78, 1915, blz. 505.
- Teissier, Martin, Mesureur en Bernard. Sur la séroprophylaxie de la rougeole. *Bull. d. l'Acad. de Méd.* Bd. 92, no. 44, blz. 1495.
- Neufeld, F., Ueber die verschiedene Empfänglichkeit junger und erwachsener Individuen für Infektionen und ihre Ursachen. *Zeitschr. f. Hyg.*, 103, 1924, blz. 471.
- , Schutzimpfungen und Heilserum bei Masern, Scharlach und Diphtherie. *Monatschr. f. Kinderheilk.* Bd. 44, 1929, blz. 257.
- , en Meyer, H., Ueber die Bedeutung des Retikulo-Endothels für die Immunität. *Zeitschr. f. Hyg.* 103, 1924, blz. 595.
- Neurenburg, M. G., De daling van de zuigelingensterfte en het geboortecijfer. *Maandschr. v. Kindergen.* IV, no. 7, 1935, blz. 307.
- Nicolle, Ch. en Conseil, E., La virulence du sang des rougeoleux n'est pas contestable. *Comp. rend. d. l. Soc. Biol.* t. 83, 1920, blz. 57.
- , —, Acquisitions nouvelles sur la rougeole (vaccination préventive. Conditions de la contagion). *Ibid.*, t. 177, 1923, blz. 160.
- , L'immunité et l'immunisation contre le typhus exanthématique. *Rev. Immunol.* I, 1935, blz. 9.
- Nobécourt, P. en Paraf, J., Prophylaxie de la rougeole par les injections préventives de sérum de convalescent. *Presse méd.* no. 46, 1922, blz. 497.
- , Liège, R. en Herr, A., Rougeole et tuberculose. *Arch. d. méd. d. Enf.* 33, no. 2, 1930, blz. 63.
- Nobel, E., Beobachtungen über den Verlauf von Masernfällen im Freien. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 19, 1919, blz. 138.
- , en Schönberger, M., Ueber die Beeinflussung der Masern durch Rindereserum. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 39, 1925, blz. 434.
- , —, Ueber die Masernprophylaxe nach Caronia. *Ibid.*, 40, 1926, blz. 197.
- Noeggerath, C., e.a., Zur Beurteilung vom Masernschutzserum, namentlich des von Degkwitz angegebenen Tierischen. *Klin. Wschr.* 16 Apr. 1926, blz. 1168.

- Nöthen, Fr. J., Ueber das Vorexanthem bei Masern. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 48, 1922, blz. 211.
- Papp, K., Etudes sur la rougeole. *Ann. d. Médec.*, t. 36, 1934, blz. 449.
- Paraf, J., Nouvelles recherches sur la prophylaxie de la rougeole. Sérothérapie préventive dans les foyers épidémiques. Tentatives de vaccination. *Ibid.*, t. 16, 1924, blz. 333.
- Park, W. H. en Freeman Jr., R. G., The prophylactic use of measles convalescent serum. *Journ. amer. med. assoc.* 87, 1926, II<sup>1</sup>, blz. 556.
- Paschla, G., Masernschutz durch Plazentaextrakt. *Münch. med. Wschr.*, no. 14, 1936, blz. 564.
- Petény, G., Ueber die Entwicklung des Masernvirus. *Klin. Wschr.* 8 Oct. 1927, blz. 1953.
- Peterman, M. G., Prevention of measles. *Amer. journ. of dis. of Childr.* 36, 1928, blz. 123.
- Peterman, M. G., Antimeasles diplococcus serum (Tunicliff). *Ibid.*, 39, 1930, blz. 295.
- v. Pfaundler, M., Schulorganisatorischer Vorschlag zur Minderung der Kindersterblichkeit der akuten Infektionskrankheiten. *Münch. med. Wschr.* 1916<sup>11</sup>, blz. 1146.
- , Zur Masernprophylaxe. *Ibid.*, 1921, blz. 276.
- , Ueber stille Feiung (erläutert an dem Beispiel der Heine-Medinsche Krankheit). *Ibid.*, no. 1, 1928, blz. 45.
- , Schutzimpfung und Heilserumbehandlung bei Masern. *Monatschr. f. Kinderheilk.* Bd. 44, 1929, blz. 268.
- , Schutzimpfung und Heilserum bei Masern. *Verh. d. d. Deutsch. Gesellsch. f. Inn. Mediz.*, 41 Kongr. 1929, blz. 26.
