



# **Genetische en klinische beschouwingen naar aanleiding van bloedersziekte en kleurenblindheid in dezelfde familie**

<https://hdl.handle.net/1874/360643>

april 192, 1942

GENETISCHE EN KLINISCHE BE-  
SCHOUWINGEN NAAR AANLEIDING  
VAN BLOEDERSZIEKTE EN KLEUREN-  
BLINDHEID IN DEZELFDE FAMILIE

e.  
cht

2







GENETISCHE EN KLINISCHE BESCHOUWINGEN  
NAAR AANLEIDING VAN BLOEDERSZIEKTE EN  
KLEURENBLINDHEID IN DEZEELFDE FAMILIE

THE UNIVERSITY OF CHICAGO  
LIBRARY  
540 EAST 57TH STREET  
CHICAGO, ILL. 60637

*Diss Utrecht 1942*

GENETISCHE EN KLINISCHE BESCHOUWINGEN NAAR AANLEIDING VAN BLOEDERSZIEKTE EN KLEURENBLINDHEID IN DEZELFDE FAMILIE

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT, OP GEZAG VAN DEN WAARNEMENDEN RECTOR MAGNIFICUS L. VAN VUUREN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOLGENS BESLUIT VAN DEN SENAAAT DER UNIVERSITEIT, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 7 JULI 1942, DES NAMIDDAGS TE 2 UUR

DOOR

BASTIAAN HOOGVLIET

GEBOREN TE ROTTERDAM



'S-GRAVENHAGE  
MARTINUS NIJHOFF  
1942



Copyright 1942 by Martinus Nijhoff, The Hague, Netherlands  
All rights reserved, including the right to translate or to  
reproduce this book or parts thereof in any form



*AAN MIJN VROUW*



## VOORWOORD

Bij het verschijnen van dit proefschrift wil ik mijn moeder en de nagedachtenis van mijn vader eeren door mijn dank uit te spreken voor hetgeen zij hebben gedaan om mij een academische opleiding te doen geven.

Hooggeleerde VAN DER HOEVE, U dank ik daarvoor, dat Ge het mij toevertrouwd hebt om het in deze dissertatie aan de orde gestelde onderwerp te behandelen. Het was voor mij en naar ik weet, ook voor U een teleurstelling, dat Ge niet als mijn promotor hebt kunnen optreden. Hoezeer ik de gastvrijheid der Utrechtsche Universiteit ook waardeer, meen ik aan mijn dankbaarheid daarvoor niets te kort te doen, wanneer ik verklaar, dat het voor mij een weemoedige gedachte is niet aan Leiden's Universiteit, welke ik zooveel verschuldigd ben, te kunnen promoveeren.

Hooggeleerde WEVE, hooggeachte Promotor, voor het feit, dat Ge onmiddellijk bereid waart in deze omstandigheden de functie van Prof. v. D. HOEVE over te nemen, breng ik U mijn oprechten dank.

Zeer geleerde WAARDENBURG, ik dank U, dat ik mijn werk onder Uw speciale toezicht heb mogen voltooien. Tijdens den arbeid heb ik steeds het gemis gevoeld, dat er aan geen enkele Universiteit een centrum van medisch erfelijkheidsonderzoek te vinden is. Sterker nog heb ik dit gemis leeren beseffen tijdens de besprekingen, die ik met U mocht voeren; deze hebben mij veel vergoed. Uw belangstelling en liefde voor de genetica hebben mij aangevuurd en zullen ook anderen zeker aansporen om hun aandacht te wijden aan dezen in academisch verband stiefmoederlijk bedeeden tak van het medisch onderzoek.

Ten slotte is het mij een behoefte allen te danken, die mij op de een of andere wijze bij het tot stand komen van dit proefschrift behulpzaam zijn geweest.



75

GENETISCHE EN KLINISCHE BESCHOUWINGEN NAAR  
AANLEIDING VAN BLOEDERSZIEKTE EN KLEUREN-  
BLINDHEID IN DEZELFDE FAMILIE

door

B. HOOGVLIET, Schiebroek

(Received for publication June 2nd. 1942)

Met 2 platen

INHOUD

	Blz.
INLEIDING . . . . .	94
Hoofdstuk I. ERFELIJKHEID . . . . .	96
Hoofdstuk II. BLOEDERSZIEKTE . . . . .	103
1. <i>Geschiedenis</i> . . . . .	103
2. <i>Haemophilie in de Eur. Vorstenhuizen</i> . . . . .	124
3. <i>Ziektebeeld</i> . . . . .	125
4. <i>Differentieel diagnose</i> . . . . .	130
5. <i>Wijze van overerving</i> . . . . .	131
6. <i>Haemophilie bij de vrouw</i> . . . . .	133
7. <i>Het familiale ziektype</i> . . . . .	134
8. <i>Sporadische en latente haemophilie</i> . . . . .	135
9. <i>Aetiologie</i> . . . . .	137
10. <i>Therapie</i> . . . . .	138
Hoofdstuk III. KLEURENBLINDHEID . . . . .	141
1. <i>Geschiedenis</i> . . . . .	141
2. <i>Indeeling der kleurzinstoornissen</i> . . . . .	152
3. <i>Verschijselen der kleurenblinden</i> . . . . .	156
4. <i>Geografische verspreiding</i> . . . . .	164
5. <i>Methode van onderzoek</i> . . . . .	164
Hoofdstuk IV. KLEURENBLINDE BLOEDERS . . . . .	167
1. <i>Reeds gepubliceerde stammen</i> . . . . .	167
2. <i>Eigen onderzoek</i> . . . . .	175
Hoofdstuk V. CONCLUSIE . . . . .	200
SUMMARY . . . . .	202
LITERATUURLIJST . . . . .	210

## INLEIDING

Het chromosoom, dat wij kennen als de drager van de erfelijke eigenschappen, is gepaard aanwezig in alle celkernen, behalve die der rijpe geslachtscellen (gameten). Bij den man en de vrouw zijn die paren van chromosomen gelijkvormig, z.g. „autosomen”, op één uitzondering na, het z.g. X-chromosoom, dat bij de vrouw wél, bij den man niet gepaard aanwezig is, maar een genetisch waarschijnlijk weinig belangrijk Y-chromosoom naast zich heeft.

Indien wij genetisch verder willen doordringen in onze kennis van het chromosoom bij den mensch, (vnl. wat de topografie betreft), zullen wij naar analogie van MORGAN's chromosomenonderzoek bij de fruitvlieg, *Drosophila melanogaster*, uit dienen te gaan van dat chromosoom, waarvan ons reeds het meest bekend is, het X-chromosoom. Voor processen als mutatie en „crossing over” hebben de biologen reeds zooveel aanwijzingen, dat het zeker is, dat deze ook bij den mensch voor moeten komen.

Evenals de wetten van MENDEL, die het allereerst in het plantenrijk bleken geldig te zijn, ook voor den mensch golden, zullen mutatie en „crossing over” ook bij den mensch voorkomen. Om te weten, of deze processen bij den mensch optreden, zullen wij dienen te beginnen met de bestudeering van die factoren en eigenschappen, die in het X-chromosoom bekend zijn.

Alle genetici zijn het erover eens, dat de bloedersziekte (haemophilie) en de roodgroenkleurenblindheid afwijkingen zijn, die aan het X-chromosoom zijn gebonden.

In dit proefschrift zullen wij families bespreken, waarbij beide aandoeningen in *dezelfde* familie voorkomen, terwijl wij er vooral op zullen letten, of er ook aanwijzingen zijn, die ervoor pleiten, dat mutatie of „crossing over” is opgetreden.

In het buitenland zijn 8 van deze families beschreven, waarbij er één is, waarin met zekerheid „crossing over” is opgetreden. Door mij zijn 9 van deze families in Nederland gevonden, terwijl één familie, die reeds bekend was, verder door mij is bewerkt.

De bloedersziekte en de roodgroenblindheid staan elkaar uit erfelijkheidsoogpunt zeer na; pathologisch beschouwd is dit allermint het geval; in dit opzicht zijn zij zelfs elkaar's antipoden.

De erfelijke roodgroenblindheid is geen ziekte, maar een aangeboren afwijking, die door den betroffenen persoon vaak niet of nauwelijks bemerkt wordt. De verschijnselen ervan zijn vanaf de prille jeugd, waarschijnlijk reeds vanaf de geboorte, aanwezig. Zij veranderen gedurende het geheele leven niet meer en worden praktisch niet — in tegenstelling met de verworven stoornissen van den kleurzin —, door uitwendige omstandigheden beïnvloed. De validiteit wordt daarbij slechts in geringe mate verminderd.

Haemophilie daarentegen, is een aangeboren afwijking, die beschouwd moet worden als een ziekte, waarvan de verschijnselen eerst optreden onder invloed van uitwendige omstandigheden, voornamelijk van verwondingen van lichter en of zwaarder aard. Wanneer men lijders aan deze ziekte geheel tegen traumata (zelfs geringe) zou kunnen beschutten, dan zouden velen hunner waarschijnlijk nooit de verschijnselen van haemophilie vertoonen, behalve diegenen, die spontane bloedingen in gewrichten of ingewanden krijgen. De validiteit is bij deze ziekte meestal in hooge mate verminderd.

Twee X-chromosomale afwijkingen kunnen evenals andere erfelijke gebreken tezamen binnen éénzelfde familieverband voorkomen, en wel op twee manieren. De daaraan ten grondslag liggende erfactoren kunnen over beide X-chromosomen — bij vrouwen dus — verdeeld zijn of zij kunnen samen in één X-chromosoom liggen. Dit zal consequenties hebben voor de erfelijkheid.

Wanneer kleurenblindheid en haemophilie geen bijzonderen invloed op elkaar uitoefenen, is het te verwachten, dat het procentgetal kleurenblinden onder de bloeders even groot zal zijn als het procentgetal kleurenblinden onder andere personen. Aangezien het percentage kleurenblinde mannen 8 à 9 is, mogen wij dus ook bij de bloeders ditzelfde percentage verwachten.

Wij hebben nu getracht zooveel mogelijk bloedersfamilies op den kleurzin te onderzoeken en gepoogd ons bij elke familie afzonderlijk een voorstelling te vormen over de wijze van overerving. Wij zullen achtereenvolgens bespreken:

ERFELIJKHEID.

BLOEDERSZIEKTE.

STOORNISSEN VAN DEN KLEURZIN.



LITERATUUR OMTRENT HET OPTREDEN VAN BEIDE AFWIJINGEN  
IN ÉÉN FAMILIE.

EIGEN ONDERZOEK.

CONCLUSIE.

#### HOOFDSTUK I. ERFELIJKHEID

Reeds MENDEL stelde zich voor, dat de overerving van bepaalde eigenschappen tot stand komt door een „iets" in de voortplantingscellen (gameten). Dat „iets" wordt in de moderne erfelijkheidsleer een „factor" of „gen" genoemd. Die factoren liggen in een groot aantal in de chromosomen bijeen. Het chromosoom is dan de drager van de erfelijke eigenschappen en bestaat dus uit een complex van genen. Elk individu bevat in al zijn kernen een vast aantal van die chromosomen, dat typisch is voor zijn soort.

Voor iedere eigenschap krijgt een individu één of meer erfactoren van vader's zijde en één of meer van moeder's kant. De erf formule bestaat dus steeds uit paren erfactoren. Deze paren erfactoren worden „allelomorfe genen", of kortweg „allelen" genoemd.

De wijze, waarop de door beide factoren beheerschte of gecontroleerde processen op elkaar inwerken, bepaalt, hoe de eigenschap zich zal manifesteren.

Neemt men als voorbeeld de kleur van de iris en krijgt een individu van vader's zijde den factor bruin, van moeder's zijde den factor blauw, dan is de erf formule Br.Bl.

Is van deze beide de bruine factor het sterkst, dan zal de iriskleur van het phaenotype bruin zijn; men noemt dan de bruine kleur *dominant*, de blauwe *recessief*. Het is bij de vele andere tinten der iriskleur denkbaar, maar niet bewezen, dat geen van beide kleuren der ouders totaal overheerscht, maar dat de erf formule aan het phaenotype der kinderen een gemengde tusschenkleur geeft. Deze overerving noemt men de *intermediaire*. Bij kleureigenschappen van plant en dier is dit een bekend verschijnsel.

In elke gameet ligt dus een stoffelijk iets, een gen, dat verantwoordelijk gesteld kan worden voor het tot stand komen van een bepaalde eigenschap. Bij de bevruchting zullen in de bevruchte eicel („zygote") een paar allele genen gevormd worden. Wanneer deze twee allelen onderling volkomen gelijk zijn, dan is zoo'n zygote in dit opzicht een *homozygote*; zijn deze twee niet gelijk aan elkaar, maar verschillen de

genen in aard of kwantiteit, dan spreekt men van een *heterozygote*.

Behalve dat slechts één paar erfactoren in staat is een bepaalde eigenschap bij het phaenotype te beïnvloeden, komt het vaak voor, dat meerdere allele paren daartoe samenwerken. Deze allele paren kunnen in hetzelfde of ook in één der andere chromosomen gelegen zijn. Dit verschijnsel, dat meerdere factorenparen in gelijke richting werken, staat bekend als „polymerie”. Hebben alle allele paren gelijke uitwerking, dan wordt gesproken van „isomerie”; is de uitwerking onderling niet gelijk, dan wordt deze vorm van polymerie „anisomerie” genoemd.

Echter is ook bekend, dat van één gen niet twee, maar verscheidene „varianten” voorkomen, die alle op dezelfde „locus” gelegen zijn. Een dergelijke reeks van genen, welke steeds twee aan twee in één individu voorkomen (maar nooit meer), staat bekend als „multipelen” allelen of polyallelen. Van een rij genen  $A_1, A_2, A_3, A_4$  enz. kunnen bij polyallelie  $A_1$  en  $A_2, A_1$  en  $A_3, A_1$  en  $A_4$  of ook  $A_2$  en  $A_3, A_2$  en  $A_4$  enz. een allel paar genen vormen, dat op dezelfde locus gelegen is.

Bij de fruitvlieg zijn voor de oogkleur een rij van elf varianten van allelen bekend, die kleurschakeeringen geven van wit tot donkerrood. Ook voor erfelijke eigenschappen bij den mensch heeft men reden om multipelen allelie aan te nemen (haarkleur, albinisme). Met zekerheid is dit zoo ten opzichte van het agglutinatievermogen van het bloed.

Volgens onderzoekingen van BERNSTEIN zijn de bloedgroepen A en B allelen tegenover elkaar en tegenover bloedgroep O, waarbij zoowel A als B over O domineert. Oorspronkelijk nam men ook nog aan, dat B over A domineert, en stelde men dus een drie-allelen-serie  $B > A > O$  op, die door THOMSEN later nog tot een vier-allelen-serie  $B > A_1 > A_2 > O$  werd uitgebreid.

WAARDENBURG heeft in 1936 in een aanvulling op een artikel van Dr. M. VAN HERWERDEN (Praeventieve Geneeskunde Deel I, blz. 797) er echter opmerkzaam op gemaakt, dat het feit, dat men tot een AB groep behooren kan, bewijst, dat B eigenlijk niet over A domineert. AB stelt meer een mozaïkbastaard voor.

Onafhankelijk van hem heeft LENZ in 1938 (Erbarzt No. 7, S. 83) er opnieuw de aandacht op gevestigd. Dit feit verandert echter niets aan de polyallelentheorie voor den aanleg der bloedgroepen, die evenmin valt door het feit, dat men de hoofdgroepen weer in verschillende ondergroepen kan verdeelen.

Van de pathologische erfelijke eigenschappen geven de roodgroenkleurzinstoornissen een voorbeeld, dat ook hieronder multipele allelie optreedt (JUST). In twee groepen zijn deze kleurzinstoornissen te scheiden, een „protogroep”, waarbij de stoornis meer in het roode dan in het groene deel, en een „deutergroep”, waarbij de stoornis meer in het groene dan in het roode deel van het spectrum ligt.

Van elke groep zijn drie varianten bekend, de „protanomalie” (overwegend roodzwakte), de „extreme protanomalie” (extreme overwegend roodzwakte) en de „protanopie” (overwegend roodblindheid); zoo eveneens de „deuteranomalie” (overwegend groenzwakte), de „extreme deuteranomalie” (extreme overwegend groenzwakte) en de „deuteranopie” (overwegend groenblindheid).

In genetisch opzicht is de normale kleurzin dominant gebleken over de anomalie en deze weer dominant over de anopie. Dit is aldus voor te stellen:

normaal > protanomalie > protanopie.

normaal > deuteranomalie > deuteranopie.

Er bestaat meeningsverschil over, of er één afzonderlijke locus of twee loci in het chromosoom aansprakelijk te stellen zijn voor deze kleurzinstoornissen.

LENZ neemt één locus aan, waarbij dan kwantitatieve mutaties in verschillende richtingen zijn opgetreden; FLEISCHER, WAALER en WAARDENBURG zijn van meening, dat er twee afzonderlijke loci voor de beide groepen zijn.

Komen bij een individu uit de reeks van multipele allelen twee varianten als allelen voor, b.v. deuteranomalie en deuteranopie, dan noemen we dit individu „samengesteld heterozygoot („compound”)” voor deze eigenschap. Het phaenotype zal zich in dit geval manifesteren als deuteranomaal.

Iedere cel bevat dus een dubbel garnituur chromosomen. De voortplantingscellen vormen hierop echter uitzonderingen; zij herbergen het halve aantal. Mannelijke en vrouwelijke cellen onderscheiden zich ten opzichte van één chromosoom fundamenteel van elkaar. Dit chromosoom, het X- of geslachtschromosoom, komt in de natuur bij het eene geslacht gepaard voor, dus XX, bij het andere geslacht enkelvoudig òf er staat, zooals o.a. bij den mensch een ander chromosoom tegenover, het Y-chromosoom.

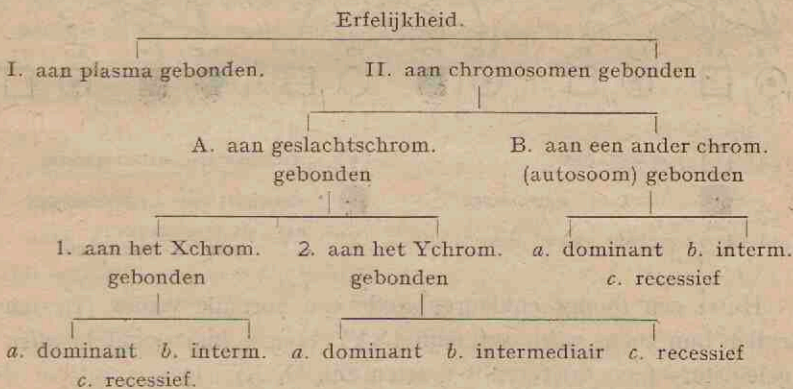
Heterozygotie ten aanzien van het geslacht treffen we aan bij de mannelijke individuën van de zoogdieren, muggen, vliegen, kevers, spoelwormen, e.a. Hierbij is het mannelijk geslacht XY, het vrouwelijk XX. Bij vlinders en vogels en sommige insecten daarentegen, zijn de mannelijke individuën homozygoot, de vrouwelijke heterozygoot. De X-chromosomen zijn als genencomplexen gelijk. Van het Y-chromosoom is veel minder bekend. Ten aanzien van het Y-chromosoom van *Drosophila* heeft MORGAN langen tijd gemeend, dat het geen factoren bezat. Echter is deze opvatting onjuist gebleken; er zijn toch enkele genen aangetoond kunnen worden in het Y-chromosoom.

Waarschijnlijk is, dat bij den algemeen aanwezigen bisexueelen aanleg één geslacht den doorslag krijgt, en dat één van de vele genen, aan het X-chromosoom gekoppeld, aansprakelijk is te stellen voor het geslacht, waarbij dan bij den mensch, evenals bij de zoogdieren, de homozygote aanwezigheid van dit gen het vrouwelijk phaenotype, de heterozygote het mannelijk phaenotype teweegbrengt.

Bij kruising van  $XX \times XY$  ontstaan:

XX, XY, XX, XY, dus de helft mannelijke, de helft vrouwelijke individuën. Dit half om half wordt in de menschen- en dierenwereld vrij goed benaderd; kleinere of grotere afwijkingen in de getalverhoudingen, evenals het feit, dat over de geheele wereld meer jongens dan meisjes geboren worden, kunnen met hulphypothesen worden verklaard, waarvan nog geen enkele volkomen afdoende is. Zij weersleggen echter de op een aantal zeer goede gronden berustende opvatting niet.

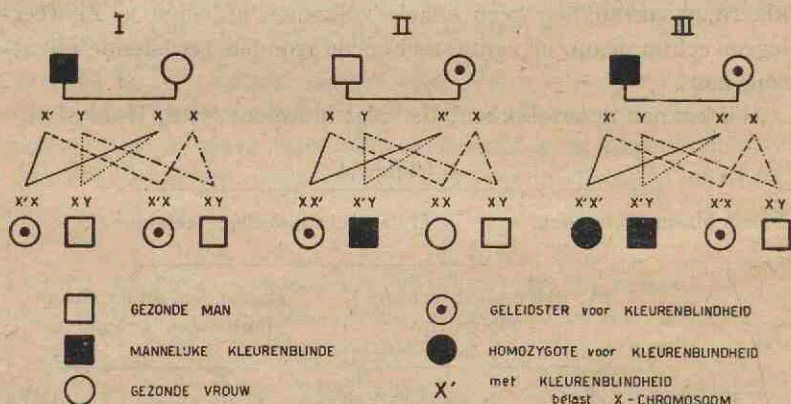
Wij kunnen de erfelijkheid als volgt indeelen: (v. D. HOEVE)



De X-chromosomen zijn wegens hun gepaard of ongepaard voorkomen bij de verschillende geslachten wel het best bekend. Alle recessieve factoren aan dit chromosoom gebonden, zullen zich steeds manifesteren bij het mannelijk individu, terwijl bij het vrouwelijk individu deze factoren zich alleen zullen manifesteren, indien er homozygotie voor dezen factor bestaat, hetgeen veel zeldzamer zal voorkomen.

Men kent tegenwoordig bij den mensch een vrij groot aantal recessieve aan het X-chromosoom gebonden aandoeningen, waartoe o.a. de haemophilie en de roodgroenkleurenblindheid behooren. In den laatsten tijd raakte men ook bekend met intermediaire en dominante verhoudingen bij het X-chromosoom.

Noemen we het chromosoom met het aangetaste gen  $X'$ , dan is een zoon met  $XY$  gezond en een dochter met  $X'X$  is draagster van de afwijking; is genoemd gen recessief, dan zal de dochter een heterozygote zijn, die phaenotypisch normaal is. Van haar kinderen kunnen 50% der zoons het normale gen  $X$  en 50% het aangetaste gen  $X'$  erven, dat dan met het Y-gen van vader's zijde naast zich als  $X'Y$  de afwijking in de 2e generatie tot uiting zal doen komen. De dochters in de 2e generatie zullen, wanneer zij het  $X'$ -gen meedragen weer als conductor gaan optreden, als de vader normaal was. *Nooit gaat bij X-chromosomale erfelijkheid de afwijking van vader op zoon over.*



Huwt een roodgroenkleurenblinde een normale vrouw (I), dan zullen hun zoons *allen* vrij zijn ( $XY$ ), terwijl hun dochters *allen* geleidsters („conductoren”) moeten zijn ( $X'X$ ).

Onafhankelijk van het feit, of er in dit huwelijk jongens worden geboren, zal de kleurenblindheid in geen geval manifest worden; de vrouwen kunnen echter *altijd* haar afwijkenden aanleg blijven overdragen. Dit kan, (bij weinig mannelijke nakomelingen), generaties lang zoo doorgaan, totdat plotseling in de descendentie de afwijking weer te voorschijn treedt.



Huwt een geleidster een niet-kleurenblinden man (II), dan zal de helft van haar dochters geleidster, de helft van haar zonen kleurenblind zijn. Huwt een kleurenblinde een geleidster (III), dan zal de helft van de dochters X'X' homozygoot zijn voor de afwijking (zij zijn dus manifest kleurenblind), terwijl de helft van de jongens eveneens kleurenblind is. Deze hebben het dus niet van den vader, doch van de moeder geërfd.

Het is bij dieren bekend, dat aan het X-chromosoom gebonden pathologische eigenschappen voorkomen, die nooit te voorschijn treden als homozygoten. Zulke zygoten zijn niet levensvatbaar en na hun ontstaan uit de gameten gestorven. Factoren, die een zoodanige uitwerking hebben, worden „letale” factoren genoemd.