- , en Schlossmann, *Handb. d. Kinderheilk.* II, Bd. 1931, blz. 194.
- Picken, R. M. F., The epidemiology of measles in a rural and residential area. *The Lancet*, 1921<sup>1</sup>, blz. 1349.
- Pinard, M., A propos de la communication de M. R. Debré. Importance des doses de sérum de convalescent dans la prophylaxie de la rougeole. *Bull. et mém. d. l. Soc. méd. d. Hôp. d. Paris*, 1925, blz. 723.
- v. Pirquet, C., Das Bild der Masern auf der äusseren Haut. *Zeitsch. f. Kinderheilk.* VI, 1913, blz. 1.
- Pollitzer, R., Revue des recherches sur l'étiologie et la pathologie de la rougeole. *Presse méd.*, no. 76, 1925, blz. 1269.
- Prinzling, Zur Statistik der Masern. *Deutsch. med. Wschr.* 1928/3/, blz. 1133.
- Progulski, S. en Redlich, F., Syndrone anaphylactique simultané à l'exanthème morbillieux après une brûlure du deuxième degré. *Comp. rend. d. l. Soc. d. Biol.* 94, 1926, blz. 359.
- , —, Erfahrungen mit dem neuen Masern-Schutzserum nach Degkwitz. *Klin. Wschr.* 6 Aug. 1926, blz. 1461.
- Purves, K. M., Extreme hyperpyresia in measles. *Brit. med. jour.* 5 Mei 1934, blz. 801.
- Ramon, G. en Lemétayer, E., Recherches sur l'immunité antitétanique naturellement acquise chez l'homme et chez différentes espèces animales en particulier chez les ruminants. *Rev. d'Immunol.* t. I, 1935 blz. 209.

- Ratnoff, H. L., Serotherapy in measles. *Arch. of Pediatr.*, vol. 40, 1923, blz. 683.
- Redlich, F., Zur Frage der Infektionsdauer bei Masern. *Klin. Wschr.* 29 Jan. 1926, blz. 186.
- , Beobachtungen bei experimentellen Masern. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 45, 1928, blz. 363.
- , Masernfragen, *Monatschr. f. Kinderheilk.* 34, 1926, blz. 278.
- Regan, J. C., The symptomatology of measles modified by late serum immunization. *Journ. amer. med. assoc.* 83, 1924<sup>11</sup> 2, blz. 1763.
- Reimold, W. en Schädlich, E., Ueber Enzephalitis im Verlaufe kindlicher Infektionskrankheiten. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 73, 1929, blz. 229.
- Reiter, H., Studien über die stumme Infektion und ihre Folgen mit Rekurrensspirochäten. *Deutsch. med. Wschr.* 1925, blz. 1400.
- , Die Bedeutung der Symptomlosen „stummen Infektionen“ für die Immunität. *Ibid.*, 1925, blz. 1102.
- Reuter, A., Kurze Mitteilung zur Frage des Degkwitzschen Masernschutzes. *Mediz. Klin.* 31, 1926, blz. 1181.
- Richardson, D. L., en Connor, H., Immunization against measles, *Journ. amer. med. assoc.* 72<sup>2</sup>, 1919<sup>1</sup> 2, blz. 1046.
- Rietschel, Zur Masernprophylaxe nach Degkwitz. *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, 29, 1921, blz. 127.
- , Zur Frage der prophylaktischen Injektion von Normalserum als Masernschutz. *Deutsch. med. Wschr.* 1923<sup>11</sup>, blz. 1386.
- , Wie soll sich der praktische Arzt bei den Masernprophylaxe verhalten? *Mediz. Klin. no. 34*, 1926, blz. 1309.
- Roger, G. H., e.a., Nouveau Traité de Médec. (*Masson, Paris*), II, 1922, blz. 109.
- Ronaldson, G. W., Measles at confinement, with a subsequent modified attack in the child. *Brit. Journ. of Child. Dis.* vol. 23, 1926, blz. 192.
- Rowe, Ch., Die Behandlung des Scharlachs mit Rekonvaleszentenserum und Normalserum. *Med. Klin.* 1913, blz. 1978.
- Rudder, B. de, Zweimalige Masern. *Zeitschr. f. Kinderheilk.* Bd. 40, 1926, blz. 288.
- , Erfahrungen mit dem neuen Maserntierserum. *Klin. Wschr.* 30 Juli, 1926, blz. 1406.
- , Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen. *Erg. d. Inn. Med. u. Kinderheilk.* Bd. 32, 1927, blz. 313.
- , Die akuten Zivilisationsseuchen. 1934 (*Thieme, Leipzig*).
- Ruiter, H. I. de, De ziekte van Weil bij een 2-jarig kind. *Maandschr. v. Kind.gen. Jaarg. 5, no. 4*, 1936.
- Ryhiner, P., Beobachtungen über Masern in der Hausärztlichen Praxis. *Schweizsch. med. Wschr. no. 10*, 1934, blz. 212.
- Sajet, B. H. en v. Gelderen, J., Statistische mededeelingen. No. 48. Sterfte aan mazelen te Amsterdam in 1909, '10 en '11. (*Bur. v. d. Stat. gem. A'dam. J. Müller, A'dam*, 1916).
- Salomon, G., Die prophylaktischen Injektion von Normalserum als Masernschutz. *Deutsch. med. Wsch.* 1923<sup>11</sup>, blz. 1151.
- Sarrooy, Ch., Les purpuras infectieux au cours des maladies érup-



- tives (à propos d'une observation de purpura consécutif à la rougeole). *Arch. d. méd. d. Enf. t. 37, 1934, blz. 456.*
- Seligmann, E., Dingmann, A., Altherthum, H., Epidemiologische studien in Masernquartieren. *Deutsch. mediz. Wschr. 1926<sup>3</sup>, blz 1220.*
- Schick, B. en Karelitz, Studies in prophylaxis of measles. *Am. Journ. of Dis. of Child. 47, 1934, blz. 1162.*
- Schilling, E., Zur Masernprophylaxe. *Klin. Wschr. 9 Dec. 1922, blz. 2471.*
- Schippers, J. C., Voorbehoeding tegen mazelen door het inspuiten van reconvalescentenserum. *Ned. T. Gen., 691, 1925, blz. 2328.*
- Schlossmann, A., Zu den „Weiteren Erfahrungen mit Masernserum vom Tier“ von Professor Rudolf Degkwitz. *Klin. Wschr. 24 Sept. 1926, blz. 1825.*
- Schreiber, G., Un cas de rougeole sans exanthème. *Bull. d. l. Soc. d. Péd. d. Paris, 1925, blz. 177.*
- Seckel, H., Zur Klinik des alveolären Enanthems bei Masern. *Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 61, (H. 5), 1935, blz. 351.*
- Sindoni, M. B., Sur la vaccine-prophylaxie de la rougeole. *Presse méd. no. 75, 1925, blz. 1225.*
- Silverman, A. C., Serumprophylaxis in a measles epidemic. *Journ. amer. med. assoc. 91, 1928, blz. 1786.*
- Spencer, H. J., The management of measles in hospital and home. *Ibid., 89<sup>2</sup>, 1927, blz. 1662.*
- Spronck, C. H. H., Experimenteele onderzoekingen over immuniteit tegen tuberculose. *Ned. T. v. Gen. 1923<sup>1</sup>, blz. 1505.*
- Starck, Zweimalige Erkrankungen an Masern. *Wiener Kl. Wschr. 1924, blz. 1325.*
- Stheeman, H. A., Een geval van chorea bij een zuigeling na mazelen. *Ned. T. v. Gen. 1A 1911, blz. 618.*
- Stimson, Ph. M., Certain aspects of measles. *Arch. of Pediatr. vol. 39, 1922, blz. 11.*
- Stocks, P., The mechanism of a measles epidemic. *The Lancet, 12 April, 1930, blz. 796.*
- Sutherland, D. S. en Anderson, J. S., Serumprophylaxis in measles. *Ibid., 28 Juli, 1928, blz. 169.*
- Szirmai, F. en Jacobovics, B., Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Aetiologie des Scharlachs und der Masern. *Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 61, 1926, blz. 331.*
- v. Szontagh, F., Die Uebertragung ansteckender Krankheiten. *Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 22, 1922, blz. 150.*
- Takaki, J., Zur Frage der Züchtung des Masern und Scharlachvirus nach Coronia. *Wiener Kl. Wschr. 39, 1926, blz. 325.*
- Todesco, J., A case of measles showing unusual nervous symptoms. *The Lancet, 1926<sup>3</sup>, blz. 21.*
- v. Torday, F., Masernschutzimpfungen mit Reconvaleszentenserum. *Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 29, 1921, blz. 148.*
- , Infektionsverhütung in Anstalten mit unspezifischen Schutzimpfungen. *Ref. in: Zentrbl. f. d. ges. Kinderheilk. Bd. 15, 1924, blz. 339.*
- Tunncliffe, R., The cultivation of a micrococcus from blood in

- pre-eruptive and eruptive stages of measles. *Journ. amer. med. assoc.* 68, 1917<sup>11</sup>, blz. 1028.