Het chromosoom is te beschouwen als een genencomplex.

Morphologisch houdt men het chromosoom voor een amorphe substantie, waardoor een spiraalvormig gewonden draad loopt met verdikkingen, 't geen we ons kunnen voorstellen als een touw met dunne of dikkere knopen (SIRKS).

In het stadium van rust is er weinig zichtbaar van het chromosoom; echter in het stadium, dat voorafgaat aan de *rijpings- of reductiedeeling*, ontstaat een duidelijker teekening van het chromosoom, waarbij tevens een lineaire rangschikking van de vaderlijke en moederlijke elementen optreedt. Tijdens deze prophase der reductiedeeling, *synapsis* genoemd, kan verkleving en versmelting op één of meer punten van de beide ketens van factoren optreden. Bij het daaropvolgende uiteenwijken van de beide ketens kunnen stukken uitgewisseld worden en zodoende 2 chromosomen ontstaan van nieuwe samenstelling, bijv. aldus:

Een dergelijke uitwisseling    
van factoren draagt den naam  
van „crossing over” of „overkruising” van factoren.

Zeer frequent is deze overkruising van factorencomplexen reeds in de natuur waargenomen en MORGAN heeft bij zijn onderzoek met

*Drosophila* veel nut gehad van dit verschijnsel ter bepaling van de locus van het allele paar in het chromosoom.

Het verschijnsel van overkruising is bij den mensch voor het eerst in 1938 zeer waarschijnlijk gemaakt in een familie, waarin haemophilie en kleurenblindheid voorkomt (RATH, v. VERSCHUER). Ook is een familie bekend met kleurenblindheid en nachtblindheid (Hemeralopie) van WHITE, die HALDANE in zijn voordracht te Groningen heeft besproken en waarin het aantal overkruisingen schommelt tusschen de 5 en 7 maal.

Over de wijze, waarop veranderingen en variaties in de natuur ontstaan, is een groote strijd gevoerd, die zeker nog niet is uitgestreden, maar die naar een ander terrein is verplaatst. Het vroegere standpunt, dat veranderingen in het phaenotype teweeggebracht, in den loop van opeenvolgende generaties, een blijvende verandering van het genotype tengevolge zou hebben, is door de moderne erfelijkheidsleer weerlegd. Zulke veranderingen blijven beperkt tot het individu en worden „modificaties” of „paravariaties” genoemd. Blijven in bepaalde gevallen eenige generaties lang de veranderingen in afnemende mate aanwezig, dan spreekt men van „Dauermodifikationen”.

Het is van groot belang dit begrip „Dauermodifikation” scherp te scheiden van het begrip „mutatie” of „idiovariatie”. Onder mutatie verstaan we de veranderingen in het *genotype* van het individu.

Experimenteel zijn door middel van bestraling, hooge temperaturen e.a. mutaties bij zeer jonge planten en dieren veroorzaakt. Men heeft hierbij twee vormen van mutatie zien optreden:

- a. genenmutatie, waarbij door verandering in de genen zelf de erfelijke factoren van aard gewijzigd worden.
- b. chromosomenmutatie, waarbij de genen zelf niet aangetast worden, maar de chromosomen worden in haar geheel getroffen en ondergaan veranderingen als verdubbeling („duplication”) van onderdelen, het geheel verloren gaan van chromosomen of stukken van chromosomen („elimination”), het niet-uiteengaan bij de reductiedeeling („non-disjunction”), omlegging van een stukje chromosoom, dat afgebroken en in omgekeerde ligging weer aan het andere segment wordt vastgehecht („inversion”), omschakeling van een stukje chromosoom van het eene naar het andere chromosoom („translocation”), enz.

Aan deze chromosomenmutatie heeft men tot nog toe nauwelijks aandacht gewijd bij den mensch; genenmutaties daarentegen, worden wel verondersteld, maar het is nog steeds niet vaststaand bewezen, dat dit de eenige of zelfs de meest voorkomende vorm van mutatie zou zijn.

\* \* \*

## HOOFDSTUK II. BLOEDERSZIEKTE

### 1. *Geschiedenis*

De bloedersziekte wordt klinisch gekenmerkt door de neiging tot veelvuldige en niet te stelpen bloedingen op de meest verschillende plaatsen in het lichaam. Deze bloedingen kunnen na letsels of ook „spontaan” optreden.

De aanleg voor de bloedersziekte openbaart zich meestal in de jeugd; deze is recessief erfelijk aan het X-chromosoom gebonden. Alleen de mannelijke individuen vertoonen het typische ziektebeeld, terwijl de uiterlijk gezonde vrouwen als geleidsters van de ziekte optreden.

Behalve den erfelijken vorm van deze ziekte, kennen we een zogenaamden „sporadischen”, welke waarschijnlijk door een nieuwe mutatie ontstaat.

De meest opvallende afwijking, die bij het bloedonderzoek te voorschijn komt, is de verlangzaamde stolling.

Het ziektebeeld onderscheidt zich zoo essentieel van de andere vormen der haemorrhagische diathesen, dat het moeilijk valt het daarin een plaats te geven. Bij de indeeling hiervan is het dan ook het minst verwarrend om de haemophilie geheel afzonderlijk te plaatsen (SCHLOESZMANN, VAN HEES).

De bloedersziekte zou door haar indrukwekkende symptomen reeds vroeg de belangstelling van de medische en niet-medische wereld gewekt moeten hebben en zou daarom in de oudheid reeds als omschreven ziektebeeld geboekstaafd moeten zijn. Toch is dit niet het geval.

De vroegste vermeldingen van een aandoening, die op haemophilie zou kunnen wijzen, zijn door ROTHSCHILD gevonden in de Talmud



babli <sup>1)</sup>, een geschrift, in de vijfde eeuw na Christus in Babylon uitgegeven. In deze Talmud babli wordt een dispensatie op de besnijdeniswet gevonden (Tractat. Jebamoth, pag. 46*b*) die als volgt luidt:

„Wanneer een vrouw haar eersten zoon heeft laten besnijden en hij is gestorven, een tweeden en hij is gestorven, zoo zal zij den derden niet laten besnijden.”

Dat hier geduid wordt op den dood door verbloeding is op te maken uit de toevoeging, waarop deze bepaling gegrond is en die luidt: „Ten aanzien van de besnijdenis zijn er families, van wie het bloed licht is (d.w.z. gemakkelijk vloeit) en andere, van wie het bloed hard is.”

Dat hier niet de gewone verbloedingsdood door eventueele kunstfouten bedoeld wordt, is op te maken uit de toevoeging, dat dit betrekking heeft op families, bij welke meermalen achtereenvolgens de verbloeding optreedt.

Daar op de bovenvermelde plaats gesproken wordt van een vrouw, die laat besnijden, terwijl dit volgens de Mozaïsche wetten de plicht van den man is, zou volgens één der grootste Joodsche Talmud-exegeten, MAIMONIDES (1135-1214), met het woord „vrouw” tot uitdrukking worden gebracht, dat slechts „een jongen, van wie twee broers van moeder's kant” (hoewel deze van verschillende vaders kunnen afstammen) bij de besnijdenis gestorven zijn, niet besneden mag worden.” Dus een nalaten van de besnijdenis, wanneer er twee jongens van één moeder reeds bij dezen ingreep zijn overleden, ongeacht het feit of ze van één of meer vaders zijn. Dit zou erop kunnen wijzen, dat het bekend was, dat deze ziekte door de moeder werd overgebracht.

Ook een andere plaats, die ROTHSCHILD aanhaalt, zou hierop kunnen wijzen (Tractat. Jebamoth, pag. 64):

„Vier zusters waren in Cipporah; de eene liet haar kind besnijden en het stierf, de tweede evenzoo en ook de derde; de vierde kwam tot Rabbi Simon ben Gamaliel. Hij zei tot haar: laat het kind niet besnijden.”

Daar het bij nagenoeg geen enkele andere ziekte dan bij de haemo-

<sup>1)</sup> „De Talmud, een officiële commentaar op de Thora, de schriftelijke leer, dient niet zoozeer om de zuivere leer te benaderen, maar om der wille van het leven, waar de Thora onvoldoende daarin voorziet.” (Miskotte: Het wezen der Joodsche religie).

philie voorkomt, dat bij een zoo onschuldigen ingreep als de besnijdenis, een doodelijke verbloeding optreedt en wel in één familie bij de zonen van drie zusters, moet ROTHSCHILD's veronderstelling, nl. dat hier sprake is van haemophilie, wel zeer waarschijnlijk worden geacht.

Ongeveer een eeuw later wordt wederom een beschrijving gevonden van een ziekte, die op haemophilie wijst; deze beschrijving gold lang als de oudste vermelding. Wij danken deze kennis aan NASSE, die in 1820 in zijn bekend artikel „Von einer erblichen Neigung zu tödtlichen Blutungen”, deze vermelding voor het eerst publiceert. Hij vond haar in een der werken van een Arabisch arts, ALBUCASIN KHALAF EBN-ABBAS ALSAHARAVI, (ook wel ALBUCASIS genoemd), die in Cordova geboren is en in 1013 overleed. Van diens geschriften heeft PAUL RICIUS een Latijnsche vertaling het licht doen zien, (uitgegeven in Augsburg in 1519). In deze vertaling staat het volgende vermeld (fol. 144, cap. 15):

Over de ziekte: „bloeding uit verschillende plaatsen”.

Ik heb in verschillende plaatsen een zeker geval gezien „Alkiria”; het betrof menschen, die mij vertelden, dat, wanneer hun lichaam zwaar verwond wordt, het bloed uit deze verwonding zonder ophouden stroomt, tot dat zij stierven. Zij vertelden daarover van hun kinderen, dat bij hen, wanneer zij met de hand langs hun tandvleesch wreven, het bloed daaruit begon te stroomen, totdat het betreffende kind stierf.

Een andere persoon was door een aderlater een ader gelaten, en het bloed hield niet op te vloeien, totdat hij stierf. En algemeen volgde hun dood op deze manier.

Dit is het geval, dat ik nooit en nergens gezien heb behalve het bovengenoemde, en ik heb daarover ook niets in vroegere vermeldingen gevonden en ik ken ook de oorzaak niet en weet ook niets van zijn genezing, zooals het mij toeschijnt, terwijl wel ieder, die het overkwam, de wond vlug uitbrandde, tot het bloed tot stand kwam. Ik heb echter geen enkele poging daartoe gedaan en voor mij is het een zeer zeldzaam geval 1).

1) „De passione fluxus sanguinis a quocunque locorum. Vidi in quibusdam regionibus casale quoddam, dictum alkiria, viros, qui narraverunt mihi, quoniam cum accidit in corporibus ipsorum aliquod vulnus magnum, indesinenter sanguis fluit ex vulnere, quosque moritur; et recitaverunt mihi super hoc quod quibusdam ex pueris suis cum fricaret manu gingivas, cepit sanguis fluere ex illis, donec mortuus est. Alius vero flebotomatus a minore sanguinis non cessavit ex eo emanare, donec periit. Et universaliter eorum mors ut in pluribus contigit in hunc modum.

Haec est res, quam nunquam et nusquam vidi nisi in casali praedicto, nec reperii hoc accidens ab aliquo antiquorum memorantium, nec scio eius cau-

Hoewel deze beschrijving niet onaanvechtbaar is, wordt hier van een neiging tot onstelpbare wond- en slijmvliesbloedingen gesproken, die bij ouders en kinderen voorkomt, welke beschrijving betrekking kan hebben op haemophilie.

Weer gaan enkele eeuwen voorbij, voordat een volgende vermelding te vinden is, die op haemophilie kan duiden. ROTHSCHILD heeft ook deze gevonden en wel in een Joodsch werk „Sepher Haagubha”, geschreven door Rabbi ALEXANDER SUSZLIN (1571), en gedrukt in Krakau. Deze Suszlin was in de 14e eeuw rabbijn in Frankfurt a. M.

Het citaat is als volgt:

„Es gelangte an mich Anfrage wegen eines Mannes, dem zwei Söhne durch die Beschneidung gestorben waren. Später war auch seine Frau gestorben; er ehelichte eine andere, und sie hatte ihm wieder geboren

Ich entschied nun: Dass dieser Knabe beschnitten werde, weil es (in den oben angeführten Talmudstellen in der Erzählung des Rabbi Nathan) heisst: Ein Weib, . . . . ., ferner auch deswegen, weil der Talmud im Abschnitt Hamapeleth der Ansicht ist, dass das Blut im Menschen von der Mutter stammt. Der Mann handelte so (nach meiner Entscheidung), liess sein Kind beschneiden, und es blieb am Leben.”

Een mededeeling in 1539 door ALEXANDER BENEDICTUS gepubliceerd, die stellig niet bewijzend is voor haemophilie, is de volgende:

(Omnium a vertice ad calcem morborum signa, causae indicationes etc., Basileae 1539, Liber 30, capit. 4, pag. 203):

Over neusbloeden.

. . . . . Toen een Venetiaansche kapper hinderlijke haren in de neus met een schaar wilde verwijderen, raakte hij door onvoorzichtigheid een klein bloedvat, waarop terstond een hevige bloeding volgde, die door meerdere artsen niet kon gestelpt worden. De man stierf.

Eveneens de mededeeling van FABRICIUS HILDANUS uit zijn „Opera Omnia” over een geval van doodelijke bloeding is twijfelachtig ten opzichte van haemophilie. Deze mededeeling luidt als volgt:

(Opera omnia, pag. 603, centur. VI, 1629).

sam, et quod mihi videtur de curatione eius est, quod ille, cui hoc accidit, celeriter cauterizet locum, donec sanguis restringatur, et ego minime probavi hoc, et est apud me monstrum.”

1) De sanguinis profluvio e naribus.

. . . . . Venetiis tonsor quidem cum in naribus pilos incommodos forcipe concederet, venulam in caute secuit, tantoque impetu sanguis erupit, ut sistendi modum medici plurimi non adinvenirent, et ille misere vitam finivit.”

Over de zeer gevaarlijke haemorrhagie van de neus.

... Bij dezen man, daar moet men wel op letten, is het bloed niet zoo zeer met kracht uit de neus te voorschijn gekomen, als wel uit het tandvleesch, uit het gezonde en ongeschondene, uitgezweten: zoo, dat het bloed niet alleen uitgeperst, maar ook hiervandaan bij het tandvleesch, onder de tong en tusschen de tanden, samengeklonterd wordt; met de vingers kan het er uitgetrokken worden... 1).

Een volgende vermelding, die meer pleit voor haemophilie, is door VIRCHOW gepubliceerd in 1863 en afkomstig van Joh. Philipp. HÖCHSTETTER te Augsburg, uit een werk geschreven in 1627.

(Observationum medicinalium Decades sex, pag. 170, Dec. II. Casus 9.)

Een geval van een tot den navel beperkte bloeding bij een pasgeborene en zijn neiging tot neusbloeden als volwassene.

Een pasgeboren jongen bloedde hevig uit zijn niet goed afgebonden navelstomp: toen de moeder na verwijdering van het verband het kind met bloed overstroomd zag, was zij zoo geschrokken, dat zij van koorts en verstandsverbijstering stierf; de jongen echter was er niet bijzonder slecht aan toe.

Toen hij ouder werd, kreeg hij zeer vaak gevaarlijke neusbloedingen; op zijn 10e jaar werd het zoo erg, dat de omstanders ervan schrokken.

Nadat hem koude omslagen en bloedstelpende middelen waren toegevend, kwam de neusbloeding tot stilstand; maar de ontlasting wees op geronnen bloed en er traden sugillaties op; op verschillende plaatsen in de huid, in het gezicht, op de borst, op den rug en aan de gewrichten kwamen roode vlekken te voorschijn, die later geel werden en dan verdwenen. Toen in den loop van het volgend jaar weer een dergelijke bloeding met bloeduitstorting plaats had, volgde daar scabies op: terwijl deze met bloedzuiverings- en purgeermiddelen behandeld werd, hield de bloeding langer aan.

Ondanks zijn jeugdigen leeftijd deed ik op zijn elfde jaar een aderslating 2).

1) „De periculosissima haemorrhagia narium.

... Huic autem Viro, quod diligenter notandum, sanguis non tantum ex naribus cum impetu promanabat, verum etiam ex gingivis, et quidem sanis ex incontaminatis, exsudabat: ita, ut sanguinem non solum expueret, sed et hinc inde circa gingivas, sub linguam, et intra dentes, in grumos concretum cogeretur digitis extrahere...”

2) Nati modo sanguinem fundens largius umbilicus et adulti ad haemorrhagiam pronae nares cum suggillatione.

Puer quidam sanguinem ob non rite ligatum umbilicum recens natum copiosum fudit: mater remotis fasciis infantem commaculatum videns, perterrita in febrem et phrenesim incidens vitam morti cessit; puer non deterius habens; haemorrhagiae narium dum adolescit maxime fit obnoxius;

WICKHAM LEGG (Londen 1872) geeft in zijn werk „A Treatise on Haemophilia” een beschrijving van een geval uit 1743 van de hand van een zekeren Dr. BANYER. Deze beschrijft een jongen, die na het zich stooten aan een roestigen spijker een levensgevaarlijke bloeding krijgt. LEGG schrijft hierover:

„In the month of January 1729 Daniel Goddard, a gardener, about the age of twenty-four years, at Wisbech in the Isle of Ely, Cambridgeshire, happened of a slight puncture from a rusty nail in the sole of his right foot. And, notwithstanding, there was not wounded any tendon, or bloodvessel, larger than small branches of veins, the whole foot was immediately swelled to a very unusual degree, without any fever, or other apparent cause for it. It was also attended with great pain, and an extraordinary pulsation upon the part, as in the wounds of arteries; and so distended as if the blood would burst out of his vessels.

Accordingly after two days, upon opening a superficial sinus, to enlarge the wound, there rushed out immediately such an obstinate flux of blood, as would not yield to any styptic means, longer, than the bandage was holden on by some strong hand. And, although by this incision, no vessels were wounded, but capillary veins; yet this haemorrhage continued to shew itself as violent as at first, for six days successively, whenever the necessary means were relaxed. Upon which, for the sake of revulsion, the patient had a vein opened on the arm of the opposite side: and it had such a sudden and surprizing effect, that the flux of blood in the foot instantly ceased, and the wound healed very soon without any further trouble; but the flux of blood, consequent upon venesection, became equally as difficult to restrain, as that in the foot, for the space of four days; all which time it would have continued to flow most violently without the strictest bandage, as the same care of the hand, as before. Perhaps the period of this haemorrhage might have been much longer, if I had not suffered the ligature on the arm to be loosened now-and-then, as judged the redundancy of blood required; for the sake of some evacuation, at each time. After the bleeding, he soon recovered his strength so as to do his business in the gardens; and continued very well till the month of March 1730. About the middle of this month, he complained of sleepiness, and a particular

---

aetatis nono copiosa fuit, ut adstantibus terrori esset. Ideoque adhibitis refrigerantibus et sanguinem sistentibus medicinis, narium stilla desiit, at feces cum sanguine fluenti et concreto prodire mixtae, sugillataque seu maculae sanguineae rubrae, post caeruleae per cutim passim effloruere, in facie, pectore, dorso, artubus, quae tandem flavae factae disparuere. Sequentibus annis, cum similis haemorrhagia ac sugillatio adessent, sequebatur scabies: quae dum curabatur mundantibus sanguinem et purgantibus corpus, promovebatur haemorrhagia. Quare undecimo anno aetatis venam adperui commode, teneram haud metuens aetatem.”

heaviness all over his body; which was followed in three days time, by a violent haemorrhage from the nose. This flux, in spite of all means being tried, except venesection continued seven days, and could never be totally stopped, all this time, for one hour together. He recovered again in a very short time, and was able to work in the summerseason, without any complaints, till October following. Then the haemorrhage returned again at the nose as before, with all the same circumstances, and in defiance of all endeavours, continued the period of seven days. Thus it returned in like manner of bleeding, by stools, in the middle of March 1731, and continued to discharge this way, great quantities of blood, in one motion, and sometimes two motions every day for seven days together, in opposition to the most efficacious restringents. Also it made its regular return by vast profusions of blood from the intestines, in the beginning of October following, to the end of the first period, of seven days, without grippings, or any such uneasy sensations. Thus, again, it kept as orderly returns about the vernal and autumnal equinoxes of the years 1732, 1733, with vast profusion of blood by stool, for the usual term of seven days, agreeing in all circumstances with the preceding years. Likewise at, or very near these two grand seasons, in the years 1734, 1735, this habitude haemorrhage broke away by the kidneys and urinary passage; and still constantly, for these two years, kept its old stated time of seven days, without any other variation.

This young man was seized in Dec. 1735, with the small-pox, of the distinct kind, which produced such a change in his constitution, that he escaped those periodical haemorrhages, or any other spontaneous evacuations equivalent thereto, for the two seasons of the year 1736; and remained in very good health till Christmas following, being above thirteen months free from any symptoms of his old eruption. But, upon December the 27th, without any previous notice of heaviness and sleepiness, the haemorrhage returned by the urinary passages; but much more favourably, and continued only three days. Again on May the 13th following, 1737, he then felt the previous warnings, and bled again by urine to the 20th of the same month; with this difference, that for three days the urine was only coffeecoloured, but afterwards, for four days longer, every discharge resembled an effusion of blood from a vein just opened. He presently recovered his strength, even although the air was exceeding warm at this time; and I saw him five months after very robust and healthy, and, as he told me himself, was free from all kinds of tendency towards his old complaint. But he had always the appearance of too much fullness, though I am of opinion, that his constitution did not suffer so much as might reasonably be imagined, from such prodigious haemorrhages. Of my own knowledge, he had no return of his bleeding, or anything like it, the ensuing autumn; but remained perfectly well all the following winter season. Afterwards I had no opportunity of making further personal inquiries, but was informed by an intelligent man, that in March 1738, this unfortunate person got a slight wound again, somewhere upon one of his legs, which

Genetica XXIII

proved equally as difficult, with respect to the flux of blood, as the first puncture in his foot. And, whether from too strict a restraint of the hæmorrhage, or for want of venesection, he fell into very violent convulsions for four or five days, and died in a manner like suffocation, from too much redundancy of blood."

Een eveneens door LEGG beschreven geval uit 1729, gevonden in Heberden's Commentarien, (Londen 1802, caput. 78, pag. 302), is minder bewijzend:

Een jongen had dezen aanleg, dat als men hem slechts met den vinger licht op de huid drukte, er dan onophoudelijk bloed uit de in de buurt zijnde bloedvaten stroomde; er ontstond dan een sugillatie, zooals na een harden stoot. Tegelijk met deze vlekken heb ik zwellingen aan de onderste extremiteiten waargenomen van dezelfde kleur als het overige van de huid. Zij deden alleen pijn, wanneer men het lid bewoog.

Deze zwellingen zijn na 10 dagen teruggegaan; er bleven echter nog eenige dagen roodachtige litteekens te zien.

Een jongen van vijf jaar kreeg zulke zwellingen en hevige pijnen.

De penis was zoo sterk gezwollen, dat de urine slechts met moeite kon geloosd worden.

Bovendien kreeg hij op zekere tijden ook kramp en dan zag men tegelijkertijd ontlasting met bloederige strepen; in de urine was ook bloed. Door hevige pijn kon de zieke de beenen niet bewegen en kort na deze pijnen kwamen er roodachtige puntjes te voorschijn. Na een onderbreking van enkele dagen waren de zwellingen en puntjes doorgaans verdwenen. De jongen is door dit lijden zeer verzwakt. Lichte purgeermiddelen schenen een korten tijd te helpen <sup>1)</sup>.

Dat de kennis van abnormale bloedingsneigingen reeds in het midden der 18e eeuw vrij algemeen was, blijkt uit een door SOMMERLAD

<sup>1)</sup> „In quodam puero sic affecto, simodo digitus leviter cuti imprimeretur, continuo sanguis ex vasis vicinis effundebatur, et sugillatio, tanquam in collis, fiebat. Simul cum his maculis vidi tumores in artubus inferioribus oriri eiusdem coloris ac reliquæ cutis et sine dolore nisi cum membrum moveretur. Hi tumores post 10 dies subsederunt, at notæ purpureæ paucos adhuc dies superfuerunt. Puerum quinquennium huius modi tumores et dolores pessime habuerunt. Penis adeo intumuerat, ut urina aegre reddi posset. Ad hæc, tormina interdum aderant, et simul stercora lineis cruentis notabantur, urina quoque sanguine colorabatur. Dolore crura occupante aeger non poterat ingredi, et brevi post doloris accessum crura punctiusculis cruentis referta erant. Post intermissiones paucorum dierum tumores et notæ cruentæ reverti solebant. Hæc malas diu puerum fatigabant. Quæ alvum leniter moverunt, videbantur aliquantulum juvare. In decocto cort. peruviani parum aut nihil erat auxilii."

gecteerd bijdrage uit de „Elementa Physiologiae” van ALBRECHT V. HALLER (1708–1777), verschenen in 1757 te Lausanne. Hierin staat:

... Door brakingen bleef de menstruatie weg zonder bezwaren te veroorzaken. Periodieke bloedingen uit het darmkanaal zijn reeds bekend. Bij deze ziekte stroomde het bloed uit bijna alle lichaamsopeningen, zooals Valisnerius meldt: nl. uit het tandvleesch, de oogen, de neus, de ooren, uit urine- en darmwegen, zonder ongunstigen afloop.

Bij een jongen man, die aan langdurige ziekten leed, stroomde het bloed door de nieren, door de longen, door de maag, en de darmen . . . .<sup>1)</sup>

Het is pas aan het eind van de 18e en het begin van de 19e eeuw, dat het uit verschillende publicaties, vnl. van Engelsche en Amerikaanse artsen, blijkt, dat de haemophilie een reeds langer bestaande, omschreven ziekte is.

FORDYCE beschrijft in zijn in 1784 verschenen werk „Fragmenta chirurgica et medica” een familiair optreden van abnormale bloedingen. Hij maakt melding van een man, die evenals al zijn kinderen bijna dagelijks neusbloedingen had. Eén van zijn dochters was er zoo door aangegrepen, dat zij aan die neusbloedingen stierf. Zoo geeft hij meerdere voorbeelden, die echter niet bewijzend zijn voor haemophilie, of er zelfs tegen pleiten.

De volgende beschrijving, waarin de haemophilie voor 't eerst duidelijk te herkennen is, verscheen in de „Medische Ephemeriden”, van de hand van G. W. CHR. CONSRUCH, uitgegeven te Chemnitz in 1793 (volgens NASSE). Uit de beschrijving blijkt, dat alleen de mannen getroffen zijn, terwijl voor 't eerst wordt vastgesteld, dat de vrouwen zonder eenig verschijnsel zijn:

„Am 4ten November wurde ich über Land zu einem 11jährigen Knaben geholt, der sich vor 2 Tagen leicht in den Daumen geschnitten hatte, und, ohne dass man durch alle mögliche Mittel im Stande war, das Blut zu hemmen, schon ehe ich zur Stelle kam, sich todt geblutet hatte. Ein Bruder dieses Knabens hatte sich vor mehreren Jahren ebenfalls an einer leichten

<sup>1)</sup> . . . . Menses per vomitum absque incommodo rejecti sunt. Periodicam per anum et per urinam haemorrhagiam iam notavimus. In aegroto per omnia fere corporis excernicula sanguis fluxit, de quo Valisnerius scripsit (Tom. III. Op. omn. P. 305), ex gingivis nempe, oculis, naso, auribus, per urinam alvumque, non infelici eventu. In juvene, diuturno morbo adfecto, alternis vicibus sanguis per renes, pulmones, ventriculum, intestina erumpebat (Alberti, Kl. Schriften, P. 580) . . . .”



Wunde todt geblutet, und mehrere Brüder der Mutter waren gleichfalls bey sehr geringen Wunden auf eben diese Art gestorben. Alle weibliche Personen in dieser Familie sind, soviel ich weis, von dieser traurigen Idiosyncrasie frey. Die Geschwister und Kinder der Mutter, sowie die Mutter selbst, haben eine sehr feine weisse Haut, stark durchscheinende Blutgefässe, und rabenschwarzes Haar. Die Frauenzimmer menstruieren ordentlich, und sind völlig gesund. Die Mannspersonen sind zu Nasenbluten geneigt, welches dann leicht übermässig wird, und ihnen allemal Todeschrecken einjagt. An der That ein sonderbarer für die Physiologie und Pathologie sehr interessanter Umstand, den ich mir noch nicht recht deutlich erklären kann."

Ten slotte maakt RAVE in 1798 nog melding van een geval van een bleedersfamilie in Westfalen.

De stoof tot diepere studie der haemophilie wordt gegeven door de publicatie van JOHN C. OTTO uit Philadelphia in het jaar 1803 „an Account of an Hemorrhagic Disposition Existing in certain Families" over de familie Smith-Sheppard, die hij terugvoert tot een 70-jarige stammoeder uit Plymouth, New Hampshire. Deze publicatie, die met recht klassiek mag genoemd worden voor de haemophilie, luidt als volgt:

„About seventy or eighty years ago, a woman by the name of Smith, settled in the vicinity of Plymouth, New Hampshire, and transmitted the following idiosyncrasy to her descendants. It is one, she observed, to which her family is unfortunately subject, and has been the source not only of great solicitude, but frequently the cause of death. If the least scratch is made on the skin of some of them, as mortal a hemorrhage will eventually ensue as if the largest wound is inflicted. The divided parts, in some instances, have had the appearance of uniting, and have shown a kind disposition to heal; and, in others, cicatrization has almost been perfect, when, generally about a week from the injury, an hemorrhage takes place from the whole surface of the wound, and continues several days, and is then succeeded by effusions of serous fluid; the strength and spirits of the person become rapidly prostrate; the countenance assumes a pale and ghastly appearance; the pulse loses its force, and is increased in frequency; and death, from mere debility, then soon closes the scene. Dr. Rogers attended a lad, who had a slight cut on his foot, whose pulse „was full and frequent" in the commencement of the complaint, and whose blood „seemed to be in a high state of effervescence". So assured are the members of this family of the terrible consequences of the least wound, that they will not suffer themselves to be bled on any consideration, having lost a relation by not being able to stop the discharge occasioned by this operation.

Various remedies have been employed to restrain the hemorrhages — the bark, astringents used topically and internally, strong styptics, opia-

tes, and, in fact, all those means that experience has found serviceable, have been tried in vain. Physicians of acknowledged merit have been consulted, but have not been able to direct anything of utility. Those families that are subject to certain complaints are occasionally relieved by medicines that are inefficacious when applied to others; and family receipts are often of greater advantage in restoring them, than all the drugs the materia medica offers for that purpose. A few years since the sulphate of soda was accidentally found to be completely curative of the hemorrhages I have described. An ordinary purging dose, administered two or three days in succession, generally stops them; and, by a more frequent repetition, is certain of producing this effect. The cases in which the most powerful, and apparently the most appropriate remedies have been used in vain, and those in which this mode of treatment has been attended with success, are so numerous, that no doubt can exist of the efficacy of this prescription. The persons who are subject to this hemorrhagic idiosyncrasy, speak of it with the greatest confidence. Deceptions may take place from accidental coincidence; but when a complaint has often occurred, and been almost uniformly fatal without the administration of a certain medicine, and has constantly yielded when it has been given, scepticism should be silent with regard to its utility. Nor should our inability to account for the fact, upon the theory and principles we have adopted, be conceived a sufficient reason for disbelieving it. An attempt to explain the mode of operation of this valuable remedy might give birth to much speculation. As the affection has been attended with mortality, and there is generally a disposition to give relief as early as possible, experiments have not been made with the other neutral salts to learn their comparative effect; nor have medicines been tried whose operation might be supposed to be similar. The prescription being known to the whole family, application is rarely made to a physician, and when it is, it is rather with a view of directing him how to proceed, than of permitting him to make a series of trials and observations which might be at the hazard of the life of the patient. The utility of the sulphate of soda cannot arise from its debilitating effects, since it has been found serviceable when the previous depletion has been great, the strength much exhausted, and the system has evidenced symptoms of direct debility. Perhaps time will elucidate its mode of operation, and some general principles may be developed that may be applied to advantage in restraining ordinary hemorrhages; but reasoning upon what has been discovered to be useful in idiosyncrasies, and applying it to the general constitution of human nature, must certainly be vague and productive of occasional evil. In every case, however, a doubtful remedy is preferable to leaving the patient to his fate. The sulphate of soda has constantly succeeded when administered; but the prescription being in the possession of the Sheppard family the descendants of Smith, and the cases that have been attended by physicians not being very numerous, it is impossible to ascertain the various states of the system in which it has been given, or to form any correct conclusions respecting its manner of acting. No experiments have

been made on the blood to discover if any or what changes take place in it.

It is a surprising circumstance that the males only are subject to this strange affection, and that all of them are not liable to it. Some persons, who are curious, suppose they can distinguish the bleeders (for this is the name given to them) even in infancy; but as yet the characteristic marks are not ascertained sufficiently definite. Although the females are exempt, they are still capable of transmitting it to their male children, as is evidenced by its introduction, and other instances, an account of which I have received from the Hon. Judge Livermore, who was polite enough to communicate to me many particulars about this subject. This fact is confirmed by Drs. Rogers and Porter, gentlemen of character residing in the neighbourhood, to whom I am indebted for some information upon this curious disposition. When the cases shall become more numerous, it may perhaps be found that the female sex is not entirely exempt, but, as far as my knowledge extends, there has not been an instance of their being attacked.

The persons subject to this hemorrhagic disposition are remarkably healthy, and, when indisposed, they do not differ in their complaints, except in this particular, from their neighbours. No age is exempt, nor does anyone appear to be particularly liable to it. The situation of their residence is not favourable to scorbutic affections or disease in general. They live, like the inhabitants of the country, upon solid and nutritious food, and when arrived to manhood, are athletic, or florid complexions, and extremely irascible.

Dr. Rush has informed me, he has been consulted twice in the course of his practice upon this disease. The first time, by a family in York, and the second, by one in Northampton county, in this state. He likewise favoured me with the following account, which he received some years since from Mr. Boardly, of a family in Maryland, afflicted with this idiosyncrasy.

„A. B. of the State of Maryland, has had six children, four of whom have died of a loss of blood from the most trifling scratches or bruises. A small pebble fell on the nail of a forefinger of the last of them, when at play, being a year or two old: in a short time the blood issued from the end of that finger, until he bled to death. The physicians could not stop the bleeding. Two of the brothers still living are going in the same way; they bleed greatly upon the slightest scratch, and the father looks every day for an accident which will destroy them. Their surviving sister shows not the least disposition to that disorder, although scratched and wounded. The father gave me this account two days since, but I was not inquisitive enough for particulars.”

Behalve OTTO, geven andere Amerikanen evencens mededeelingen over bleeders (Boardly, E. H. Smith, Bull & Hay).

Terzelfder tijd verschijnen enkele casuïstische mededeelingen uit Engeland (BLAYDEN, MURRAY, OSBORN, ALLAN, CLAY). Nadat in

Duitschland enkele kleinere mededeelingen over de ziekte gepubliceerd werden, verschijnt in 1820 het reeds genoemde artikel van NASSE, „Von einer erblichen Neigung zu tödtlichen Blutungen”, dat zeer zeker het fundament voor de haemophilie studie geworden is.

Behalve een kritisch overzicht over hetgeen er tot dien tijd gepubliceerd was, geeft hij een vrij volledige beschrijving van het ziektebeeld, waarbij hij den naam „bloeder”, door OTTO gegeven, overneemt. Hij stelt vast, dat alle berichtgevers het erover eens zijn, dat de bloeders steeds personen van het mannelijk geslacht zijn, terwijl hij de overerving vastlegt in een definitie, die een eeuw lang, ondanks vele andere pogingen, het meest de werkelijkheid nabij komt:

„Die Frauen aus jenen Familien übertragen von ihren Vätern her, auch wenn sie an Männer aus anderen, mit jener Neigung nicht behafteten Familien verheiratet sind, ihren Kindern die Neigung; an ihnen selbst, und überhaupt an einer weiblichen Person jener Familien äusserte sich eine solche Neigung niemals. Wenn die männlichen Personen schon an geringen Verletzungen verbluten, so verhalten sich dagegen die weiblichen gegen Wunden wie andere Menschen.”

Op NASSE volgen SCHÖNLEIN en zijn leerlingen, wier belangstelling voor de haemophilie zeer vruchtbaar is geweest. De naam „haemophilie” is door SCHÖNLEIN gegeven; verscheidene dissertaties over dit onderwerp zijn onder zijn leiding tot stand gekomen.

In Duitschland is het daarna GRANDIDIER, wiens monographicen over de haemophilie van groote waarde geweest zijn (hij werd zelfs de „vader der haemophilie” genoemd); WACHSMUTH's uitvoerige monographie is merkwaardig door de beschrijving van de ziektebeelden van zijn eigen familie.

LOSSEN brengt in 1877 de bloedersfamilie MAMPEL bij Heidelberg ter sprake; hij concludeert uit dezen stamboom een wijze van overerving, die tientallen jaren als een klassieke wet gegolden heeft, nl. dat de bloedersaanleg alleen door de vrouwen zou worden overgebracht en dat de mannen niet in staat zouden zijn om de ziekte over te brengen. KLUG heeft in 1926 de familie verder onderzocht. In 1926 bedroeg het aantal bloeders in deze familie 27.

FISCHER beschrijft in zijn dissertatie van 1889 een stam van Calmbach-Höfen in Württemberg. Deze stam is door SCHLOESZMANN in 1912 verder nagegaan en STUDDT werkte hem in 1937 tot dien datum bij. Deze familie is bekend vanaf 1614. Zij omvat

54 mannelijke personen, die met zekerheid als bloeders zijn te beschouwen. Opvallend in deze familie is, dat er geen gewrichtsbloedingen voorkomen. De geleidsters vertoonen vrij regelmatig een verhoogde bloedingsneiging, die zich echter quantitatief duidelijk laat onderscheiden van die der mannelijke lijdens. Nog nooit is een vrouw aan haar bloedingen overleden. In de getroffen gezinnen valt hier op te merken, dat het aantal zieke zoons over het algemeen grooter is dan het aantal gezonde. Een opvallende kinderrijkdom is hier zeker niet aanwezig.

In Zwitserland beschrijft VIELI in 1846 voor het eerst het beroemde geslacht van de „bloeders van T e n n a” in Graubünden, verder uitgewerkt door A. HOESSLY in 1885. Daarna heeft zijn schoondochter G. T. HOESSLY-HAERLY dezen stamboom bijgewerkt (1930). Deze familie van Tenna is bekend vanaf 1669. Tot 1929 komen er in deze familie 48 bloeders voor, waarvan er 30 aan hun bloedingen zijn overleden, vier van deze zelfs nog na hun 50ste jaar. Het is G. T. HOESSLY-HAERLY opgevallen, dat, wat ontogenetisch bij het enkele individu met haemophilie zich voordoet — dat zijn ziekte minder ernstig wordt bij het ouder worden —, ook phylogenetisch waar te nemen valt ten opzichte van het gedrag van de ziekte, nl. dat de ernst van de aandoening in de geslachten allengs afneemt. Een zestal gevallen zouden niet als bloeders beschouwd kunnen worden, als zij niet tot het geslacht van Tenna behoorden.

Echte haemophilie bij de vrouwen is evenmin in dezen stamboom waargenomen, alhoewel er acht vrouwen worden beschreven, die een verhoogde neiging tot bloedingen vertoonden, van wie er drie aan haar bloedingen bij de bevalling zijn overleden. De meening van SCHLOESZMANN, dat er geen gewrichtsbloedingen bij de bloeders van Tenna zouden voorkomen, heeft HOESSLY-HAERLY kunnen weerleggen door verschillende gevallen te beschrijven, waarbij deze wel zijn voorgekomen. De kinderrijkdom in dit geslacht is hier boven het gemiddelde.

In 1880 wordt door STAHEL het bloedersgeslacht van „W a l d” bij Zürich beschreven en in 1934 door PFENNINGER bijgewerkt. Deze familie uit Wald (Zürcher Oberland) is vanaf 1550 bekend. Het aantal bloeders, dat in de tot 1934 beschreven 13 generaties voorkomt, is 33. Het bloeder-conductor-huwelijk, dat door STAHEL en SCHLOESZMANN is gepubliceerd, bestaat volgens PFENNINGER niet, aangezien

de man zeker geen bloeder was. Vrouwen met verhoogde neiging tot bloedingen zijn door hem niet gevonden.

Van jongeren datum is de familie van *Wiebelskirchen* in het Saargebied, door R. GÜNDER in 1938 beschreven, met 26 bloeders. De leeftijd, waarop de aandoening zich manifesteert, is verschillend. Sommige lijdens hebben in hun eerste jaren niet gebloed, één daarvan heeft zelfs een breukoperatie ondergaan.

De haemophilie toont ten deele een familiair type, zich voorname-lijk uitend in overeenkomstige stollingsafwijkingen; verder in hardnekkige bloedingen na tandextracties en in nabloedingen, die optreden, nadat gedurende een pauze van 1 tot 9 etmalen de bij het letsel opgetreden bloeding aanvankelijk tot stilstand was geweest. Echter zijn de gewrichtsbloedingen bij den eenen lijder wèl, bij den anderen niet aanwezig, terwijl bij dezen laatsten neusbloedingen weer zeer frequent optreden.

Enkele geleidsters hebben een verhoogde bloedingsneiging, hoewel het grootste gedeelte dezer vrouwen geen enkel spoor daarvan vertoont. Er bestaat geen verband tusschen de grootere verlenging van den stollingstijd en den ernst van het lijden. Een drietal bloeders heeft zelfs een vrijwel normalen stollingstijd. Merkwaardig is, dat in dezen stamboom een vrouwelijke tweeling voorkomt; beide vrouwen blijken conductor te zijn.

De door J. MUIR in 1906 en 1928 gepubliceerde Zuid-Afrikaansche familie is bekend vanaf ongeveer 1626. De stamouders kwamen uit Holland en Frankrijk; 46 „bloeimense” zijn in dezen stamboom bekend.

Hoewel er zeer veel huwelijken tusschen bloedverwanten voorkomen, is er geen bloeder-conductor-huwelijk aan te toonen. Slechts 3 van de 46 lijdens zijn gehuwd geweest. Uit hun afstammelingen blijkt, dat de oyerervingswijze beantwoordt aan den regel van NASSE. Nagenoeg alle bloeders overleden op zeer jeugdigen leeftijd aan bloedingen na traumata, een tweetal van deze overleed na het openen van een „absces”. De bloedingen duurden meestal 10 dagen. De ziekte droeg dus vrij zeker familiair een zeer ernstig karakter. Bij één bloeder waren bij de geboorte de onderste lichaamshelft en vooral de genitaliën bedekt met subcutane bloedingen. De dood trad na 24 uur reeds in. Gewrichtsbloedingen traden in deze familie op, hetgeen geconcludeerd moet worden uit de volgende opmerking van den

schrijver: „Apart from haemophilia and associated arthritis the general health is excellent” en de opmerking, die gemaakt wordt bij een drietal lijdens, die kreupel zijn door hun aangedane gewrichten.

Het aantal bloeders in de gezinnen van dezen stamboom is grooter dan dat der gezonde broers. De conductoren vertoonen geen sterkere neiging tot bloedingen dan normale vrouwen. Stollingsbepalingen zijn in geen enkel geval gedaan.

Omstreeks het begin van deze eeuw maakte SAHLI in zijn publicaties het belangrijke symptoom van de stollingsverlangzaming bekend; waardeert dit zelfs direct als het belangrijkste differentieel diagnosticum ten opzichte van de overige haemorrhagische diathesen. Deze publicaties zijn in 1905 en 1910 verschenen in het „Deutsche Archiv für klinische Medizin”.

Het directe gevolg van deze ontdekking is, dat een groot aantal van de meest bekende bloedfysiologen zich met het vraagstuk der bloedstolling gaat bezighouden, waardoor er vele belangrijke publicaties zijn verschenen, o.a. van MORAWITZ en LOSSEN (1908 en 1912), WEIL, NOLF, HERRY, FONIO (1915-1928), KLINGER (1918), WÖHLISCH (1925/26), OPITZ. Het hoogtepunt van deze studies vindt men ten slotte in de groote monographie van SCHLOESZMANN, getiteld „Die Hämophilie”, uitgegeven in 1930 als Band 47 der „Neue Deutsche Chirurgie”.

Het is ook pas in deze eeuw, dat de erfelijkheidsvragen betreffende de haemophilie meer aan de orde komen, waardoor in het laatste decennium de groote beteekenis van de haemophilie met het oog op het erfelijkheidsonderzoek bij den mensch bekend is geworden.

BULLOCK & FILDES, die in hun verzamelwerk (uitgegeven door het Galton Institute te Londen) de geheele wereldliteratuur over de haemophilie bestrijken, nemen op grond van hun bevindingen den regel van LOSSEN aan. In alle elf stamboomen, waarbij een overerving van een grootvader of vader schijnt te bestaan, zijn zij de meening toegedaan, dat een niet bekend geleidsterschap van de bijbehorende echtgenoot als verklaring aangenomen dient te worden voor dit afwijkende gedrag van den regel van LOSSEN. Pas in 1922 stelt K. H. BAUER de juiste overervingswijze vast, nadat LENZ dit in 1912 reeds als hoogstwaarschijnlijk verondersteld had, nl. de aan het X-chromosoom gebonden recessieve. Nadien kon dit herhaaldelijk als onomstootelijk vaststaand aangetoond worden.

De oudste vermelding in Nederland van abnormale bloedingen, hoewel niet bewijzend voor de haemophilie, vindt men opgeteekend in „Naukeurige en uitvoerige beschrijving van de Kaap de Goede Hoop”, door PETER KOLBE, uitgegeven bij Balthazar Lakeman te Amsterdam, 1727, blz. 406:

Ongemeen bloeden uit de neus.

„Ik heb twee brave mannen gekent, die beide myne goede vrienden waren, welke ongemeen sterk uit de neus bloeddten, waarvan de eene reeds overleden, en de ander nog in leven is. De eerste was genaamt Willem Coeffenaar, die verscheide ampten bekleedde, en ten laatste winkelier in dienst van de Illustre Compagnie was; een man, die waarlijk goed natuurlijk verstand had, en in alle zyne verrichtingen een ongemenen yver en trouw deed blyken, hoewel de Heer Gouverneur Willem Adriaan van der Stell menigmaal zeer hard met hem heeft geleefd, terwyl hy geen schuld, maar die zich zelven te wyten had.

Het gantsche geval zal ik hier niet aanhalen, maar alleenlijk nog zeggen, dat deze eerlyke en onschuldige man, daar door met zodanige schrik werd bevangen, dat het bloed eerst uit de neus, en aldaar geen ontlasting genoeg vindende, door den mond, ooren en oogen zoo menigvuldig uitberste, dat men 't zelve lang niet heeft kunnen stempen; en ben ik vastelyk van gevoelen, dat wanneer 't bloed geen doortocht gevonden had, de man opstaande voet dood gebleven zou zyn. Edog dit zy hoe 't zy, niet lang na dit vervaarlyk bloeden, 't welk verscheide malen weerom quam, wierd deszelfs toestand nog veel droeviger, vermids hy byna blind, en daardoor gedwongen wierd, om zyne bediening neer te leggen, die hy by de Justitie als Secretaris roemwaardig mede bekleedde, zo dat hy de Winkeliers-fonctie maar alleen aanhield, waar in zyne getrouwe huisvrouw hem zeer veel bystand, en treffelyk de behulpzame hand bieden konde.

Hy heeft wel geen kosten gespaart, om zich te laten genezen, ook geen pyn ontzien, maar alles gedaan, wat mogelyk was, om zyn gezicht weerom te bekomen, hebbende niet alleen een haire draad door den nek laten trekken, maar ook veel andere pyn uitgestaan, maar alles vergeefs; hy was blind, en bleef blind, totdat hy eindelyk na een langdurige ziekte 't jaar 1709 overleed.

De tweede, die nog leeft, insgelyks een wys en verstandig man, genaamt Pieter de Meyer, als nu Secretaris van den Heer Gouverneur en van den Raad van Policy, die daarenboven meer bequaamheid heeft, dan een van de andere my bekende Leden van den Raad, voelt nog voor of na, en zelfs niet zoo lang als 't bloeden uit de neus duurt, eenige de minste pyn, weshalven hy ook niet kan zeggen, waar dit ongemak vandaan komt; en weet ook niet, wanneer het weder zal komen, tenzy hy ziet en bespeurt, dat hy eenig bloed spuuwt. Want de ondervinding heeft hem als nu zoo veel geleert, dat wanneer onder 't spog geronne bloed vermengt is, onfeilbaar daar op 't bloeden uit de neus zal volgen, 't welk dan ook 2 of 3 uren na 't gemelde



teken met zodanig geweld begint, dat men niet anders zoude denken, dan dat er een ader in de neus geborsten, of iets anders in 't lichaam aan stukken was.