- Tunnicliff, R., Observations on throatsmeasles in measles, rubella (german measles) and scarlet fever. *Ibid.*, 71<sup>1</sup>, 1918<sup>11</sup> 1, blz. 104.
- , en Hoynes, A. L., Prevention of measles by immune goatserum. *Ibid.*, 87, 1926<sup>11</sup> 2, blz. 2139.
- , en Taylor, R. E., Skin Tests in measles. *Ibid.*, blz. 846.
- , en White, B., An anti-measles-diplococcusserum. *Boston med. a. Surg. Journ.* vol. 197, 1926.
- Veslot, J. H., La rougeole pendant la première année de la vie. *Thèse d. Paris*, 1933.
- Wagener, H., Masernfragen. *Monatschr. f. Kinderheilk.* no. 11, 1916, blz. 477.
- Weichardt, W., Ueber die theoretischen Grundlagen der Protein-körpertherapie. *Wiener Kl. Wschr.* no. 29, 1924, blz. 709.
- Weaver, G. H. en Crooks, T. T., The use of convalescentserum in the prophylaxis of measles. *Journ. amer. med. assoc.* 82, 1924<sup>1</sup> 1, blz. 204.
- Weisbecker, Heilserum gegen Masern. *Zeitschr. f. Klin. Mediz.* Bd. 30, 1896.
- v. Westrienen, A. F. A. S., Aanwinsten op Diagn. en Therp. gebied. II, 1931, blz. 284.
- Widowitz, P., Klinische Beobachtungen über Masern. *Arch. f. Kinderheilk.* Bd. 72, 1923, blz. 274.
- Wieck, W., Das Scharlachauslöschphänomen. *Münch. med. Wschr.* 1934, blz. 94.
- Wiese, O., Erfahrungen mit dem neuen Masern-Tierserum nach Degkwitz. *Münch. med. Wschr.* no. 5, 1926, blz. 184.
- Wilson, J. G., Measles from the standpoint of prevention. *Arch. of Pediatr.* vol. 34, 1917, blz. 241.
- Winięzki, A., De l'utilisation du sang maternel dans la lutte contre la mortalité morbilleuse. *Diss. Paris*, 1933.
- Winterfeld, H. K. en Hahne, Ueber die differentialdiagnostische Verwendbarkeit des leucocytären Blutbildes bei Masern und Scharlach. *Klin. Wschr.* 22 Oct. 1923, blz. 1977.
- Wolff, S., Bemerkungen zu Pfaunders Schulorganisatorischem Vorschlag zur Minderung der Kindersterblichkeit an akuten Infektionskrankheiten. *Münch. med. Wschr.* 30 Oct. 1916, blz. 1420.
- , Zur Masernprophylaxe mittels Normal-b.z.w. Eltern serum. *Deutsch. med. Wschr.* 7 Nov. 1924, blz. 1545.
- Zimmermann, L., Zur Masernprophylaxe nach Degkwitz. *Deutsch. med. Wschr.* 1922<sup>11</sup>, blz. 1701.
- Zingher, A., Diphtheria prevention among children of preschool age. *Journ. amer. med. assoc.* 80<sup>1</sup>, 1923<sup>1</sup>.
- , Convalescent whole blood, plasma and serum in prophylaxis of measles. *Ibid.*, 82, 1924<sup>1</sup> 2, blz. 1180.
- Zoepffel, H., Vergleichende Erfahrungen mit tierischem Masernschutzserum und mit Blut durchmaserter Erwachsener. *Münch. med. Wschr.* no. 4, 1927, blz. 150.
- Zschau, Unsere Erfahrungen mit Masern-Rekonvaleszentenserum. *Münch. med. Wschr.* no. 33, 1921, blz. 1049.

k9417.