Doorgaans echter komt 't bloed zo menigvuldig dat het niet ras genoeg t'zamen uit de neus konnende, en den weg daar te naauw vindende, ook te gelyk den mond met hele stralen uitloopt, zodanig als of en in de neus en in den mond aders geopent waren. En zulks duurt zoo lang, tot dat byna een spoelkommetje vol is, wanneer 't een weinig begint te bedaren en 't maar droppelswys komt. Waar na hy voor ditmaal niet meer uit de neus bloed, behalven dat hy nog 2, 3, of 4 dagen geronne bloed spuuwt.

Dit bloed-spuuwen is de wegwyzer, waar na hy altyd ontrent deze heftige bloedstorting moet op zyne hoede zyn; en moet hy derhalven naauw op 't spog letten, ten einde hy niet overhoeds overvallen werde; want by aldien hy het geronne bloed bespeurt, zoo heeft hy als nu door 't dikwyls weerkomen van dit toeval, uit de ondervinding geleert, dat hy hetzelfde door hulp van een adering voorkomen kan, wanneer hy zich namelyk eene ader laat openen; zoo dra hy 't eerste beginzel van bloedspuuwen gewaar word, aangezien 't bloed alsdan door deze gemaakte opening, in netter order gehouden word, en niet weder ten neuze of mond uitloopt. Of nu zulks van de bloedrykheid van dien gemelden wakkeren man van daan komt, zulks zal ik den Lezer laten onderzoeken. Wat my aanbelangt, ik weet, dat hy van gevoelen is, dat zulks door 't sterk wyn drinken word veroorzaakt, waarvan hy achtervolgens zyne eige belydenis voor dezen, en eer hy getrouwt was, een groot liefhebber geweest is, niet tegenstaande ik hem nooit dronken gezien heb. Hy heeft ook deswegen na dien tyd geen wyn meer nog over tafel of ander willen drinken, ten ware hy sterk wierd verzocht, wanneer hy om te gehoorzamen, ten hoogsten een klein glaasje tot zich nam, en voor 't overige zyn dorst altyd met een warm kopje thee of koffy, of met zuikerbier alhier, gelescht heeft, waar van ik op een ander tyd bericht geven zal.

Van myne kant wenschte ik van herten, dat ik niet alleen de oorzaak van dit groot en ook misschien gevaarlyk ongemak wist, maar ook dien eerlyken oprechten vriend een zodanig middel konde aan de hand geven, dat hy t'eenemaal daar van bevryd wierd, of dat ik hem ten minsten zoo veel helpen konde, waar door hy eenige verlichting van de zoo menigmallyge wederkomst van 't bloed gewaar wierd, 't welk ofschoon zonder pyn geschied, nochtans zoo veel ongemak veroorzaakt, dat hy menigmaal verscheide dagen zyn ampt niet waarnemen kon."

In 1829 verschijnt in Nederland de dissertatie van TAMME BETH, getiteld: „*Historia Haemorrhagiae insolitae e Digitis Dextrae manus et simul. Hereditaria*”, waarin een geval van erfelijke bloeding vermeld staat. Dit betreft een maagd van 17 jaar, die door den schrijver gedurende enkele jaren voor hardnekkige bloedingen behandeld wordt. In hoeverre zij voordien reeds neiging tot bloeding bezat,

wordt niet vermeld. Met betrekking tot haar familie-anamnese, wijst hij op de beide ouders, die lijdende waren aan sterke neusbloedingen; een broer van haar moeder was ziek en leed aan haemoptoë en epistaxen, terwijl zij twee broers had, die dikwijls leden aan haemorrhagiën uit de neus, waarvan de jongste door deze oorzaak ook stierf. Al deze gegevens zijn echter niet voldoende om hier haemophilie aan te nemen. Evenmin kan de aangegeven erfelijkheidswijze ons eenig inzicht geven, van welken aard deze ziekte was.

In 1843 wordt in een dissertatie van JOANNES CAMPHUIS („casum Diathesis Haemorrhagicae, cum epicrisi”), de geschiedenis van een 28-jarige maagd meegedeeld, waarbij vermeld wordt, dat zij lijdende was aan zenuwkoortsen; pleuritis, haemophtysis en haematemesis. Ook deze symptomen, vooral omdat zij bij een maagd optreden en er verder geen erfelijkheid wordt vermeld, wijzen zeer waarschijnlijk niet op een geval van haemophilie.

Vervolgens verschijnt in 1850 de dissertatie van VAN DER SCHEER „Haematophilia”. Deze is volkomen op de hoogte van zijn tijd en geeft blijk van een juist inzicht in de ziekte. Hij vermeldt daarin het bekende bericht van ALSAHARAVI. Hij houdt het niet voor zeker, dat dit geval op haemophilie wijst, hoewel hierin alleen sprake is van bloedingen bij de mannelijke sexe. Echter wordt daar niet gesproken van spontane bloedingen, sugillaties of ecchymosen.

V. D. SCHEER noemt de haemophilie een aparte ziekte, die voor het eerst op 't eind der 18e eeuw ontdekt zou zijn. Bij een staatje van LANGE betreffende de geografische verbreiding, waarin Nederland met één familie vermeld wordt, teekent hij in een noot aan, dat hij persoonlijk reeds 4 gevallen in vier verschillende families kent.

Bij de symptomatologie noemt hij navelstrengbloedingen, bloedvlekken door het geboortetrauma, zwellingen van de gewrichten (moeilijk van gewrichtsrheuma te onderscheiden) en ook spontane bloedingen of die, welke veroorzaakt zijn door zeer lichte laesies.

Bij de therapie vermeldt hij reeds de bloedtransfusie, daarbij opmerkende, dat deze alleen symptomatisch werkt.

In deze dissertatie neemt hij drie families op. In de eerste familie zijn twee jongens lijdende en één is er aan zijn bloedingen overleden. Behalve de abnormaal verhoogde neiging tot bloedingen, vermeldt hij gewrichtsaandoeningen; het ontstaan van de bloedingen is vóór de puberteit. De beide meisjes zijn geheel vrij van bloedingen.

Betreffende de erfelijkheid geeft hij geen duidelijke aanwijzingen.

Van het tweede geval, een 30-jarigen man, vermeldt hij heftige bloedingen (die reeds in de jeugd ontstaan) na geringe letsels, voorts gewrichtszwellingen reeds op het 10e jaar. Aangezien dit voor rheumatisme wordt gehouden, worden vier bloedzuigers gezet, waarop zulk een hevige bloeding ontstaat, dat men de grootste moeite heeft haar tot staan te brengen. Verder maakt hij melding van verscheidene aanvallen van haematurie. Ten slotte overlijdt deze patient aan haematomyelie. Zijn beide kinderen, meisjes, zijn vroeg gestorven, zonder verschijnselen van haemophilie vertoond te hebben. Omtrent het voorkomen van haemophilie in de familie is den schrijver niets bekend geworden.

De derde lijder vertoont van af het eerste levensjaar neusbloedingen in hevige mate; op 2½-jarigen leeftijd ontstaan zwarte vlekjes aan de vingers en vele andere ecchymosen over de geheele oppervlakte van het lichaam. Bij een kinkhoest op 7-jarigen leeftijd treden diffuus ecchymosen op de geheele huid op. Op 8-jarigen leeftijd sterft de jongen aan cholera. Gewrichtszwellingen worden niet vermeld, evenmin erfelijkheid. De zwarte vlekjes aan de vingers en de ecchymosen over het geheele lichaam en het niet vermelden van erfelijkheid doen twifelen aan de diagnose haemophilie en zouden meer op de ziekte van Werlhof wijzen, hoewel ook hiervoor de gegevens onvoldoende zijn.

In de Ned. Lancet van 1840 wordt melding gemaakt van een geval van haemophilie, door LANE waargenomen en in „the Lancet” gepubliceerd. Dit is van een jongen, die wegens scheelzien wordt geopereerd. Hoewel bij de operatie het bloedverlies aanzienlijk is, kan de bloeding gestelpt worden. Thuis gekomen begint de bloeding opnieuw. Deze duurt 6 dagen en 5 nachten en kan door een bloedtransfusie tot stilstand gebracht worden.

Het was bekend, dat het trekken van een tand, sneden in de vingers en het zetten van bloedzuigers den jongen in levensgevaar had gebracht. De beschrijving doet denken aan een geval van haemophilie, hoewel verschillende typische kenteekenen, w.o. de erfelijkheid van de aandoening, ontbreken.

N. B. DONKERSLOOT publiceert een artikel in de Ned. Lancet van 1849-1850 over „Erfelijke bloedingen”. (Uit het oogpunt der gerechtelijke geneeskunde en geneeskundige Policie).

Hij vermeldt daar van een familie uit Utrecht, dat een zoon van 20 jaar aan een traumatische neusbloeding doodbloedt. Bij een jongeren broer, wonend te Groot-Zundert, wordt een aderlating gedaan ter bestrijding eener pleuritis. De gemaakte wonde is niet te sluiten; onder het drukverband ontwikkelt zich een uitgebreid haematoom, waardoor de arm necrotisch wordt. Op de amputatie daarvan volgt de dood door verbloeding. Hij merkt op, dat styptica geheel werkeloos zijn. Glauberzout, bitterzout, ijzerverbindingen, acet. plumb., secale cornutum, ratanhia, cascarilla, kreosoot, en andere adstringentia waren niet in staat de bloedingen te stillen, waaraan de lijders ten prooi waren. Ook zegt hij, dat SCHÖNLEIN, ESCHNEUCH, MARCYNKOWSKI en SCHNEIDER daarin met elkaar overeenkomen, dat „de bloedoverlapping hier wellicht het meest schijnt aangewezen te zijn.”

Hij bepleit vrijstelling van den dienstplicht in eenigerlei vorm en neemt stelling tegen de door de rechtbank zoo vaak gevolgde gedragslijn, dat de gevolgen de maatstaf zijn voor de toe te kennen straf, aangezien juist een geringe oorzaak, b.v. een schram, bij den lijder aan haemophilie den dood ten gevolge kan hebben.

In 1862 verschijnt een dissertatie van M. WIJMANS. Deze beschrijft daarin twee families uit Leiden, waarin hij verscheidene gevallen meent te mogen aannemen. Vooral ook, omdat uit deze gevallen blijkt, dat er erfelijkheid aanwezig is, (de ziekte is van moeder's zijde gekomen) de meisjes vrij zijn en er tevens gewrichtszwellingen aanwezig zijn, is de diagnose haemophilie zeer waarschijnlijk.

In 1866 verschijnt een dissertatie van G. W. BRUINSMA, waarin eveneens een ziektegeval vermeld wordt. Het betreft een man, van wien twee zuster's kinderen aan verbloeding zijn overleden, die zelf van jongsaf bloedingen heeft gehad, „rheumatische aandoeningen” van gewrichten en ellebogen, en op zijn 21ste jaar een haematurie.

Ten slotte verschijnt in 1879 nog een Ned. dissertatie te Groningen over haemophilie van J. W. SYTSMA. Hierin worden twee gevallen vermeld van jongens van resp. 11 en 12 jaar oud, waarbij van jongsaf aan bloedingen zijn opgetreden, ook gewrichtszwellingen bij beiden. Van erfelijkheid geeft hij geen overtuigende aanwijzingen. Voorts vermeldt hij nog een geval van een meisje van 32 jaar, die vaak bloedingen in allerlei vorm heeft gehad en waarvan 3 broers zijn overleden aan darmbloedingen. In de familie zijn geen bloeders in ascendeerende lijn. De waarschijnlijkheid van haemophilie is dus niet groot.

LANGELAAN publiceert in het Ned. Tijdschr. v. Gen. van 1875 een ziektegeval, dat hij houdt voor een geval van haemophilie met letalen afloop. Het betreft een 16-jarig meisje, wier zusters en broeders allen gezond zijn. Ook bij haar familieleden noch van vader's- noch van moeder's zijde is deze ziekte voorgekomen. Van haar jeugd af aan had patiente de hevigste neusbloedingen; ten slotte krijgt zij sterke uterusbloedingen en slijmvliesbloedingen uit de neus, de mond en het oog. Aangezien hierbij erfelijkheid niet aanwezig is, en het een vrouw betreft, die zeker niet homozygoot voor haemophilie kan zijn, moet deze ziekte onder een andere haemorrhagische diathese gerangschikt worden.

De Nederlandsche publicaties beperken zich verder tot kleine casuïstische mededeelingen in de verschillende tijdschriften.

De laatste jaren verschijnen er verhandelingen van landgenooten, die voornamelijk op het proces der bloedstolling betrekking hebben (VAN CREVELD, BENDIEN, HECHT).

## 2. *Haemophilie in de Europeesche vorstenhuizen*

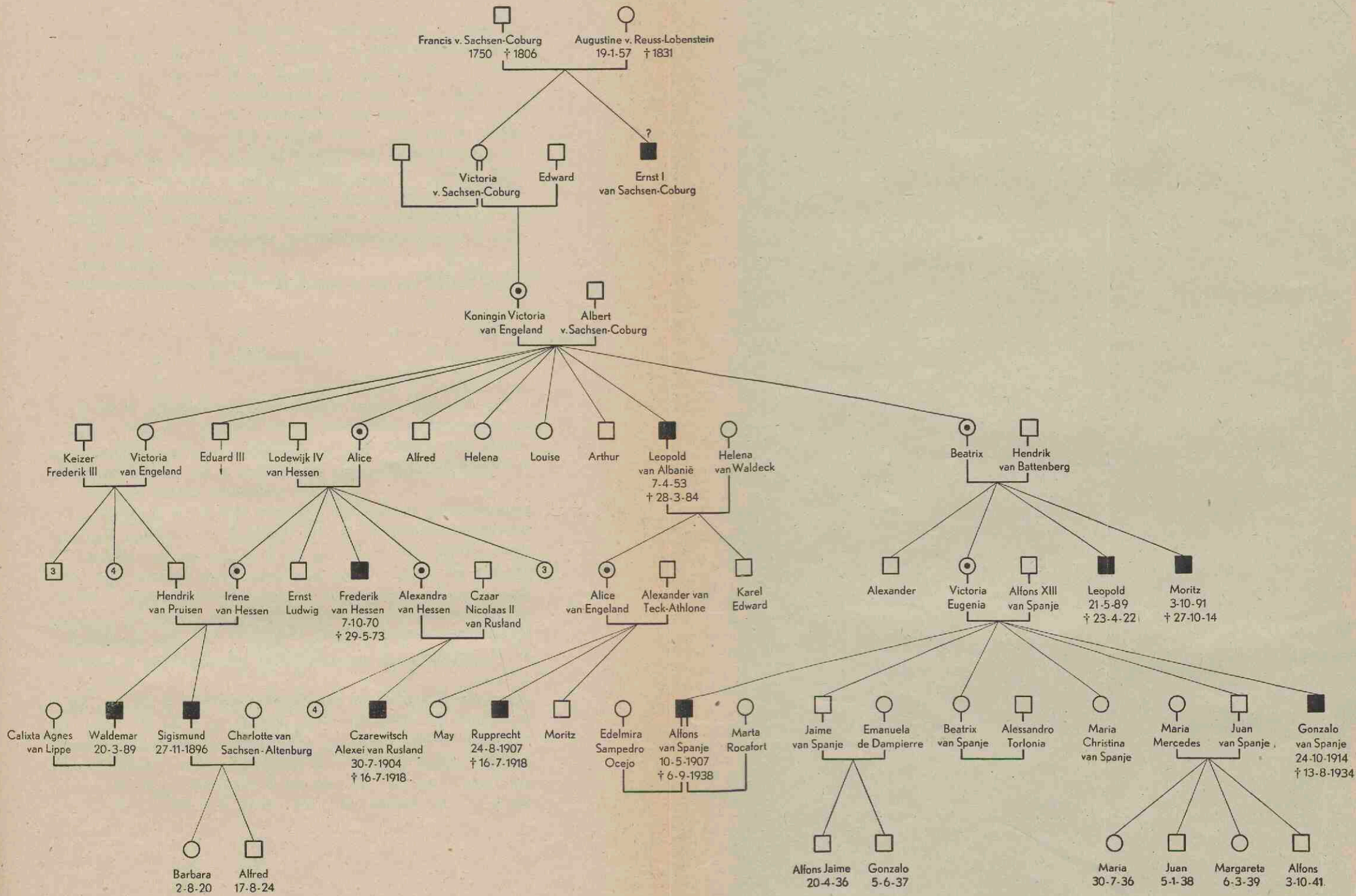
Groote publieke bekendheid heeft de haemophilie gekregen, doordat deze voorkwam in verscheidene vorstenhuizen van Europa.

Uit de publicaties van M. FISCHER is bekend geworden, dat de eerste bekende conductor Koningin Victoria van Engeland is geweest, van waaruit de ziekte zich verbreid heeft over de vorstenhuizen van Pruisen, Hessen, Teck, Battenberg, Rusland en Spanje: (Zie blz. 220).

Zeer waarschijnlijk heeft een oom van Koningin Victoria, Ernst I van S.C., ook aan haemophilie geleden, zoodat de eerste bekende conductor de grootmoeder van Koningin Victoria, Augustine v. Reuss-Lobenstein-Ebersdorf, die gehuwd was met Francis van Saxe-Coburg, moet geweest zijn.

Uit deze familie blijkt heel duidelijk de overerving volgens den regel van NASSE.

Er treden gewrichtsbloedingen in deze familie op; de eenige zoon van den Russischen Czaar, Alexis, had herhaaldelijk kniegewrichtsbloedingen. Zijn ziektegeschiedenis wordt geloofwaardig beschreven door zijn goeverneur Gilliard („le tragique destin de Nic. II et de sa famille") en door Wladimir Poliakoff („Tragödie einer Kaiserin").



Haemophilie in de Eur. vorstenhuizen.



Poliakoff geeft nog een vaag bericht over Karel IX, koning van Frankrijk, zoon van Catherina de Medici, waaruit vermoed zou kunnen worden, dat deze aan de bloedersziekte leed, daar hij in 1574 op 20-jarigen leeftijd aan een doodelijke bloeding zou zijn overleden.

In die gezinnen, waarin haemophilie voorkomt, is het aantal bloeders onder de zoons gelijk aan dat van de gezonde. De oudste dochter van Victoria, die uit haar huwelijk met Keizer Frederik III 4 zoons gekregen heeft, is vrij zeker geen conductor geweest. Twee van haar zoons, Sigismund en Waldemar, zijn op jeugdigen leeftijd overleden. Haar oudste zoon, Keizer Wilhelm II, heeft aan WAARDENBURG op zijn navraag meegedeeld, dat deze broers niet aan haemophilie zijn overleden.

Waarschijnlijk is in deze vorstenhuizen de haemophilie uitgestorven.

### 3. *Het ziektebeeld.*

Hoewel de „erfelijke” vorm dezer ziekte de meest voorkomende is, kennen we ook een „sporadischen” vorm, waarbij in de ascendentie geen familiale aanleg te ontdekken valt. De ziektebeelden komen echter zoo overeen, dat er geen onderscheid tusschen deze twee vormen gemaakt behoeft te worden.

Tot het meest opvallende symptoom behoort het gemakkelijk en veelvuldig optreden van bloedingen, die zeer slecht tot staan komen, ja zelfs den verbloedingsdood ten gevolge kunnen hebben. Deze bloedingen kunnen dððr, maar ook zðnder uitwendige oorzaak ontstaan. Aangezien de ziekte zich reeds direct na de geboorte manifesteren kan, kunnen reeds de physiologische traumata van den kinderleeftijd oorzaak van levensgevaarlijk bloedingen zijn. Hiertoe behooren de bloedingen bij het afvallen van de navelstreng en bij de dentitie.

Elk trauma, 't zij scherp of stomp, kan bij dezen lijder een levensgevaarlijke bloeding geven. De parenchymateuze bloedingen in mond- en neusholte zijn vooral zeer gevaarlijk, omdat het uiterst moeilijk is deze te stelpen. Bij intact blijven van de huid kunnen subcutane bloedingen (suffusies en suggillaties) vnl. aan de strekzijde van de extremiteiten, een zoo hevigen graad bereiken, dat zij groote



pijnlijkheid geven en verlammingen kunnen doen optreden. Andere bloedingen kunnen levensgevaarlijke drukverschijnselen veroorzaken, b.v. intracranieel, op de trachea in het mediastinum. Ook kan usuur van het bot ontstaan door recideveerend optreden van subperiostale bloedingen.

Het optreden van spontane bloedingen is langen tijd een twistvraag geweest. SCHLOESZMANN heeft bij zijn groot aantal waargenomen gevallen met zekerheid bloedingen vastgesteld, die door geen enkel trauma waren veroorzaakt (o.a. neusbloedingen, nier- en blaasbloedingen, maag- en darmbloedingen, gewrichtsbloedingen, bloedingen in de ileopsoasloge).

De bloeding heeft nog iets zeer karakteristieks, hetgeen OTTO en NASSE reeds opmerkten. Terwijl normaliter bij een bloeding deze langzamerhand in sterkte afneemt om ten slotte tot stilstand te komen, gebeurt bij den lijder aan haemophilie in het begin hetzelfde; echter wanneer de bloeding geheel, (soms na een pauze van  $2 \times 24$  uur), of nagenoeg geheel tot stilstand is gekomen, begint deze opnieuw. BRUINSMA schrijft: „het bloed vloeit eigenlijk niet, maar sijpelt door, als uit een spons”, hetgeen dagen achtereen kan voortgaan, zonder dat dit te beïnvloeden is.

Het komt voor, dat zoo'n bloeding pas tot stilstand geraakt, wanneer de patient in collapstoestand is gekomen, waarmee dan uiteindelijk het leven van den getroffene nog gered kan worden.

Een gebonden zijn der bloedingen aan bepaalde jaargetijden, is door schrijvers uit de vorige eeuw vermoed, (GRANDIDIER en V. D. SCHEER) maar SCHLOESZMANN vindt deze meening onjuist. Wel heeft hij bij sommige lijders kunnen vaststellen, dat zij individueel in bepaalde tijden meer spontane bloedingen kregen; bij de een 's winters, bij een ander in het voorjaar. FONIO heeft dit bij zijn bloeders niet waargenomen.

In het algemeen zijn bepaalde leeftijden bijzonder gevaarlijk voor de haemophilie. Zoo geldt het tijdperk van de eerste dentitie en vooral ook dat der puberteit (BRUINSMA, SYTSMA, SCHLOESZMANN e.a.) als het gevaarlijkste. Bij het ouder worden, ongeveer na het 22e, 23e jaar, nemen de symptomen in hevigheid af, maar zonder gevaar zijn de bloedingen van een lijder aan haemophilie nooit; zelfs tot op zeer hoogen leeftijd zijn verbloedingen voorgekomen (OTTO, HOESSLY-HAERLY).

De vraag of een bepaald constitutioneel type meer bij de haemophilie zou voorkomen, beantwoordt SCHLOESZMANN, in tegenstelling met GRANDIDIER en K. H. BAUER, ontkennend. Evenals bloedingen bij den lijder traag tot stilstand komen, genezen ook wonden slecht. Een slap, hypertrophisch granulatieweefsel wordt gevormd, dat bij de genezing weer ernstige gevaren met zich brengt (SCHLOESZMANN). Van bijzondere beteekenis is nog het symptoom van de intra-articulaire bloedingen, omdat deze leiden tot een karakteristieke gewrichtsverandering („bloedersgewricht”). Reeds vroeg waren deze veranderingen aan de gewrichten bekend, maar zij werden aan een toekomstige reumatische aandoening toegeschreven (V. D. SCHEER, GRANDIDIER). Eerst tegen het einde van de vorige eeuw werd de ware oorzaak herkend. Deze gewrichtsbloedingen kunnen vroegtijdig beginnen. Zij komen in de eerste levensjaren of soms pas bij de puberteit te voorschijn. Door een gering, vaak slechts physiologisch trauma kunnen deze ontstaan en zich zoo dikwijls herhalen, dat de zwaarste misvormingen hiervan het gevolg kunnen zijn. Door KÖNIG worden drie stadiën onderscheiden:

1. dat der eerste bloeding (haemarthros)
2. dat der ontsteking (panarthrit)
3. dat der regressie, waarbij deformaties en contracturen kunnen optreden. Zoowel patholoog-anatomisch als röntgenologisch zijn typische veranderingen hierdoor het gevolg.

Hoewel de gewrichtsverschijnselen als een fundamenteel symptoom bij de diagnose haemophilie moeten worden beschouwd, komen deze niet bij alle lijders voor. Het is zelfs zoo, dat het verschijnsel bij bepaalde families zeer veelvuldig voorkomt, terwijl het bij andere geslachten in het geheel niet gevonden wordt, o.a. bij de bloeders van Calmbach, waarbij SCHLOESZMANN in 7 van zijn 23 Württembergsche families geen gewrichtsbloedingen vond.

Het haematoom kan bijzonder gevaarlijke complicaties veroorzaken; door druk op zenuwen kunnen b.v. sensibiliteits- en mobiliteitsstoornissen optreden, waarbij spieratrofie, contractuurverschijnselen, ja zelfs gangreen van een extremiteit is waargenomen.

Bloedingen in de ileopsoasloge geven het ileo-psyosyndroom: hypaesthesie en verlamming van de n. femoralis, flexiestand van het bovenbeen, verlamming van de quadriceps.

Het haematoom in de nierloge kan verschijnselen geven, die aan

een locale peritonitis (appendicitis) doen denken. Zelfs zonder dat operatief ingegrepen wordt, kan de lijder hieraan doodbloeden (SCHLOESZMANN geeft daarvan verscheidene voorbeelden). Hersenbloedingen kunnen halfzijdige verlammingen geven, terwijl somtijds epilepsie ontstaat.

Bijzonder gevaarlijk zijn voor den bloeder nog de spontane perforatie en de infectie van het haematoom, waardoor in beide gevallen de bloedingen weer opnieuw kunnen optreden (SCHLOESZMANN).

Ten slotte komt nog het bloedonderzoek ter sprake. Bloedanalysen bij de haemophilie hadden in de vorige eeuw reeds aan het licht gebracht, dat aan de quantiteit en de samenstelling van de bekende vormelementen geen afwijkingen te vinden zijn (WACHSMUTH).

SAHLI stelde in 1905 de voornaamste afwijking „de verlangzaamde bloedstolling” in het middelpunt van de belangstelling, een symptoom van groote waarde voor de differentieel diagnose ten opzichte van andere haemorrhagische diathesen.

Begint bij normaal bloed de stolling na 10 min., om na 15 min. volledig te zijn, zoo begint de stolling van het bloed van den bloeder pas na 20 of 30 min., terwijl de volledige stolling soms pas na uren optreedt. Ook is de hoedanigheid van het stollingsproduct zeer minderwaardig (FONIO, SCHLOESZMANN).

Hoewel de verlangzaming van de bloedstolling geen absolute maatstaf is ter beoordeeling van den ernst van het lijden, kan dit verschijnsel vooral in de minder zware vormen zeer zeker als maatstaf gebruikt worden (SCHLOESZMANN). Ook is de stollingstijd in elk afzonderlijk geval niet een vaste waarde; deze is aan groote periodieke veranderingen onderhevig. Waarop de oorzaak van de stollingsverlangzaming berust, is nog slechts ten deele duidelijk.

Volgens de fermentatieve theorie over de bloedstolling, (door SCHMIDT en MORAWITZ opgesteld), welke als schema nog gebruikt wordt, heeft de stolling als volgt plaats: het in het bloedplasma zich bevindende *thrombinogeen* (prothrombine of serozym) wordt onder invloed van de uit de thrombocyten vrijkomende thrombokinase (thrombozym-cytozym-een „phospholipid of the nature of cephaline” HOWELL) bij aanwezigheid van calcium-ionen omgezet in *thrombine*.

Deze thrombine vormt met het in het plasma aanwezige fibrinogeen de fibrine. Is de stolling afgelopen, dan wordt de aanwezige thrombine omgezet in een onwerkzame metathrombine.

Hoewel er veel verschil van meening is over de voorstadia van de thrombine, zijn nagenoeg alle onderzoekers het erover eens, dat de stollingsanomalie bij de haemophilie niet gelegen is in een quantitative oorzaak, maar in een functioneële, die ligt hetzij in het bloedplasma, hetzij in de bloedcellen.

De plasmatische theorie zoekt de oorzaak meer in de voorstadia van de thrombine, die in het plasma aanwezig is, terwijl de cellulaire theorie deze daarentegen zoekt in de thrombozym- of thrombokinaseleverende bloedcellen. (SAHLI en FONIO).

SAHLI vond, dat toediening van normale bloedcellen de stolling van het haemophiele bloed sterk bevordert, terwijl toevoeging van haemophiele bloedcellen dit slechts in zeer geringe mate doet. FONIO heeft deze onderzoekingen voortgezet en de thrombocyten geïsoleerd.

Hij nam waar, dat de haemophiele plaatjes een verhoogde resistentie toonden (o.a. ten opzichte van aq.dest.), waardoor er moeilijker en langzamer afgifte plaats vond van de thrombokinase. Ook MINOT, GLANZMANN, ADDIS en WÖHLISCH zijn deze meening toegedaan.

Wordt een lysis van de haemophiele plaatjes veroorzaakt door bevriezing, door toevoeging van aq.dest. of van hypertonische zoutoplossing, (GOVAERTS en GRATIA), dan blijkt, dat deze plaatjes de stolling van het haemophiele bloed binnen normale grenzen doen verlopen.

Door de abnormale stabiliteit geven dus de thrombocyten de thrombokinase vertraagd af, waardoor de thrombinevorming slechts langzaam geschiedt. Het gevolg is, dat de omzetting van het fibrinogeen in fibrine gefractioneerd plaats heeft, afhankelijk van de telkens gevormde hoeveelheden thrombine.

Het feit, dat spontane bloedingen en bloedingen na een gering trauma bij haemophilie voorkomen, heeft het vermoeden doen rijzen, dat er misschien toch een *vaatfactor* mede aansprakelijk is te stellen voor de bloedingen.

Tot voor korten tijd waren echter nimmer afwijkingen aan de vaten gevonden; het symptoom van RUMPEL-LEEDE was nooit positief, zoodat zoowel SCHLOESZMANN als FONIO den vaatfactor afwijzen. HECHT heeft echter herhaalde malen in perioden van sterk verhoogde bloedingsneiging een positieve RUMPEL-LEEDE en een verlengden bloedingstijd gevonden. Deze meent dan ook vaatafwijkingen te kunnen waarnemen.

Hoewel het symptoom van den verlengden stollingstijd een belang-

rijk diagnosticum is ter herkenning van de haemophilie, zijn hierop wel uitzonderingen bekend. Zelfs zijn er gevallen beschreven, waarbij de verlengde stollingstijd met een normaal aantal thrombocyten afwisselt met perioden van normalen stollingstijd en verminderd aantal thrombocyten (PICKERING, MINOT en LEE).

Eén der door mij beschreven gevallen vertoont deze eigenaardigheid. (Familie E).

Ook bij de conductoren zijn langere stollingstijden dan normaal gevonden; dit is echter zeker niet bij allen het geval. FONIO heeft bij hen waargenomen, dat er soms bij den verlengden stollingstijd *géén*, bij normalen stollingstijd, *wél* klinische symptomen aanwezig waren.

Zijn uitspraak luidt (1938):

„Es liegen bis jetzt sonst keine sicheren Anhaltspunkte vor, um eine Frau aus einem Bluterstamme vor der Heirat als Konduktor oder als Nichtkonduktor zu erkennen.“

Verlengde stollingstijd en neiging tot bloedingen zijn ook bekend bij een tekort aan vitamine K in het bloed. Dit veroorzaakt een tekort aan prothrombine. Deze aandoening laat zich prompt genezen door toediening van vitamine K; bij haemophilie heeft het echter geen enkel gunstig effect.

#### 4. Differentieel diagnose

Hoewel de haemophilie een scherp omschreven ziekte is en men na nauwkeurig algemeen onderzoek verschillende oorzaken voor haemorrhagische diathesen zooals leucaemicën, splenomegalie, leverdegeneraties, infectieziekten, purpuravormen en avitaminosen kan uitsluiten, zijn er desalniettemin een aantal ziektebeelden, waarvan de differentiatie moeilijkheden kan geven.

Tot deze groep van ziektebeelden behooren:

de morbus maculosis WERLHOFIL.

de hereditaire thrombasthenie van GLANZMANN.

de constitutioneele thrombopathie van WILLEBRANDT.

de erfelijke teleangiectasieën van RENDU-OSLER.

De ziekte van WERLHOF is een niet-familiaire of niet-hereditaire haemorrhagische diathese, voorkomende bij mannen en vrouwen,

welke uitsluitend gekenmerkt wordt door het spontane optreden van huid- en slijmvliesbloedingen zonder symptomen van een andere ziekte, die oorzaak der bloedingen zou kunnen zijn. Bij het bloedonderzoek wordt bijna steeds een vermindering van het aantal thrombocyten, een normale stollingstijd, een verlengde bloedingstijd, en een onvoldoende retractie van de bloedkoek gevonden (VAN ANDEL).

De hereditaire thrombasthenie (GLANZMANN) komt zoowel bij mannen als vrouwen voor. De neiging tot bloedingen vertoont sterke overeenkomst met die van den lijder aan de ziekte van WERLHOF. De bloedingstijd is verlengd, de stollingstijd normaal. Het aantal bloedplaatjes is normaal; morphologisch en physiologisch vertoonen zij veranderingen.

De constitutioneele thrombopathie (WILLEBRANDT) is eveneens een hereditaire ziekte, voorkomend bij mannen en vrouwen. De neiging tot bloedingen is hier ook aanwezig. De bloedingstijd is verlengd; stollingstijd en aantal bloedplaatjes normaal. Deze ziekte lijkt veel op die van GLANZMANN. Misschien wordt door beide onderzoekers dezelfde ziekte bedoeld (GOUDSMIT).

Bij de hereditaire teleangiectasieën, die zoowel bij mannen als vrouwen voorkomen, worden in mond, neus en aangezicht uitgezette vaatjes gevonden, die door weinig steunweefsel zijn omgeven. Hieruit kunnen veelvuldig bloedingen optreden (meestal na het 8e jaar). Bloedingen op andere plaatsen komen niet voor. De aandoening is dominant erfelijk.

##### 5. *Wijze van overerving*

Hoewel met de beschrijving van enkele groote families, die van T e n n a (door HOESSLY en HOESSLY-HAERLY), die uit W a l d (door STAHEL, PFENNINGER), die van C a l m b a c h (door SCHLOESZMANN en STUDT) etc., zeer waardevol studiemateriaal bekend is geworden over de wijze van overerving, waren er reeds vroege nauwkeurige waarnemingen van beperkter omvang, die tot juiste gevolgtrekkingen geleid hebben.

De oudste Israëlietische geschriften vermeldden reeds, dat wanneer twee broers van moeder's zijde gestorven waren aan verbloeding bij de besnijdenis, de derde niet besneden mocht worden, terwijl de

halfbroers uit een tweede huwelijk van den vader weer wel besneden mochten worden.

OTTO uit Philadelphia schrijft in 1803:

„a surprising circumstance that the males only are subject to this strange affection”, en „although the females are exempt, they are still capable of transmitting it to their male children.”

NASSE stelt in 1820 *dezen* erfelijkheidsregel vast:

„Die Frauen aus jenen Familien übertragen von ihren Vätern her, auch wenn sie an Männern aus anderen mit jener Neigung nicht behaftete Familie verheiratet sind, ihren Kindern die Neigung. An ihnen selbst und überhaupt an einer weiblichen Person einer solchen Familie äussert sich eine solche Neigung niemals.”

Deze regel van NASSE zou vermoedelijk onbeperkt geldig zijn gebleven, zoo niet LOSSEN bij zijn studie over de bloeders van Kirchheim bij Heidelberg (familie Mampel) tot de volgende stelling gekomen was:

„die Anlage zu Blutungen werden nur durch Frauen übertragen, die selbst keine Bluter sind; nur Männer sind Bluter, vererben aber wenn sie Frauen aus gesunder Familie heiraten, die Bluteranlage nicht.”

In de eerste publicatie van LOSSEN (1876) is deze stelling niet gemaakt, terwijl hij in zijn tweede grootere publicatie onvoldoende bewijzen ervoor heeft, daar in zijn stamboommateriaal weinig kleinzoons van bloeders voorkomen.

Toch heeft deze stelling langen tijd als een zoo vaststaande gegolden, dat K. H. BAUER ze de „empirische Vererbungsregel der Hämphilie” noemde.

SCHLOESZMANN en HOESSLY hebben met hun stamboommateriaal bewezen, dat de regel van LOSSEN voor de haemophilie niet opgaat, zoodat het nu zeker is, dat de regel van NASSE juist is, nl. dat ook zieke mannen de ziekte via hun dochters op hun kleinkinderen kunnen overdragen.

Bij vier van de bloedersfamilies, door mijzelf waargenomen, is het eveneens duidelijk, dat de mannen via hun dochters de ziekte kunnen overdragen op hun kleinzoons, terwijl ook de stamboom van de Europeesche vorstenhuizen er een voorbeeld van is.

### 6. *Haemophilie bij de vrouw*

Haemophilie bij de vrouw, waaronder we dan moeten verstaan een ziektebeeld gelijkwaardig aan dat van den man (met doodelijke bloedingen, gewrichtsbloedingen, enz.), is töt nog toe niet met zekerheid gevonden.

OTTO vermeldt reeds in 1803, dat „females are free”, en NASSE schrijft in 1820 „an ihnen (die Frauen) selbst und überhaupt an einer weiblichen Person jener Familie äussert sich eine solche Neigung zur tödtlichen Blutungen niemals.” Onderzoekers als LOSSEN, NAEGELI, BULLOCK en FILDES, SCHLOESZMANN, HOESSLY-HAERLY, e.a. nemen ook aan, dat echte haemophilie bij de vrouw niet voorkomt.

In de door mijzelf onderzochte families bleek er bij navraag geen enkel geval van bloeding met een gevaarlijk karakter bij de geleidsters bekend te zijn.

Men neemt aan, dat er nooit homozygoten voor haemophilie zijn voorgekomen.

De ziekte is echter in geïsoleerde streken, zooals Tenna in Graubünden, Wald in kanton Zürich, Kirchheim bij Heidelberg (fam. Mampel), Calmbach-Höfen in Württemberg, Wiebelskirchen bij Neunkirchen in het Saargebied) zeer frequent voorgekomen; daar het huwen van verwanten onderling wel moet hebben plaats gehad, en bovendien de huwelijkskansen van een lijder buiten zijn familiekring veel minder gemakkelijk geweest moeten zijn, is het onwaarschijnlijk, dat een bloeder-conductor-huwelijk nooit zou zijn gesloten geweest, al is ons dit niet bekend. Voor het feit, dat er nimmer een vrouwelijke lijderes aan haemophilie bekend is geworden, heeft K. H. BAUER als verklaring aangenomen, dat het gen voor haemophilie als een recessieve letaalfactor te beschouwen zou zijn.

Komt dus bij een vrouwelijke lijderes 'X'X' deze factor in dubbele dosis voor, dan zou het leven voor dat individu onmogelijk zijn.

Het blijft echter vaststaan, dat nog nooit met zekerheid een bloeder-conductor-huwelijk aangetoond is kunnen worden, zoodat het practische bewijs ten eenenmale ontbreekt.

In de geschiedenis zijn twee bloeder-conductor-huwelijken verondersteld. Het eerste is dat uit de familie Mampel, die LOSSEN in 1877 beschreven heeft, waarbij KLUG heeft moeten vaststellen, dat de genoemde vader in dat huwelijk in werkelijkheid geen bloeder was.



Verder heeft men langen tijd gemeend (o.a. SCHLOESZMANN), dat in het geslacht van Wald een bloeder-conductor-huwelijk zou zijn voorgekomen, maar PFENNINGER heeft kunnen vaststellen dat de vader geen lijder aan haemophilie is geweest.

Hoewel dus door de meeste onderzoekers haemophilie bij de vrouw niet aangenomen wordt, blijft de heterozygote vrouwelijke conductor zich somtijds daardoor kenmerken, dat zich bij haar lichte symptomen manifesteren, zooals heviger bloedingen bij menstruatie en partus, abnormale mond- en neusslijmvliesbloedingen en subcutane bloedingen, terwijl ook wel lichte bloedstollingsafwijkingen waargenomen zijn. Deze afwijkingen toonen dus een zeer verzwakt haemophil karakter. Volgens SCHLOESZMANN komt er bij meer dan de helft der conductoren geen enkele afwijking voor. Ook bij de door GÜNDER onderzochte conductoren werden bij het meerendeel geen afwijkingen gevonden. STUDDT merkt bij de meeste zijner onderzochte conductoren (27) lichte afwijkingen op.

Van de 34 conductoren, die SCHLOESZMANN beschrijft, zijn er 16 met bloedingsneiging en van de 15, door FONIO beschreven, komen er 6 met bloedingsneiging voor.

De vermoedelijke verklaring van het verschijnsel van de vrouwelijke „bloeder” is het waarschijnlijk onvoldoende domineeren van den normalen factor; wij kunnen dit dus rekenen tot het verschijnsel van intermediaire overerving.

SCHLOESZMANN neemt als verklaring aan (in navolging van SIEMENS), dat gedeeltelijke dominantiewisseling („manifestationschwankung”) de oorzaak is voor de afwijkingen bij de heterozygote vrouw. In deze gevallen domineert niet, zooals gewoonlijk, het gezonde X-chromosoom volledig, maar het erfelijk-belaste X-chromosoom domineert gedeeltelijk.

### 7. *Het familiaire ziekletype*

Uit het feit, dat bepaalde symptomen in de eene familie veel, in de andere familie in het geheel niet voorkomen (b.v. het bloedersgewricht, neusbloedingen, maag-, darm- en nierbloedingen), dat verder de ernst van de ziekte in de eene familie grooter is dan in de andere, dat er symptoomrijke en symptoomarme families zijn, ja ook, dat de

stollingsafwijkingen in een bepaalde familie overeenkomst hebben, meent SCHLOESZMANN een familiair type voor haemophilie te mogen aannemen.

SCHLOESZMANN zoekt de verklaring hierin, dat er verschillende allelen van het gen voor haemophilie hiervoor aansprakelijk te stellen zijn.

Hij neemt dus multipale allelie aan, wat ook JUST bij haemophilie verondersteld had.

GÜNDER heeft eveneens bij zijn bloeders dit familiaire type opgemerkt. FONIO echter niet; deze vond wel enkele stammen met zware, andere met lichtere symptomen. Er waren echter ook uitzonderingen.

LENZ heeft een andere verklaring hieromtrent (zie R. GÜNDER) en meent, dat het verschillend familiebeeld berust op medewerking van nevingenen. Dit zou analoog zijn aan hetgeen NILSSON-EHLE gevonden heeft voor de nuances van de zwarte kleur van het kaf der winter-tarwe, die tot stand komen door de samenwerking van een hoofd-gen met verschillende andere genen, die als bijwerking ook de zwarte kleur van het kaf beïnvloeden. Deze heeft hierop in 1909 zijn poly-merietheorie opgesteld.

Het pathogene haemophilie-gen zou bij alle lijders gelijk zijn, maar de nevingenen zouden het karakteristieke familiaire beeld bepalen, zooals deze ook normaliter de onderlinge verschillen bepalen.

Wanneer b.v. een haemophilie-gen tezamen met een aanleg voor een gevoelige huid optreedt, dan zouden in deze familie de huidbloedingen frequenter zijn.

Zou er een aanleg aanwezig zijn voor teleangiectasieën, dan zouden meer de neus-, nier- of darmbloedingen het beeld beheerschen. Deze theorie is echter niet waarschijnlijk, daar die nevingenen intrafamiliaal niet steeds meegaan, tenzij ook weer verondersteld moet worden, dat zij gekoppeld in hetzelfde chromosoom voorkomen.

### 8. *Sporadische haemophilie*

Het feit, dat er steeds weer bloeders opduiken, waarbij in het geheel geen erfelijke samenhang met een bloedersfamilie te vinden is, is vooral van genetisch standpunt van het allergrootste belang. In het medische spraakgebruik worden deze gevallen betiteld met het woord

„sporadisch”, waarbij dan voorondersteld wordt, dat er geen erfelijke samenhang te vinden zou zijn.

Klinisch zijn de ziektebeelden bij dezen vorm precies dezelfde als bij den erfelijken; bijna altijd treden gewrichtsbloedingen op en de stollingsverlangzaming is bijzonder sterk (SCHLOESZMANN). Een opvallend verschijnsel is, dat het ziektebeeld ernstiger is.

Wij moeten bij elken sporadischen bloeder de mogelijkheid voor oogen houden, dat hij via moeder, grootmoeder, enz. toch af te leiden is van een erfelijke generatie. Er zijn echter te veelvuldig nauwkeurig bestudeerde gevallen beschreven (SCHLOESZMANN en FONIO), waaruit met zekerheid een nieuw ontstaan der haemophilie moet worden geconcludeerd. Mannen, lijdende aan haemophilie, nemen in het algemeen slechts in geringe mate aan de voortplanting deel; dientengevolge zou de haemophilie spoedig moeten uitsterven. Uit de mij bekende 50 stamboomen blijkt dit duidelijk; ook de groote stamboom uit Z.-Afr., die van Tenna en de Japansche stamboomen zijn er duidelijke voorbeelden van. In de practijk is dit niet het geval, hetgeen pleit voor een nieuw ontstaan van haemophilie. HALDANE neemt aan, dat hiervoor een mutatie aansprakelijk is te stellen.

Van de 10 stammen, die FONIO beschreven heeft, moet hij er 3 tot de sporadische haemophilie rekenen. Deze onderscheiden zich noch klinisch noch ten opzichte van de stollingsafwijking van den hereditairen vorm.

### Latente haemophilie

FONIO neemt het bestaan van een latente haemophilie aan. Het is hem nl. gebleken, dat twee broers van een bloeder (die zeer uitgesproken klinische en haematologische afwijkingen bezat), dezelfde haematologische afwijkingen vertoonden, d.w.z. abnormale resistentie van hun thrombocyten en verlenging van den stollingstijd, zonder dat zij overigens de bloedersneiging bezaten. Hij geeft geen uitleg van dit voor een verklaring zeer moeilijke biologische probleem. De lijder III<sub>12</sub> uit de familie J (zie blz. 194) doet denken aan een geval van latente haemophilie.

## Kinderrijkdom bij de haemophilie

Zowel TABITHA HOESSLY-HAERLY als BAUER namen bij de bloeders een grooter aantal geboorten waar dan bij de niet-bloeders. Ook FONIO zag in Bern, waar over het geheel genomen het kinderaantal groot is, bij de lijders aan haemophilie een nog grooter aantal. BAUER maakt zelfs de veronderstelling, dat dit veroorzaakt wordt door het feit, dat er koppeling zou bestaan tusschen den factor voor haemophilie en een eventueelen vruchtbaarheidsfactor.

SCHLOESZMANN en FONIO wijzen dit af en zoeken de verklaring in het feit dat, waar de kans op het verlies van kinderen grooter is, de ouders dit bewust of onbewust compenseeren door meer kinderen te verwekken.

### 9. Aetiologie

Hoe ontstaat een ziekte als haemophilie?

In een voorafgaand hoofdstuk is reeds vermeld, dat mutatie als oorzaak aangenomen moet worden. HALDANE is zelfs de meening toegedaan, dat de haemophilie op natuurlijke wijze door selectie wel spoedig zou moeten verdwijnen, indien niet telkens opnieuw de ziekte door mutatie te voorschijn kwam.

Hij maakt een berekening van de frequentie hiervan voor de bevolking van Londen en komt tot de conclusie, dat op ongeveer één van de 50.000 levens een mutatie van haemophilie moet optreden. Tevens meent hij, dat er zelfs twee allelomorphen voor haemophilie op dezelfde locus door mutatie ontstaan, en wel een ernstige en een minder ernstige vorm, waarbij hem opgevallen is, dat de ernstige vorm „major haemophilics” vaker door mutatie ontstaat dan de minder ernstige „minor haemophilics”. Dat het eene type door mutatie meer optreedt dan het andere, is o.a. ook bekend bij de mutatie van de oogkleuren van *Drosophila*, waarbij de mutatie van de witte kleur frequenter is dan die van al de andere allelomorphe kleuren tezamen.

Volgens zijn berekening zouden zelfs bij den mensch frequenter spontane mutaties optreden dan bij *Drosophila melanogaster*. SIRKS acht de hypothese van HALDANE onvoldoende gefundeerd.

Daar het optreden van sporadische gevallen bij meerdere erfelijke

afwijkingen voorkomt, zelfs bij afwijkingen, die gewoonlijk dominant overerven, is de mutatie wel zeer waarschijnlijk.

Een andere mogelijkheid voor het constant blijven van het aantal lijdens aan haemophilie (ondanks het feit, dat de mannen minder aan de voortplanting zullen kunnen deelnemen door sterfte op jeugdigen leeftijd), zou gelegen kunnen zijn in de sterkere vruchtbaarheid van de conductor en de overgebleven mannelijke haemophilie lijders; dit is ook vaak verondersteld o.a. door LOSSEN, GRANDIDIER, BULLOCK & FILDES, HOESSLY-HAERLY, K. H. BAUER.

Dit laatste is waarschijnlijk onjuist, aangezien bij elk erfelijkheids-onderzoek het gevaar bestaat de bijzonder sprekende gevallen met grooten kinderrijkdom wel te vermelden, daarentegen de gevallen met weinig kinderen geheel weg te laten, terwijl deze voor de statistiek toch van even groot belang zijn. DAVENPORT en LENZ wijzen hier eveneens op.

Ten slotte is de vraag „hoe ontstaat haemophilie?“ slechts verlegd. Over het probleem „hoe ontstaan mutaties“, eventueel „crossing over“, is nog weinig met zekerheid bekend. Wij weten mutaties door bestraling te verwekken, maar om nu de „kosmische stralen“ ervoor aansprakelijk te stellen, schijnt wel al te gemakkelijk.

De eventuele mutatie kan zijn opgetreden bij de conductor (BOGG, FONIO, v. SENDUK), maar eveneens is het mogelijk, dat dit reeds bij de grootmoeder is geschied.

Het is bekend, dat waarschijnlijk haemophilie in Noord-Europa frequenter optreedt dan in Zuid-Europa. Dat haemophilie bij Joden vaker zou voorkomen dan bij niet-Joden, is te betwijfelen. Dit berust waarschijnlijk op de besnijdenis. Evenmin lijkt het mij juist om op grond van het feit, dat de eerste vermeldingen van Joodschen kant zijn, te veronderstellen, dat zich daar de ziekte het eerst geopenbaard zou hebben.

Behalve het vrij frequent voorkomen bij deze blanke rassen komt haemophilie ook bij het gele ras in Japan voor.

## 10. Therapie

Tot nog toe hebben alle therapeutische maatregelen slechts matig voldaan, hetgeen wel blijkt uit het zeer groote aantal, dat beproefd

is. Geen enkel middel heeft genezing der ziekte kunnen bewerkstelligen.

De behandelingsmethoden, die zijn geprobeerd, kunnen we verdeelen in:

1. behandeling van de bloeding, hetzij door locale, hetzij door meer algemeene maatregelen.
2. behandeling, dienend om de bloedingsneiging te verminderen.

*Plaatselijke behandeling.*

- a. mechanische behandeling. Hiertoe behoort de algemeene wondbehandeling met drukverband, waarvoor bij alveolairbloedingen een speciaal kurkdrukverband nog te noemen valt. Wanneer de wondranden scherp zijn en de wond geheel af te klemmen is, is hiervan eenig nut te verwachten.
- b. Cauterisatie. Volgens SCHLOESZMANN is deze behandeling niet geheel onbruikbaar, volgens GRANDIDIER twijfelachtig. Zij geeft vaak nabloedingen na afstooting van de korst.
- c. plaatselijke stelping door stollingsbevorderende middelen, gede-fibrineerd bloed, serum (WEIL), weefseextracten zooals struma-extract (SCHLOESZMANN), coaguleen (10%), door FONIO uit thrombocyten bereid, claudéen (21½%) door FISCHL uit de long verkregen, cephalin (HOWELL), vivokoll (runderbloedplasma), citraat bloed, stryphnon gaas (een synthetisch adrenalin-praeparaat, dat vaatvernauwing geeft). Bij de haemophiele bloedingen zijn deze middelen door enkele onderzoekers met resultaat toegepast, door andere zonder eenig resultaat. SAHLI meende succes te zien van 2% gelatine drukverbanden.
- d. plaatjesbevattend plasma (FONIO).
- e. moedermelk (SOLÉ).  
colostrum is minder werkzaam; de moedermelk, nadat de lactatie 14—30 dagen aan den gang is, werkt volgens SOLÉ het beste; na moedermelk is van de dieren schapenmelk het meest werkzaam.
- f. slangengif. (MACFARLANE).  
gif van de *Vipera Russellii* in een verdunning van 1/10000.
- g. pectinepraeparaten als Sangostop zijn volgens sommige publicaties met succes, in andere zonder succes toegepast.

*h.* stukje vleesch op de wond drukken (GLANZMANN en JONES en TOCANTINS).

In het algemeen wordt een met het middel geïmpregneerde tampon onder drukverband op de wond aangebracht, waarna men genezing onder de korst tracht te bewerkstelligen.

*Middelen van meer algemeen aard.*

Als het beste en meest doeltreffende middel moet de *bloedtransfusie* genoemd worden, (SCHLOESZMANN, FONIO, JONES en TOCANTINS) in hoeveelheden van 100—300 cc. Verder wordt als zeer werkzaam bevonden intramusculaire injecties van bloed 20 cc., met goed gevolg door JONES en TOCANTINS aangewend. Dan zijn er nog de volgende middelen:

Plaatjeshoudend bloedplasma, vrij van erythrocyten en leucocyten, door FONIO gebruikt.

Serum. (WEIL) 15 cc. intraveneus en subcutaan tot 30 cc.

Citraatplasma (FEISSLY, PAYNE, FRANK, HARTMAN).

A.T. 10, waardoor langdurige stijging van den kalkspiegel in het bloed wordt verkregen. Dit middel is door PFENNINGER aangewend.

Röntgenbestraling van de milt (SCHLOESZMANN, STEPHAN).

Congorood (WALDORP en ALVAREZ) 2% oplossing intraveneus 0,5 cc.

Citras natricus (KREINER & SCHURER).

Euphyllin (GLANZMANN) intramusculair.

Pectinepraeparaten (Sangostop).

Stollingsglobuline (BENDIEN en VAN CREVELD).

Hormonale therapie: corpus luteumhormoon intramusculair, ovarium extract (KOESIS HASSKOO), folliculine.

Ter behandeling van de algemeene bloedingsneiging zijn jaren achtereen kleine aderlatingen van 100—200 cc. toegepast (WEIL, LAWSON & GRAYBEAL).

In ons land is momenteel bij veel lijdere een door HECHT samengesteld haemostypticum in gebruik, dat subcutaan wordt toegediend. Het bleek bij mijna navraag door veel bloeders met succes gebruikt te worden, aangezien het hun bloedingen zeer bekortte.

Dit haemostypticum is een eiwitvrij praeparaat uit planten bereid. De chemische constitutie ervan is onbekend (HECHT). Het praeparaat kan zoowel subcutaan als intraveneus worden toegediend. Het mag echter in geen geval intramusculair worden aangewend,

daar dit bloedingen kan veroorzaken. Zelfs operaties zijn na voorafgegane toediening van dit praeparaat bij bloeders mogelijk gebleken.

Ook zou bij regelmatige toediening de algemeene bloedingsneiging van de patienten afnemen (HULST).

\* \* \*

### HOOFDSTUK III. KLEURENBLINDHEID

#### 1. *Geschiedenis*

Uit de oudheid zijn geen mededeelingen over kleurenblindheid bekend geworden.

De oudste vermelding is volgens POLACK een geval van totale kleurenblindheid, dat door DAUBÉNY in 1684 is gepubliceerd.

De eerste mededeeling van partiëele kleurenblindheid komt van Engelse zijde. We vinden haar in een brief van Mr. JOSEPH HUDDART aan zijn vriend Rev. JOSEPH PRIESTLEY, welke is opgenomen in de „Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Vol. 42, 1777.

Daarin wordt beschreven de kleurenblindheid van een zekeren Harris, die met twee broers kleurenblind was, terwijl dit gezin verder nog bestond uit twee broers en een zuster, die deze afwijking niet bezaten. Deze brief luidt als volgt:

„Sir,

When I had the pleasure of waiting on you last winter, I had hopes before now of giving you a more perfect account of the peculiarity of vision which I then mentioned to you, in a person my acquaintance in the North: however, if I give you now the best I am able, I persuade myself you will pardon the delay.

I promised to procure you a written account from the person himself, but this I was unfortunately disappointed in, by his dying suddenly of a pleurisy a short time after my return to the country.

You will recollect I told you that this person lived at Maryport in Cumberland, near which place, viz. at Allonby, I myself live, and having known him about ten years have had frequent opportunities of conversing with him. His name was Harris, by trade a shoe-maker. I had often heard from others that he could discern the form and magnitude of all objects very distinctly, but could not distinguish colours. This report having excited my curiosity, I conversed with him frequently on the subject. The account he gave was this: That he had reason to believe other persons saw something



in objects which he could not see; that their language seemed to mark qualities with confidence and precision, which he could only guess at with hesitation, and frequently with error. His first suspicion of this arose when he was about four years old. Having by accident found in the street a child's stocking, he carried it to a neighbouring house to inquire for the owner: he observed the people called it a red stocking, though he did not understand why they gave it that denomination, as he himself thought it completely described by being called a stocking. The circumstance, however, remained in his memory, and together with subsequent observations led him to the knowledge of his defect. As the idea of colours is among the first that enters the mind, it may perhaps seem extraordinary that he did not observe his want of it still earlier. This, however, may in some measure be accounted for from the circumstance of his family being quakers, among whom a general uniformity of colours is known to prevail.

He observed also that, when young, other children could discern cherries on a tree by some pretended difference of colour, though he could only distinguish them from the leaves by their difference of size and shape. He observed also, that by means of this difference of colour they could see the cherries at a greater distance than he could, though he could see other objects at as great a distance as they; that is, where the sight was not assisted by the colour. Large objects he could see as well as other persons; and even the smaller ones if they were not enveloped in other things, as in the case of cherries among the leaves.

I believe he could never do more than guess the name of any colour; yet he could distinguish white from black, or black from any light or bright colour. Dove or strawcolour he called white, and different colours he frequently called by the same name: yet he could discern a difference between them when placed together. In general, colours of an equal degree of brightness, however they might otherwise differ, he frequently confounded together. Yet a striped ribbon he could distinguish from a plain one; but he could not tell what the colours were with any tolerable exactness. Dark colours in general he often mistook for black, but never imagined white to be a dark colour, nor a dark to be a white colour.

He was an intelligent man, and very desirous of understanding the nature of light and colours, for which end he had attended a course of lectures in natural philosophy.

He had two brothers in the same circumstances as to sight; and two other brothers and sisters who, as well as their parents, had nothing of this defect.

One of the first mentioned brothers, who is now living, is master of a trading vessel belonging to Maryport. I met with him in December 1776, at Dublin, and took the opportunity of conversing with him. I wished to try his capacity to distinguish the colours in a prism, but not having one by me, I asked him. Whether he had ever seen a rainbow? He replied, He had often, and could distinguish the different colours; meaning only, that it was composed of different colours, for he could not tell what they were.

I then procured and shewed him a piece of ribbon: he immediately, without any difficulty, pronounced it a striped and not a plain ribbon. He then attempted to name the different stripes: the several stripes of white he uniformly, and without hesitation, called white: the four black stripes he was deceived in, for three of them he thought brown, though they were exactly of the same shade with the other, which he properly called black. He spoke, however, with diffidence as to all those stripes; and it must be owned, the black was not very distinct: the light green he called yellow; but he was not very positive: he said, „I think this is what you call yellow.” The middle stripe, which had a slight tinge of red, he called a fort of blue. But he was most of all deceived by the orange colour; of this he spoke very confidently, saying, „This is the colour of grass; this is green.” I also shewed him a great variety of ribbons, the colour of which he sometimes named rightly, and sometimes as differently as possible from the true colours.

I asked him, Whether he imagined it possible for all the various colours he saw, to be mere difference of light and shade; whether he thought they could be various degrees between white and black; and that all colours could be composed of these two mixtures only? With some hesitation he replied, No, he did imagine there was some other difference.

I could not conveniently procure from this person an account in writing; but I have given his own words, having set them down in writing immediately. Besides, as this conversation happened only the 10th of last month, it is still fresh in my memory. I have endeavoured to give a faithful account of this matter, and not to render it more wonderful than it really is. It is proper to add, that the experiment of the striped ribbon was made in the day-time, and in good a light.”

I am, Sir, &c.

Bij dezen Harris valt te constateeren:

dat hij er zich over verbaast, vroeger deze afwijking nooit bemerkt te hebben,

dat hij roode en zwarte kousen niet van elkaar kon onderscheiden,

dat hij kersen niet door hun kleur tusschen de bladeren van de boomen kon opmerken, maar het hem alleen door den vorm mogelijk was,

dat hij lichtgroen geel noemde,

dat hij een lichtroode tint voor donkerblauw hield,

dat hij oranje vond overeen komen met de kleur van gras.

Dezelfde afwijkingen, die van Harris hier genoemd worden, vermeldt DALTON bij zijn uitvoerige beschrijving van kleurenblindheid. Bovendien heeft DALTON in 1794 zijn kleurzin vergeleken met een van de nog levende broers van dezen Harris, waarbij bleek, dat beiden dezelfde fouten maakten.

Deze beschrijving van den kleurenblinden Harris wordt ten onrechte heden ten dage nog aangehaald als een der eerste vermeldingen van totale kleurenblindheid. (HEMBOLD-POLACK). Waarschijnlijk vindt dit zijn reden in het feit, dat SEEBECK in zijn uitvoerige verhandeling over den kleurzin in „Poggendorff's Annalen der Physik" meent, dat in dit geval een totaal onvermogen bestaat tot het waarnemen van kleuren en dit achromatopsie noemt, terwijl dit in werkelijkheid niet het geval is, aangezien Harris een onderscheid waarnam, wanneer hij de kleuren naast elkaar zag. De beschrijving is wat minder volledig dan DALTON van zijn eigen afwijking geeft.

Een jaar na deze publicatie verschijnt eveneens in de Phil. Transactions of the Royal Society van 1778 een brief van SCOTT aan Mr. WHISSON, die uitgegeven wordt door LORT. Deze luidt:

„Rev. Sir,

I received your favour in due time. I should have given you my answer sooner, but have been greatly afflicted with the gout. I am very willing to inform you (and take your inquiry as a favour) of my inability concerning colours, as far as I am able from my own common observation.

It is a family failing; my father has exactly the same impediment; my mother and one of my sisters were perfect in all colours; my other sister and myself alike imperfect; my last mentioned sister has two sons both imperfect; but she has a daughter who is very perfect; I have a son and daughter, who both know all colours without exception; and so did their mother; my mother's own brother had the like impediment with me, though my mother, as mentioned above, knew all colours very well.

Now I will inform you what colours I have the least knowledge of. I do not know any green in the world; a pink colour and a pale blue are alike, I do not know one from the other. A full red and a full green the same, I have often thought them a good match; but yellows (light, dark, and middle) and all degrees of blue, except those very pale commonly called sky, I know perfectly well, and can discern a deficiency, in any of those colours, to a particular nicety: a full purple and deep blue sometimes baffle me. I married my daughter to a genteel, worthy man a few years ago; the day before the marriage he came to my house, dressed in a new suit of fine cloth cloaths. I was much displeas'd that he should come (as I supposed) in black: said, He should go back to change his colour. But my daughter said, No, no; the colour is very genteel; that it was my eyes that deceived me. He was a gentleman of the law, in a fine rich claret-coloured dress, which is as much a black to my eyes as any black that ever was dyed. She has been married several years no child living, and my son is unmarried; so how this impediment may descend from me is unknown.

I have a general good satisfaction in the midst of this my inability; can

see objects at a distance when I am on travel with an acquaintance, and can distinguish the size, figure, or space, equal to most, and I believe as quick, colour excepted.

My business was behind a counter many years where I had to do with variety of colours. I often, when alone, met with a difficulty; but I commonly had a servant in the way to attend me, who made up my deficiency. I have been now seven years from trade. My eyes, thank God, are very good at discerning men and things.

If your learned Society can search out the cause of this very extraordinary infirmity, and find a method for an amendment, you will be so obliging to acquaint me."

I am, &c.

Als groote bijzonderheid kan hier worden opgemerkt, dat SCOTT een kleurenblinde zuster heeft. Dit is zeer wel mogelijk, aangezien zijn vader kleurenblind, en zijn moeder waarschijnlijk conductor voor kleurenblindheid was; een broer van zijn moeder had dezelfde afwijking als hijzelf. Ook klopt dit met het feit, dat beide zoons van die dochter kleurenblind waren.

Hij kon eveneens hel-rood niet van hel-groen onderscheiden. Voorts is voor hem rose dezelfde kleur als lichtblauw, en een helrood gewaad schijnt hem donkerzwart toe.

Na deze publicatie volgt in 1794 de meest klassieke beschrijving van de kleurenblindheid door DALTON:

#### Extraordinary Facts relating to the Vision of Colours.

„It has been observed, that our ideas of colours, sounds, tastes, etc. excited by the same object may be very different in themselves, without our being aware of it; and that we may nevertheless converse intelligibly concerning such objects, as if we were certain the impressions made by them on our minds were exactly similar. All, indeed, that is required for this purpose, is, that the same object should uniformly make the same impression on each mind; and that objects which appear different to one should be equally so to others. It will, however, scarcely be supposed, that any two objects, which are every day before us, should appear hardly distinguishable to one person, and very different to another, without the circumstance immediately suggesting a difference in their faculties of vision; yet such is the fact, not only with regard to myself, but to many others also, as will appear in the following account.

I was always of opinion, though I might not often mention it, that

several colours were injudiciously named. The term pink, in reference to the flower of that name, seemed proper enough; but when the term red was substituted for pink, I thought it highly improper; it should have been blue, in my apprehension, as pink and blue appear to me very nearly allied whilst pink and red have scarcely any relation.

In the course of my application to the sciences, that of optics necessarily claimed attention; and I became pretty well acquainted with the theory of light and colours before I was apprized of any peculiarity in my vision. I had not, however, attended much to the practical discrimination of colours owing, in some degree, to what I conceived to be a perplexity in their nomenclature. Since the year 1790, the occasional study of botany obliged me to attend more to colours than before. With respect to colours that were white, yellow, or green, I readily assented to the appropriate term. Blue, purple, pink, and crimson appeared rather less distinguishable; being, according to my idea, all referable to blue. I have often seriously asked a person whether a flower was blue or pink, but was generally considered to be in jest. Notwithstanding this, I was never convinced of a peculiarity in my vision, till I accidentally observed the colour of the flower of the *Geranium zonale* by candle-light, in the Autumn of 1792. The flower was pink, but it appeared to me almost an exact sky-blue by day; in candle-light however, it was astonishingly changed, not having then any blue in it, but being what I called red, a colour which forms a striking contrast to blue. Not then doubting but that the change of colour would be equal to all, I requested some of my friends to observe the phaenomenon; when I was surprised to find they all agreed, that the colour was not materially different from what it was by day-light, except my brother who saw it in the same light as myself. This observation clearly proved, that my vision was not like that of other persons; — and, at the same time, that the difference between day-light and candle-light, on some colours, was indefinitely more perceptible to me than to others. It was nearly two years after that time, when I entered upon an investigation of the subject, having procured the assistance of a friend, who, to his acquaintance with the theory of colours, joins a practical knowledge of their names and constitutions. I shall now proceed to state the facts ascertained under the three following heads:

- I. An account of my own vision.
- II. An account of others whose vision has been found similar to mine.
- III. Observations on the probable cause of our anomalous vision.

#### I. OF MY OWN VISION.

It may be proper to observe, that I am shortsighted. Concave glasses of about five inches focus suit me best. I can see distinctly at a proper distance; and am seldom hurt by too much or too little light; nor yet with long application.

My observations began with the solar spectrum, or coloured image of

the sun, exhibited in a dark room by means of a glass prism. I found that persons in general distinguish six kinds of colour in the solar image; namely, red, orange, yellow, green, blue and purple. Newton, indeed, divides the purple into indigo and violet; but the difference between him and others is merely nominal. To me it is quite otherwise: — I see only two or at most three distinctions. These I should call yellow and blue; or yellow, blue and purple. My yellow comprehends the red, orange, yellow, and green of others; and my blue and purple coincide with theirs. That part of the image which others call red, appears to me little more than a shade, or defect of light; after that the orange, yellow, and green seem one colour, which descends pretty uniformly from an intense to a rare yellow, making what I should call different shades of yellow. The difference between the green part and the blue part is very striking to my eye: they seem to be strongly contrasted. That between the blue and purple is much less so. The purple appears to be blue much darkened and condensed. In viewing the flame of a candle by night through the prism, the appearances are pretty much the same, except that the red extremity of the image appears more vivid than that of the solar image.

I now proceed to state the results of my observations on the colours of bodies in general, whether natural or artificial, both by day-light and candle-light. I mostly used ribbands for the artificial colours.”  
etc.

Uit deze beschrijving valt op te merken:

1. In 't spectrum neemt hij slechts 2, hoogstens 3 tinten waar, geel, blauw, en purper, waarvan slechts de eerste 2 tinten duidelijk door hem van elkaar te onderscheiden zijn.
2. Het spectrum wordt door hem korter gezien dan door een normale; een deel van het rood neemt hij niet als kleur waar.
3. Hij ziet oranje, geel en groen als één kleur, nl. geel.
4. Helrood, lichtroze en purper komen alle met blauw overeen.
5. De kleur van bloed komt voor hem overeen met de kleur van fleschengroen.
6. Van zijn 2 broers en één zuster is één broer kleurenblind.
7. Nooit heeft hij gehoord, dat ook vrouwen kleurenblind waren.

Als gevolg van deze beschrijving wordt deze vorm van kleurenblindheid op grond van practische overweging, vnl. door de Franschen, Daltonisme genoemd, een naam, die tot op heden nog wordt gebruikt. (POLACK).

WHITLOCK NICHOLL beschrijft in 1816 een roodgroenkleurenblinde, waarbij deze reeds opmerkte, dat:

„The peculiarity of sight as to colours is derived through his mother,

in whom however it does not exist. Her father, has this imperfection of vision."

SEEBECK publiceert in 1837 in de „Annalen der Physik und Chemie" 42, S. 177-234 een belangrijke verhandeling „Über den bei manchen Personen vorkommenden Mangel an Farbensinn".

Hierin beschrijft hij zijn resultaten na een onderzoek van 14 kleurenblinden. Hij merkt op, dat deze stoornis veelvuldiger voorkomt dan men gewoonlijk denkt; de aandoening is aangeboren en niet zelden erfelijk.

Van een groepje van 40 gymnasiasten waren er 5, die de afwijking bezaten. „Niet zelden, zoo zegt hij, bemerkt noch de omgeving noch de persoon zelf iets van hun stoornis."

Bij het onderzoek bedient hij zich van een 300 gekleurde papieren en van gekleurde glazen.

Als eerste maakt hij de juiste gevolgtrekking, dat er twee duidelijk te onderscheiden groepen zijn. Van de eene groep zegt hij:

.... „Sie haben einen sehr mangelhaften Sinn für den specifischen Eindruck aller Farben überhaupt; am unvollkommensten ist er für das Roth und, was damit nothwendig zusammenhängt, für das complementäre Grün, indem sie diese beiden Farben vom Grau wenig oder gar nicht unterscheiden; nächst dem für das Blau, das sie auch vom Grau ziemlich unvollkommen unterscheiden; am meisten ausgebildet pflegt ihr Sinn für das Eigenthümliche des Gelb zu seyn, doch ist ihnen auch diese Farbe viel weniger vom Farblosen verschieden, als diess beim normalen Auge der Fall ist.

Van de tweede groep merkt hij op, dat er veel gelijkenis bestaat met de eerste groep. Hij zegt ervan:

.... Auch sie erkennen Gelb noch am besten; sie unterscheiden Roth etwas besser, Blau etwas weniger vom Farblosen, vorzüglich aber Roth von Blau viel unvollkommener, als die erste Klasse.

.... Sie haben, was bei der ersten Klasse nicht der Fall ist, nur eine geschwächte Empfindung von den wenigst brechbaren Strahlen. En op pag. 223: .... Das mit diesen beiden Hauptklassen alle möglicherweise vorkommenden Fälle erschöpft seyn, kann natürlich nicht behauptet werden, und es wäre sehr wohl denkbar, dass es z.B. Individuen gäbe, welche das Gelb eben so wenig vom Farblosen zu unterscheiden vermöchten, als die hier beschriebenen das Roth. Indess muss ich bemerken, dass unter allen den von anderen Beobachtern angeführten Fällen ähnlicher Gesichtszustände, welche ich habe vergleichen können, kaum einige wenige sich befinden, bei welchen etwas dieser Art stattzufinden scheint, und welche

nicht unter eine der beiden genannten Klassen gerechnet werden könnten, nur dass zuweilen eine Verwechslung von Grün und Blau in höheren Grade statt zu finden scheint, als mir eine solche vorgekommen ist."

In een naschrift beschrijft hij ook een vrouw met deze stoornis, waarbij hij opmerkt, dat deze slechts sporadisch voorkomt, en dat in een familie, waar verscheidene jongens deze afwijking bezitten, de meisjes er meestal van verschoond zijn.

In 1839 beschrijft FLORENT CUNIER in de „Annales d'Oculistique" een familie, waarin bij enkele generaties kleurenblindheid optreedt.

In dezen stam zijn voornamelijk de meisjes getroffen, terwijl juist de mannelijke leden vrij zijn van de afwijking. De beschrijving echter is zeer vaag, zoodat hier zeker geen partiëele kleurenblindheid kan worden aangenomen.

In Amerika verschijnt een verhandeling van PLINY EARLE in 1845: „On the Inability to distinguish Colours", waarin een 10-tal mannelijke personen vermeld worden, die kleurenblind zijn.

Tevens publiceert de schrijver een stamboom van 5 generaties, waarin echter een groot aantal onwaarschijnlijkheden voorkomt.

Een uitgebreide monografie, de eerste in de wereldliteratuur, verschijnt in 1855, in Engeland, van de hand van GEORGE WILSON, hoogleeraar te Edinburgh. (Naar aanleiding van de fouten, die zijn leerlingen maakten bij het beoordeelen van de kleuren van de chemische neerslagen, ging hij zich interesseeren voor de kleurenblindheid.) Van een groot aantal mannen en enkele vrouwen beschrijft hij daar zijn uitvoerig onderzoek. Ook onderzocht hij groepen van studenten en soldaten tot een aantal van 1154, waarbij bleek, dat hiervan 65 kleurenblind waren of wel ongeveer 5,6%.

Zijn onderzoek is belangrijk, omdat hij als eerste aantoonde, dat het percentage kleurenblinden veel grooter is dan men tot nog toe vermoedde, en voorts, omdat hij duidelijk inzag welke gevaren deze afwijking met zich meebracht, voornamelijk bij den dienst der spoorwegen en der marine. In een supplement wijst hij op „the danger attending the present system of railway and marine coloured signals", en hij stelt voor om of een kleurenblinde voor deze diensten af te keuren en de groene en roode signalen te behouden, of om gebruik te maken van andere teekens dan alleen die der kleur, nl. een signaalstelsel in te voeren, dat gebaseerd is op vorm, beweging en getal.



Ondanks zijn uitvoerig onderzoek en zijn uitgebreide publicaties (waarvan een groot aantal verschenen is in de „Edinburgh Monthly Medical Journal of Science”), waardoor hij zeer zeker de algemeene belangstelling getrokken moet hebben, heeft men toch de gevaren van kleurenblindheid voor de spoorwegen en de zeevaart niet ingezien. Het heeft 20 jaar geduurd, voordat in Zweden door de studies van HOLMGREN voor het eerst uitgebreide maatregelen genomen zijn om het gevaar van kleurenblindheid te voorkomen.

Het eenige resultaat van WILSON is geweest, dat één der directeuren van „the Great Northern Railway Company”, het gevaar van deze aandoening inzag en geen personeel meer in dienst nam met deze anomalie.

In Frankrijk werd door FAVRE in 1872 een uitgebreid onderzoek gedaan bij het spoorwegpersoneel, bij soldaten en scholieren. Zelfs vond deze bij een groep van 1050 oudmilitairen van 18—30 jaar 9,33% kleurenblinden.

Enkele jaren later in 1875 gebeurde in Lagerlund (Zweden) een groot spoorwegongeluk, waarbij bleek, dat dit te wijten was aan kleurenblindheid van den machinist. Door dit feit werd de publieke belangstelling in het gevaar van de kleurenblindheid betrokken.

HOLMGREN bracht dit op de gedachte om een uitgebreid onderzoek in te stellen en hij verkreeg hierbij direct de medewerking van de spoorwegen. Hij vond bij 266 spoorwegbeambten er 4,8% kleurenblind, terwijl hij bij een onderzoek van 2220 soldaten er 2,7% kleurenblind vond. Het gelukte hem in een jaar tijd in Zweden keuring op kleurenblindheid bij alle employés van de spoorwegen in te voeren, een maatregel, die sindsdien in de meeste Europeesche landen ingang heeft gevonden. De uitgebreide monographie door hem over dit onderwerp geschreven (en in het Zweedsch, Fransch en Duitsch vertaald), heeft er zeer toe bijgedragen de belangstelling voor het vraagstuk te doen toenemen.

Dat de kleurenblindheid van spoorwegpersoneel groote gevaren met zich brengt, blijkt later uit het ernstige spoorwegongeluk bij Dresden in 1918. HESS heeft bij het onderzoek van den 28 jaar in dienst zijnden machinist, die om de 5 jaar met kleurkaarten was onderzocht, aangetoond, dat deze toch deuteranoop of extreem deuteranomaal was.

HOLMGREN maakt duidelijk scheiding tusschen de totale en de partiële kleurenblindheid, welke laatste hij weer onderverdeelt in volledige- en gedeeltelijk partiële kleurenblindheid.

In navolging van hem onderzocht KROHN in Finland 1200 spoorwegbeambten, waarbij hij 60 kleurenblinden vond; dit is 5%.

Zooals reeds vooraf vermeld is, bleek uit de eerste publicaties het familiair voorkomen en de overerving van geslacht op geslacht (HUDDART, LORT, DALTON).

Verschillende stamboomen zijn in den loop der vorige eeuw gepubliceerd o.a. door CUNIER 1838, PLINY EARLE 1845, e.a., waaruit echter van een X-chromosomale overervingswijze niets blijkt.

HORNER stelde in 1876, (aan de hand van twee voor zijn tijd zeer uitvoerige stamboomen, die over 4 resp. 8 generaties liepen), vast, dat de kleurenblindheid op dezelfde wijze werd overgedragen als NASSE in 1820 reeds had aangenomen voor de haemophilie. De vrouwen dragen dus zonder zelf aan de aandoening te lijden de stoornis van hun vaders op hun mannelijke kinderen over.

Tevens merkte hij reeds op, dat schijnbaar de aandoening van vader op zoon overgedragen kon worden, wanneer de vader met een conductor gehuwd was. Hij wees ook op de mogelijkheid, dat de stoornis verscheidene generaties latent kan blijven, doordat via dochter op kleindochter de aandoening kan worden overgedragen zonder tot manifestatie te komen. De X-chromosomale overervingswijze, door E. B. WILSON het eerst vermoed (1911), is dus dezelfde als reeds bij de haemophilie is besproken. Maar bij de kleurenblindheid komt het, in onderscheid met de haemophilie, frequenter voor, dat een kleurenblinde man een conductor huwt. Zelfs spreken de oudste vermeldingen, n.l. die van LORT, reeds van een kleurenblinde vrouw.

Sedertdien hebben GÖTHLIN, VOGT en KLAINGUTI, zelfs een familie kunnen publiceeren, waarin een kleurenblind echtpaar voorkwam; elk X-chromosoom droeg dus denzelfden factor voor kleurenblindheid bij zich, zoodat noodzakelijkerwijs alle kinderen kleurenblind moesten zijn. Dat de kleurenblindheid van generatie op generatie overgebracht wordt volgens de recessieve X-chromosomale overervingswijze is sindsdien aan de hand van zeer veel stamboomen gebleken (DÖDERLEIN, GÖTHLIN, SCHIÖTZ, NETTLESHIP, USHER, WAALER, BRUNNER, WIELAND, e.a.). Van deze laatsten zijn het in het bijzonder DÖDERLEIN en SCHIÖTZ geweest, die alle stamboomen, die niet aan

den eisch van de X-chromosomale overervingswijze voldeden, kritisch hebben nagegaan en ontzenuwd.

## 2. *Indeeling der kleurzinstoornissen*

Van de vele theorieën over den kleurzin zijn er twee, welke het meest op den voorgrond worden geplaatst, n.l. die van HERING en die van YOUNG-HELMHOLTZ.

HERING gaat voor de verklaring van de licht- en kleurgewaarwording van dezen grondslag uit: datgene, wat ons als kleur tot bewustzijn komt, is het psychische aequivalent van de stofwisseling in de zenuwelementen van het gezichtszintuig. Deze elementen omvatten een drietal substanties, n.l. een wit-zwarte, een rood-groene en een geel-blauwe substantie. Zij zijn evenals alle andere lichamelijke processen onderhevig aan een dissimilatie en een assimilatie. Witte, roode en gele stralen geven een dissimilatie in die substantie, terwijl de gewaarwording van zwart, groen en blauw de assimilatie weer bewerkt. Wegens dit antagonisme van rood-groen en geel-blauw worden zij „Gegenfarben” genoemd en HERING's theorie de „Theorie der Gegenfarben”. Naast deze staat die van HELMHOLTZ, steunend op de hypothese van YOUNG.

Deze theorie gaat uit van het verschijnsel van het trichromatisch-zien van het normale oog, d.w.z. dat uit de menging van drie kleuren van het spectrum van bepaalde golflengte elke willekeurige kleurgewaarwording is te voorschijn te roepen. Deze drie kleuren, fundamenteele of primaire genaamd, zijn rood, groen en violet. HELMHOLTZ neemt voor deze drie kleuren overeenkomende zenuwelementen in de retina aan. Deze drie elementen worden door alle stralen van het spectrum geprikkeld, maar in verschillenden graad; het eerste reageert hoofdzakelijk op licht van lange golflengte, het tweede op dat van het middelste deel van het spectrum en het derde op licht van korte golflengte. Als resultaat wordt verkregen de rood-, groen- en violetgewaarwording.

Volgens TRENDLENBURG worden aanhangers van de theorie van HERING het meest gevonden onder de psychologen en oogartsen, terwijl de theorie van HELMHOLTZ meer aangenomen wordt door physici en physiologen.

De resultaten van het erfelijkheidsonderzoek van kleurenblinden

sluiten zich het beste aan bij de hypothese van HELMHOLTZ. Volgens de drie-componenten-theorie is de kleurzin van personen normaal te noemen, wanneer drie bepaalde kleuren van het spectrum bij menging in staat zijn alle andere kleuren te vormen. Deze personen hebben den naam van *trichromaten* gekregen. Zij kunnen onderling wel een klein verschil in hun kleurwaarneming toonen; dit berust echter op het meer of minder pigment, dat zich in de macula bevindt, welk pigment ook bij de schakeeringen der aangeboren kleurzinstoornissen een rol kan spelen.

Van de erfelijke kleurzinafwijkingen is de *totale kleurenblindheid* of *monochromasie* de meest ernstige stoornis. Bij dezen vorm van kleurenblindheid ontbreken (naar de hypothese van HELMHOLTZ) twee componenten. Alle spectraalkleuren geven een werking alsof zij van één golflengte waren. De resteerende zenuwelementen onderscheiden slechts helderheidsvariaties.

Tusschen de normale trichromaten en de monochromaten staan de *dichromaten*. Bij hen zijn slechts twee componenten aanwezig naar de hypothese van HELMHOLTZ. Menging van twee kleuren is dus voldoende om hun volledige kleurgewaarwording te voorschijn te roepen. Men zou volgens de theorie van HELMHOLTZ moeten onderscheiden:

de protanopie of roodblindheid, de deuteranopie of groenblindheid, de tritanopie of blauwblindheid.

Maar de zaak blijkt in de praktijk veel ingewikkelder te zijn dan in dit schema is uitgedrukt. Want het is tegenwoordig bekend, dat de roodblinden tegelijk voor groen, en de groenblinden ook voor rood gestoord zijn, zoodat men dus de protanopen en de deuteranopen moet beschrijven als resp. overwegend rood- en overwegend groengestoorden. En evenals de roodgroenblinden twee groepen omvatten, blijkt de derde groep (die ter tritanopie) de blauwgeelblinden te omvatten, waarvan wij nog niet weten, of deze onderverdeeld moet worden in een tritanopie (blauwblindheid) en tetranopie (geelblindheid) of omgekeerd.

Naast deze twee vormen van gestoorden kleurzin valt nog een groep met zekerheid te onderscheiden, nl. die van de *anomale trichromaten*, waarbij men zich voorstelt, dat één component gedeeltelijk ontbreekt of gebrekkig functioneert. Ook hierbij onderscheidt men (al naar mate het ontbreken van den betreffenden component) een

protanomalen, een deuteranomalen en waarschijnlijk ook een tritanomalen vorm.

Overgangstoestanden treden bij geen van deze vormen op, uitgezonderd bij de protanomalen. De dichromaten laten zich scherp van elkaar en van de normale trichromaten scheiden, terwijl men eveneens de deuteranomalen en verreweg het meerendeel der protanomalen scherp van de normalen kan afgrenzen.

Ten slotte is er nog als laatste groep te onderscheiden die der *extreme anomalien*. Hiertoe rekent men die anomale kleurenblinden, welke zich in „rusttoestand” gedragen als de anomale trichromaten, terwijl zij zich bij „vermoeidheid” van hun kleurzin manifesteren als dichromaten. Deze staat van vermoeidheid (wel te onderscheiden van geestelijke vermoeidheid), wordt verkregen, wanneer het oog langer dan enkele seconden met een kleurwaarneming bezig is; de staat van rust wordt weer bereikt door het oog  $\pm 30$  seconden op een niet hel verlicht wit vlak te richten. TRENDELENBURG noemt dezen laatsten toestand „neutralgestimmt”, den toestand van vermoeidheid „umgestimmt” (een overschakeling op een andere prikkelbaarheid).

Ook hier zijn te onderscheiden een proto- en een deuterovorm; van een eventueelen tritovorm is niets bekend.

Soortgelijke „Umstimmung” is ook bij de normale trichromaten bekend geworden (HARTUNG, I. SCHMIDT). ENGELKING en HARTUNG noemen dit verschijnsel „kleurenasthenopie”. Hierbij zijn zelfs drie groepen af te grenzen: de middelmatige, de sterkere en de zeer sterke kleurenasthenopen. Het percentage, waarin deze groepen afzonderlijk onder de normale trichromaten voorkomen, is 2—3%. SCHMIDT spreekt van voorwaardelijk en onvoorwaardelijk normale trichromaten.

In de reeks van polyallelen, door JUST in 1925 opgesteld en door WAARDENBURG overgenomen, wordt als een afzonderlijk allel, dat voor de extreem-anomale trichromaten, opgenomen. Dit laatste kan niet tegelijkertijd juist zijn met de eveneens door WAARDENBURG in zijn verzamelreferaat uiteengezette hypothese van TRENDELENBURG en SCHMIDT, dat de extreme anomalien evenals sommige normalen hun „vermoeikbaarheid” of overschakeling op andere prikkelbaarheid aan een afzonderlijken erf-factor als toegift danken.

Voor een dergelijken neven-erffactor pleiten verschillende feiten:

1. dat zoowel bij normalen als anomalen het verschijnsel in een deel der gevallen kan optreden.
2. dat in hetzelfde gezin tot nog toe naast normale broers alleen anormale en extreem-anormale broers van dezelfde groep zijn voorgekomen.
3. dat in de gezinnen er intrafamiliair anomalen naast half- en vol extreme anomalen zijn aangetroffen.

Om hieromtrent zekerheid te krijgen, zouden in families niet alleen alle anomalen, maar ook alle normalen op het hun eventueel toegevoegde vermoedenisverschijnsel moeten worden onderzocht. Wanneer men het bij beiden wèl en niet aantreft binnen eenzelfde familieverband, pleit dit zeer voor een afzonderlijken erf-factor. De eenige tweelingen kunnen hieromtrent geen uitsluitel geven, daar zij voor alle genen gelijk zijn. TREDELENBURG heeft bij hen dan ook volkomen overeenstemming gevonden: eens waren beiden vol extreem-protanomaal, terwijl een broer half extreem-protanomaal was; eens waren beiden deuteranomaal, tweemaal waren beiden protanoop 1).

Na onderlinge bespreking zijn wij derhalve tot de slotsom gekomen, dat het voorzigtiger is de extreme anomalen voorloopig nog niet als allel tusschen de anomalen en de anopen in de reeks in te voegen, maar haar aldus aan te geven:

normaal > protanomalië > protanopie  
 normaal > deuteranomalië > deuteranopie.

De volgende indeeling van de kleurzinstoornissen zou dus gemaakt kunnen worden:

onvoorwaardelijk normale kleurzin of onvoorw. norm. trichomasie  
 voorwaardelijk „ „ of voorw. norm. trichomasie  
 anomale trichomasie, te verdeelen in:

- a. protanomalië
- b. deuteranomalië
- c. tritanomalië

---

1) Andere volkomen overeenstemmende eenige tweelingen met kleurzinstoornissen zijn gevonden door SCHÖTZ (een eenige drieling), VAN VERSCHUER-GLATSEL (extr. deuteranomaal), WAARDENBURG (protanoop volgens persoonlijke mededeeling) en HANHART. Discordante tweeeige of hoogstwaarschijnlijk tweeeige mannelijke tweelingen zijn gevonden door WENDELL REBER, BRUNNER (2 gevallen van protanopie bij één van beiden).

extreem anomale trichromasie, te verdeelen in:

- a. extr. protanomalie
- b. extr. deuteranomalie
- c. extr. tritanomalie (vermoedelijk)

partiële kleurenblindheid of dichromasie, te verdeelen in:

- a. protanopie
- b. deuteranopie
- c. tritanopie (vermoedelijk)

totale kleurenblindheid, hetzij als monochromasie of als achromatopsie.

### 3. *Verschijselen van de kleurenblinden*

Voor zoover bekend, zijn vrijwel altijd beide oogen door de kleur-zinstoornis getroffen. Een klein aantal malen is éézijdige kleurenblindheid beschreven; de meest zekere mededeelingen zijn die van v. HIPPEL en TRENDELENBURG. Of de frequentie van de éézijdige kleurenblindheid zoo gering is als uit de weinige mededeelingen daarover blijkt, zal pas aan het licht komen, wanneer bij een zeer groot aantal personen de oogen afzonderlijk worden onderzocht op kleurenblindheid. Tevens zal dan over de erfelijkheid van dit verschijnsel, die een eigen probleem zou vormen, iets meer bekend kunnen worden.

De totale kleurenblindheid, die recessief autosomaal erfelijk is en gekenmerkt wordt door een sterke lichtschuwheid, nystagmus (die zelden ontbreekt) en een vermindering van de centrale gezichtsscherpte, zal hier verder buiten bespreking blijven.

Van de *dichromaten* vormen de protanopen en de deuteranopen een eenheid, waarin onderling weer verschillen zijn, die echter veel minder zijn dan de Hollandsche benamingen roodblindheid en groenblindheid zouden suggereeren. Hoe ze beiden de kleuren zien, is niet met zekerheid te zeggen. Bij beiden ontbreekt de gewaarwording voor rood en groen. Zeker is het niet zoo, dat de een de gewaarwording voor rood, de ander die voor groen mist.

Allereerst is voor beiden het spectrum verkort, d.w.z. terwijl voor normalen aan de beide uiteinden van het spectrum een klein gebied is, waarbij de bonte tint en de verzadiging dezelfde blijft, terwijl in

helderheid de kleuren zich alleen van elkaar onderscheiden, zijn die gebieden bij de dichromaten veel grooter. Dit gebied ligt voor normalen in het rood boven  $650 \mu\mu$  en in het violet beneden  $430 \mu\mu$ , voor de dichromaten ligt dit reeds boven  $540 \mu\mu$  en beneden  $465 \mu\mu$ , zoodat zij slechts voor ongeveer de helft van het spectrum een specifieke kleuronderscheiding bezitten.

In het gebied tusschen de  $540$  en  $465 \mu\mu$  schijnen hun de kleuren geel en blauw toe. Naar het midden toe neemt de verzadiging voor hen steeds meer af, tot ten slotte een gebied grauwwit voor hen is. Hierin ligt de neutrale lijn voor beide groepen, die voor normalen in het blauwgroen ligt. Voor beide groepen ligt deze lijn tusschen  $486 \mu\mu$  en  $494 \mu\mu$ , voor de deuteranopen dichter bij  $499 \mu\mu$  dan voor de protanopen.

(Deze geringe verschillen worden door de individueel-variërende maculapigmentaties verdoezeld, zoodat dit verschil geen duidelijk differentiëel-diagnosticum is tusschen de prot- en de deuteranopen). Naar boven in het gedeelte van de lange golflengte (z.g. warme kleuren van DONDERS) nemen zij de kleuren als geel waar, naar beneden in het gedeelte van de kortere golflengte als blauw (z.g. koude kleuren).

Voor DALTON geleek de bloedkleur op de kleur van flesschengroen, en oranje op geel, maar ook kon hij geel en groen verwarren. HARRIS onderscheidde kersen niet tusschen de bladeren van den boom en oranje deed hem aan als de kleur van gras. SCOTT kende de kleur groen niet. Fel rood en hard groen waren voor hem hetzelfde; geel en blauw kon hij in alle graden onderscheiden, terwijl hij zich in purper en diepblauw kon vergissen.

De dichromaten onderscheiden zich verder van de trichromaten, doordat hun helderheidsmaximum op een andere plaats in het spectrum ligt. De protanopen en de deuteranopen onderscheiden zich ook duidelijk van elkaar.

Terwijl voor den normalen trichromaat de helderste plaats in het spectrum ligt in het geel bij  $580 \mu\mu$ , ligt dit voor de protanopen in het groengeel bij  $570 \mu\mu$  en voor de deuteranopen in het oranje bij  $600 \mu\mu$ . Voor den protanoop is de curve van de helderheidsverdeling verschoven naar het geelgroen, voor den deuteranoop naar het oranje.

Verder zien wij ook, dat het geheele spectrum voor den protanoop verkort is; hij zal bij een bepaalde golflengte in het warme gedeelte



van het spectrum geen kleur daarboven meer herkennen, de deuteranoop daarentegen, ziet het spectrum even ver uitgebreid als een normaal persoon.

Wanneer de protanoop rood van wisselende helderheid gelijk moet maken aan geel, dan gebruikt hij daarvoor een veel sterker rood dan de deuteranoop.

De anomale trichromaten onderscheiden de kleuren van het spectrum in het gebied tusschen rood en groen minder dan normale trichromaten; hun afwijkingen zijn echter veel geringer dan die van de dichromaten. Indien men een mengsel maakt van rood ( $671 \mu\mu$ ) en groen ( $536 \mu\mu$ ) in een bepaalde verhouding, dan krijgt men dezelfde gewaarwording als van het tusschenliggende geel ( $589 \mu\mu$ ). De normale maakt deze vergelijking (de vergelijking van RAYLEIGH) bij een bepaalde helderheid evenals de anomale.

Echter is de helderheidsgraad voor den normale en den anomale verschillend, terwijl dit eveneens verschillend is voor den protanomale en den deuteranomale. Deze laatsten laten zich hierdoor streng van elkaar onderscheiden. Ook de deuteranomale is hierdoor duidelijk van den normale te differentiëren. Er bestaan echter wél overgangen tusschen de protanomalen en de normalen, waardoor deze minder scherp van elkaar te scheiden zijn (TRENDELENBURG). Bij de vergelijking van RAYLEIGH (die voor den normale geldt), zal de protanomale het mengsel te groen, de deuteranomale het te rood qualificeeren. De protanomale zal dus voor deze vergelijking meer rood, de deuteranomale meer groen nemen.

De anomale trichromaten hebben ook meer moeite met hun Rayleigh-vergelijking; zij wisselen vaker en sommigen geven nooit nauwkeurig dezelfde waarde aan. Zij twijfelen gemakkelijker bij afneming van de lichtsterkte aan het onderscheid van kleuren, terwijl zij veel meer tijd noodig hebben om een kleur te herkennen. Zoowel hun maxima voor kleuronderscheidingsvermogen als voor de helderheid liggen bij de anomalen op een andere plaats dan bij de normalen. Een opvallend verschijnsel is bij hen het verhoogde simultane contrast, zoodat het Na geel tegenover Li rood hun groen, terwijl ditzelfde geel tegenover Tl groen hun rood toeschijnt.

De eindzônes van onveranderlijke tint zijn voor de deuteranomalen niet vergroot, zooals bij de dichromaten; zij onderscheiden dus niet veel minder tinten dan een normaal persoon. Daarentegen zijn deze

eindzônes bij de protanomalen wel vergroot. De protanomalen maken in het dagelijksch leven veel meer fouten dan de deuteranomalen, zoodat ook hieruit een duidelijk verschil tusschen de beide vormen blijkt.

De tritovormen („blauw-geel kleurzinstoornissen”), waarbij verondersteld wordt, dat of de derde fundamenteele kleur ontbreekt (tritanopie) of insufficient is (tritanomalie), zijn veel minder vaak beschreven (ENGELKING, HARTUNG, OLOFF, TRENDLENBURG). Deze vormen komen zeer waarschijnlijk weinig voor; de mogelijkheid om dezen vorm te diagnostiseren is veel geringer. Met de meest gebruikelijke kleuronderzoekingsmethoden (die van ISHIHARA en STILLING) zijn ze niet met zekerheid te herkennen, terwijl ook de anomaloscoop hiervoor niet te gebruiken is. Deze vormen zijn te weinig bekend, om hieruit conclusies te kunnen trekken.

De roodgroenkleurzinstoornissen, zoowel de dichromasie als de anomale trichromasie, behooren tot de aan het X-chromosoom gebonden erfelijke afwijkingen. De aandoening is recessief, zoodat zij zich alleen bij den man zal manifesteren, wanneer zijn X-chromosoom het gen voor kleurenblindheid draagt. De vrouw zal de aandoening phaenotypisch niet vertoonen, wanneer slechts één van de X-chromosomen den aanleg bevat, omdat het gezonde gen over het andere X-chromosoom zal domineeren. Wel zal deze vrouw als geleidster de afwijking aan haar zoons kunnen overdragen.

Hoewel E. B. WILSON pas in 1911 voor het eerst de aandacht erop heeft gevestigd, dat de aanleg aan het X-chromosoom gekoppeld is, had HORNER reeds in 1876 aan zijn stamboomen waargenomen, dat de regel van NASSE ook voor de kleurenblindheid gold. Nadien zijn een groot aantal families beschreven door WÖLFLIN, GÖTHLIN, DÖDERLEIN, SCHIÖTZ, WAALER en BRUNNER; uit deze gegevens bleek de juistheid van WILSON's veronderstelling. Tevens is mede aan het licht gekomen, dat er homozygotie voor deze aandoening voorkomt, waardoor de vrouwelijke dragers zich als kleurenblinden manifesteren. Reeds was door LORT in 1778 een vrouwelijke kleurenblinde beschreven.

Heeft het eene X-chromosoom den aanleg voor deuteranopie, het andere dien voor deuteranomalie geërfd, dan wordt zoo'n draagster een „samengesteld heterozygote” of „compound” genoemd. DÖDERLEIN beschreef in 1921 het eerst een dergelijk geval.

Het staat nog niet geheel vast, of er twee loci in het chromosoom, één voor de proto- en één voor de deuterogroep, aanwezig zijn, of één afzonderlijke locus met quantitative mutaties in beide richtingen. Dit ware aldus voor te stellen:

normaal  $\left\{ \begin{array}{l} \text{protanomalie} > \text{protanopie} \\ \text{deuteranomalie} > \text{deuteranopie} \end{array} \right.$

Treffen we bij een vrouw één aanleg uit de protoreeks aan en één uit de deuteroreeks, dan is deze samengesteld heterozygote phaenotypisch normaal. Haar zoons zullen dan half om half kleurenblind zijn volgens den proto- of den deuterovorm, terwijl geen van hen een normalen kleurzin zal hebben.

De beide genen zijn of recessief tegenover het normale gen in het andere X-chromosoom, als men 2 loci voor kleurenblindheid veronderstelt, of zij heffen elkaar's werking op, als men één locus aanneemt.

De volgende samenstellingen van genen: protanopie—deuteranopie, protanopie—extr. deuteranomalie, protanopie—deuteranomalie, extr. protanomalie—deuteranopie, extr. protanomalie—extr. deuteranomalie, extr. protanomalie—deuteranomalie, protanomalie—deuteranopie, protanomalie—extr. deuteranomalie, protanomalie—deuteranomalie, zullen phaenotypisch normalen kleurzin geven. Bekend zijn conductoren, waar naast elkaar deuteranopie en protanopie (GÖTHLIN 1924), extr. deuteranomalie en protanomalie (BRUNNER 1930), extr. deuteranomalie en protanopie (KONDO 1932), deuteranomalie en protanopie (TRENDELENBURG '35) voorkomen, en die dus allen phaenotypisch normaal zijn.

Het aantal kleurenblinde vrouwen zal daarom ook geringer moeten zijn dan het te berekenen aantal, hetgeen uit de onderzoekingen van WAALER en van PLANTA o.a. is gebleken.

Indien de boven-ontvouwde theoretische veronderstellingen juist zijn, mogen wij verwachten, dat vrouwen slechts op de navolgende wijze kleurenblind kunnen zijn:

- a) wanneer zij homozygoten zijn voor een bepaalde kleurzinstoornis,
- b) wanneer zij heterozygoten zijn voor twee allelomorphen uit dezelfde reeks.

Het sub a) genoemde is overtuigend met talloze voorbeelden bewezen in stamboom van BRUNNER, FRANCESCHETTI, GÖTHLIN,

JERCHEL, LORT, VON NEIPPERG, NETTLESHIP, SACHS, SCHIÖTZ (No. 2, 3, 9), TRENDELENBURG, VOGT & KLAINGUTI, WAARDENBURG).

Verschillende malen werd het bewijs geleverd, doordat een kleurenblinde man een nicht huwde, die geleidster was. Ook klopt dit met de theorie, dat de zoons van dergelijke kleurenblinde vrouwen steeds allen kleurenblind zijn, hoe groot hun aantal ook is (tot 5 toe bij WAARDENBURG). Behalve bij de genoemde schrijvers was dit laatste nog het geval bij SCHAELEER (4 zoons) en NAGEL (3 zoons). De vaders van kleurenblinde vrouwen moeten natuurlijk steeds gestoord geweest zijn, hetgeen in alle genoemde gevallen uitkwam.

De sub *b*) genoemde gevallen zijn zeldzamer, doch ook gevonden door DÖDERLEIN, BRUNNER (No. 41, 42, 43, 44), FRANCESCHETTI, GÖTHLIN.

In de praktijk is nu gebleken, dat vrouwen bij uitzondering nog op een derde wijze manifest kleurenblind kunnen zijn en wel *c*) als heterozygoten, bij wie de gezonde factor dan recessief is tegenover den afwijkenden.

Door SIEMENS is in 1926 het eerst een familie, waarin dit laatste voorkomt, beschreven. Een deuteranope vrouw uit zijn stam heeft een normalen zoon. De moeder moet heterozygote zijn, wil zij een normalen zoon krijgen. SIEMENS neemt als verklaring hiervoor aan, dat er dominantiewisseling is opgetreden bij de moeder, waardoor in dit geval de deuteranope factor de domineerende is. Terugmutatie in den normalen toestand bij den zoon acht hij onwaarschijnlijk.

Hij acht het ook onwaarschijnlijk, dat de zoon toch den aanleg van de moeder genotypisch zou bezitten, maar dat de manifestatie ervan door een ontwikkelingsstoornis achterwege zou zijn gebleven.

Verschillende gevallen zijn nadien nog bekend geworden, waarbij een vrouw kleurenblind was, zonder dat de vader dit was (BRUNNER No. 37 en 38, KAWAKAMI) of waarbij de zoons normaal waren (KAWAKAMI). In een geval van NETTLESHIP was van een eenevige vrouwelijke tweeling de oudste normaal en de jongste kleurenblind evenals de vader. Uit het feit, dat de oudste normaal was, wordt bewezen, dat beide tweelingen heterozygotisch moeten geweest zijn, maar dat door onbekende redenen bij een van beiden de dominantie is omgekeerd. WAARDENBURG heeft er opmerkzaam op gemaakt, dat dit feit in denzelfden stamboom reeds eenmaal was voorgekomen: de grootmoeder van den vader der tweelingen had een phaenotypisch normale zuster,

die met een normalen man een kleurenblinde dochter kreeg, die op haar beurt drie als normaal aangegeven vroeg gestorven zoons had. In een ander door NETTLESHIP beschreven geval was een vrouwelijke, waarschijnlijk twee-eiige tweeling discordant voor een stoornis van den kleurzin. De grootvader van moeder's zijde was zeker en de vader waarschijnlijk kleurenblind, zoodat van deze tweeling de een waarschijnlijk homozygote was evenals twee harer overige drie zusters. Hier doet zich dus geen onregelmatigheid voor.

Conductoren voor kleurenblindheid zijn o.a. onderzocht door SCHMIDT en WIELAND. Met de Ishiharaproef was geen enkele afwijking te vinden; anomaloscopisch bleek er ook geen duidelijk verschil met normale personen te zijn. De kleine verschillen door hen bij deze conductoren gevonden, zooals geringe afwijkingen in de drempelwaarde voor rood en groen en een lichte verschuiving van hun helderheidsmaximum, zijn niet voldoende om met zekerheid te voren de conductoren te diagnostiseeren. De vraag, of op grond van deze kleine verschillen conductoren met zekerheid te herkennen zouden zijn, wordt door geen der schrijvers voldoende beantwoord.

De blauw-geel kleurzinstoornis is, eveneens wat de wijze van overerving betreft, zeer slecht bekend. Uit een geval van HARTUNG zou op te maken zijn, dat deze afwijking ook aan het X-chromosoom gebonden is.

De frequentie van de kleurenblindheid is vooral bekend geworden door uitgebreide onderzoekingen van WAALER in Oslo en van v. PLANTA en WIELAND in Basel. Alle scholieren van Oslo en Basel zijn door hen het eerst met de Ishiharamethode onderzocht; daarna zijn degenen met afwijkingen verder anomaloscopisch nagegaan. Zij vonden:

*Bij mannen*

	Onderzochten	Frequentie
WAALER . . . . .	9049	8,01%
v. PLANTA . . . . .	2000	7,95%

*Bij vrouwen.*

WAALER . . . . .	9072	0,44%
v. PLANTA . . . . .	3000	0,43%

Van de 159 kleurenblinde jongens vond VAN PLANTA er:

78 = 3,90% deuteranomaal

7 = 0,35% extr. deuteranomaal

30 = 1,50% deuteranooop

9 = 0,45% protanomaal

3 = 0,15% extr. protanomaal

32 = 1,60% protanooop

Van de 13 kleurenblinde meisjes (0,43%) waren er

9 = 0,30% deuteranomaal

1 = 0,03% extr. deuteranomaal

3 = 0,10% protanooop

SCHMIDT vond in Berlijn 7,75% mannelijke en 0,36% vrouwelijke kleurenblinden.

De frequentie van de kleurzinstoornissen onderling (in %) is als volgt:

		TRENDELEN- BURG	V. PLANTA	BRUNNER	ANDROGNÉ en ARGAÑARAZ
		gevallen			
		129	172	173	90
dichromaten	{ protanopen	26 %	20,5 %	17 %	30 %
	{ deuteranopen	13 %	17,5 %	20 %	27 %
		39	38	37	57
anomale tri- chromaten	{ protanomalen	13,3 %	7 %	10 %	9 %
	{ deuteranomalen	47,7 %	55 %	53 %	16 %
		61	62	63	25

Bij de kleurenblindheid wordt in de erfelijkheidsliteratuur nooit gesproken van een sporadischen vorm, zooals bij de haemophilie, waarbij dan verstaan wordt een geval, waarvan men den oorsprong niet kent. Het optreden van nieuwe vormen door mutaties wordt weinig verondersteld.

Misschien zal bij grootere getallenreeksen de frequentie van protanopen en deuteranopen weinig uiteenloopen.

Echter blijft het onverklaarbaar, waarom de deuteranomale vorm zoo veel frequenter voorkomt dan de protanomale.

#### 4. Geografische verspreiding van de kleurenblindheid

Naar alle waarschijnlijkheid komt kleurenblindheid onder alle volken voor.

CROOKS vond onder 2279 onderzochte mannelijke negers 3,75% kl.bl. Later vond hij onder 2741 onderzochte mannelijke negers 3,91% kl.bl. GARTH en CLEMENTS vonden onder negers 3,9 resp. 3,72% kleurenblind, bij 562 Indianen vonden zij 2,5% kleurenblind.

Bij de Chineezen vonden CHANG en KILBORN 6,9% kl.bl. op 1164 mannelijke Chineezen, die zij onderzochten.

SHUEY vond in Amerika bij 529 mannelijke Israëlieten 7 à 8% kl.bl.

Volgens MAGNUS en COHN zou de frequentie der kleurenblindheid grooter zijn door inteelt.

Uit alle cijfers moeten echter slechts met voorzichtigheid conclusies getrokken worden.

VAN PLANTA laat uit zijn statistieken zien, dat een onderzoek van slechts 100-500 mannelijke personen nog een aanzienlijke afwijking van het percentage ten opzichte van de geheele bevolking kan geven.

En t.o.v. een onderzoek naar kleurenblinde vrouwen, toont hij aan, dat daar eenige duizenden noodzakelijk voor onderzocht moeten worden, wil het percentage eenige zekerheid geven. Ook de methode van onderzoek is van groote beteekenis, en vast moet staan, dat er niemand met anomalen kleurzin doorglipt.

#### 5. Methode van onderzoek

VAN PLANTA heeft een uitgebreid onderzoek gedaan met alle kleurenproeven om uit te maken, welke methode de beste is.

Zijn conclusie betreffende de pseudo-isochromatische methode (STILLING, NAGEL, RABKIN, ISHIHARA) was de volgende: de beste kleurenproef is die van Ishihara. Hiermee blijft vrijwel geen abnormale onopgemerkt (WAALER, VAN PLANTA).

Van deze methode geeft plaat 4, waar normalen het cijfer 5, abnormalen 2 lezen, de meeste zekerheid om kleurenblindheid te onderkennen. Hij vond kleurenblinden, die hier alleen een fout maakten en anomaloscopisch deuteranomaal bleken te zijn.

Na plaat 4 geeft plaat 3, waar normalen het cijfer 6 en abnormalen

5 lezen, de meeste waarborg om kleurenblindheid te ontdekken. Plaat 5, waar normalen 74 en kleurenblinden 21 moeten lezen, wordt het vaakst door niet-kleurenblinden foutief gelezen.

Een juiste onderscheiding van de verschillende vormen van kleurenblindheid is ook met de Ishihara-kleurenproef niet mogelijk.

De eenige onderscheiding, die er te maken valt, is die tusschen de deuter- en protanopen met plaat 12 en 13, waar de deuteranoop het eene cijfer, de protanoop het andere cijfer leest, terwijl de normalen en de anomaal-kleurenblinden beide cijfers lezen. Deze differentiatie geldt echter lang niet voor alle gevallen (zie ook WAALER).

De blauwgeelblindheid is tot nog toe zeer slecht te diagnostiseeren. Bij de kleurenproef van STILLING-HERTEL dienen de laatste platen om de trito-gevallen te differentiëren. Deze platen hebben echter het bezwaar, dat zoowel normale als anomale trichromaten hiermee vaak fouten maken.

De spectroscop stelt ons in staat het kleurenzien volledig te onderzoeken. De door NAGEL gemodificeerde spectroscop van DONDERS stelt ons in de practijk in staat den roodgroenkleurzin in zijn gradaties te differentiëren, maar geeft vergeleken met de groote spectraalapparaten slechts beperkte mogelijkheden.

De waarnemer ziet door een buis een rond veldje, waarvan de onderste helft met homogeen geel (natriumlijn) verlicht kan worden, terwijl de bovenste helft met of groen (thalliumlijn) of rood (lithiumlijn) of een mengsel van deze verlicht kan worden. Met een schroef, die zich links aan het toestel bevindt, kan de menging van het roodgroen bewerkstelligd worden, terwijl met de rechterschroef de helderheid van het geel geregeld wordt.

De vergelijking van een roodgroenmengsel (vergelijking van Rayleigh) met een homogeen geel is voor een persoon met normalen kleurzin een min of meer constant getal.

De variaties van deze waarde zijn heel gering en worden voornamelijk veroorzaakt door de verschillen in maculapigmentatie.

De protanomale vindt de normale menging te groen; hij heeft meer rood nodig. De deuteranomale daarentegen, vindt deze vergelijking te rood; hij heeft meer groen nodig. Om eenige vergelijking tusschen de gevonden waarden mogelijk te maken, is het raadzaam deze in een quotiënt uit te drukken (v. KRIES, GÖTHLIN, TRENDELENBURG). Dit quotiënt wordt aldus uit de instelling van den anomaloscoop afgeleid:



$$Q = \frac{Tl}{Li} \text{ anomaal} : \frac{Tl}{Li} \text{ normaal} = [(E-A) : A] : [(E-N) : N]$$

waarbij N de schaal-aflezing is voor den gemiddeld-normale, A die voor den anomale. E is de stand van de schaal, wanneer de groenspleet gesloten is.

De volgende quotiënten-waarden zijn door TRENDELENBURG vastgesteld:

	Quotient
protanomalen . . . . .	0,20—0,65
normale trichromaten . . . . .	0,65—1,3
gemiddeld-normalen . . . . .	1
deuteranomalen . . . . .	2,0 —5,0

Hierbij is gebruikt het type anomaloscoop van SCHMIDT en HAENSCH; de belichtingslamp (Nitalamp van 100 Watt) moet van helder glas zijn met een matglas vòòr den lamphouder, waarbij de instelling voor den gemiddeld-normale met de linker-mengschroef op de waarde 60 ligt.

De dichromaten kunnen voor elk willekeurig mengsel van rood en groen een geel vinden, dat daaraan gelijk is. Ook kunnen zij bij zuiver rood of zuiver groen een bijpassend geel vinden. Naar de mate van helderheid van dat geel zijn de twee typen te onderscheiden.

De protanopen kiezen voor de rood-geelvergelijkingen een donkerder geel, voor de groen-geelvergelijkingen een helderder geel dan de deuteranopen.

De dichromaten maken wel ongeveer dezelfde Rayleigh-vergelijking als de normale trichromaten.

Bij het onderzoek dient er op gelet te worden, dat er geen „Umstimmung” kan optreden door vermoeidheid van het oog.

De gebruikelijke anomaloscoop maakt het niet mogelijk de tritogevalen te ontdekken.

TRENDELENBURG heeft een verandering in den anomaloscoop aangebracht, die het mogelijk maakt de tritanomalen wel te diagnostiseren.

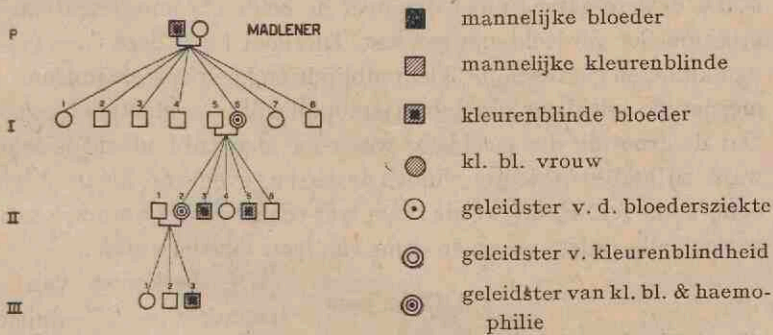
\* \* \*

HOOFDSTUK IV. KLEURENBLINDE BLOEDERS

1. *Reeds gepubliceerde stammen*

*Madlener's stam.*

De eerste familie, waarbij haemophilie en kleurenblindheid is voorgekomen, is door MADLENER in 1928 beschreven:



Drie leden van deze familie P<sub>1</sub>, II<sub>3</sub> en III<sub>3</sub> zijn lijdende aan haemophilie en kleurenblindheid.

In deze familie zien wij de haemophilie en de kleurenblindheid telkens gezamenlijk bij enkele mannelijke personen optreden. De beide aandoeningen zijn aan hetzelfde X-chromosoom gekoppeld. Ook twee onmiskenbare conductoren I<sub>6</sub> en II<sub>2</sub> moeten dus voor beide aandoeningen conductor zijn geweest. Volgens mededeelingen van II<sub>2</sub> waren II<sub>6</sub> en III<sub>2</sub> normaal ten opzichte van het kleurenzien. II<sub>3</sub> en II<sub>5</sub> zijn onderzocht. Er wordt niet vermeld tot welk onderdeel van de roodgroen-kleurenblindheid de lijdens behooren. Als bijzonderheid wordt door MADLENER I<sub>1</sub> als vrouwelijke lijderes aan haemophilie beschreven. Hoewel MADLENER zelf deze vrouw niet heeft bestudeerd, meent hij zeker te mogen zijn van zijn diagnose. SCHLOESZMANN kan echter deze patiënte niet als een lijderes aan haemophilie aanvaarden.

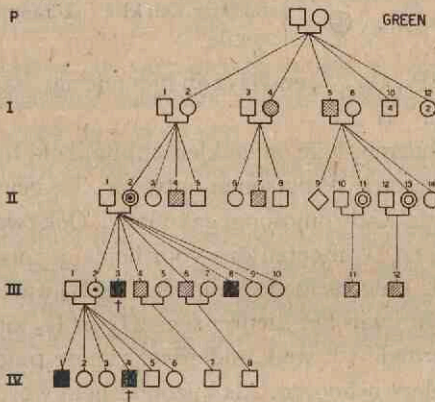
Op welke wijze de beide defecten in één chromosoom komen, is onbekend. Zijn de defecten door mutatie opgetreden, dan moet in een dergelijk geval of een mutatie voor twee afwijkingen gelijktijdig, of achtereenvolgens hebben plaatsgevonden. Het is ook mogelijk, dat in elk der beide X-chromosomen van een willekeurige conductor een mutatie voor één defect is opgetreden, en dat door overkruising beide genen in één X-chromosoom zijn gekomen. Deze zijn in de volgende geslachten gebleven. Hoe deze mutaties ontstaan, is onbekend.

*Green's Stam.*

In 1930 publiceert DAVENPORT namens GREEN over deze familie de volgende bijzonderheden:

De moeder III<sub>2</sub> van het jongste gezin heeft 4 broers, waarvan geen enkele normaal is; ze zijn of kleurenblind of ze lijden aan haemophilie.

Van haar zoons zijn er twee haemophilie, terwijl de derde normaal is. De defecte aanleg moet dus over de beide chromosomen van de grootmoeder verdeeld zijn geweest. Hierdoor heeft deze twee typen van kinderen gekregen, nl. kleurenblinde en haemophiele jongens, en meisjes die geleidster zijn voor haemophilie of voor kleurenblindheid. Dat de grootmoeder geleidster was voor kleurenblindheid is zeker, want zij had een kleurenblinden broer en eveneens kleurenblinde ooms en neven. Haar tweede broer was echter geheel normaal, evenzoo ook alle andere neven en ooms van haar moeder's zijde.



De herkomst van de haemophilie is duister. Haar met haemophilie belaste X-chromosoom zou afkomstig kunnen zijn van haar vader, van wien niet bekend was, of hij aan de bloedersziekte lijdende was.

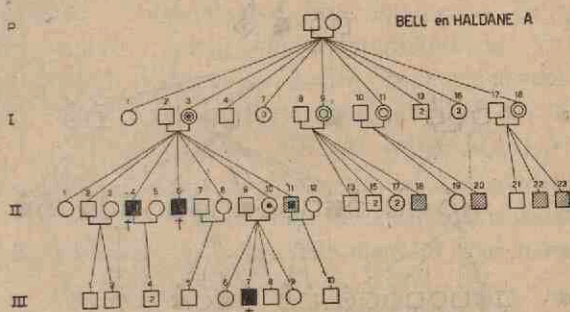
Dat haar moeder een tweede met bloedersaanleg belast X-chromosoom zou gehad hebben, is onwaarschijnlijk, want zij had een zoon zonder eenige afwijking. Is de vader geen bloeder geweest, dan moet hier verondersteld worden, dat de haemophilie door mutatie in het niet-defecte X-chromosoom van de moeder is ontstaan.

*Bell en Haldane's Stam A.*

BELL en HALDANE's stammen zijn patienten van MACFARLANE, waarbij WRIGHT kleurenblindheid, deuteranopie, heeft ontdekt.

In deze familie zijn 4 lidders aan haemophilie bekend, II<sub>4</sub>, 6 en III<sub>7</sub> en III<sub>7</sub>. Drie daarvan, II<sub>4</sub> en 6 en III<sub>7</sub> zijn op jeugdigen leeftijd overleden; van den vierden II<sub>11</sub> is komen vast te staan, dat hij lijdende

is aan haemophilie en kleurenblindheid. Van een broer van II<sub>11</sub> en wel II<sub>2</sub> is wel bekend, dat hij geen bloeder is, maar er is niet nagegaan kunnen worden, of hij kleurenblind is. Waarschijnlijk is dit niet, aangezien de twee zusters II<sub>8</sub> en 10 beiden een normalen zoon hebben, zoodat hieruit blijkt, dat deze in ieder geval één normaal X-chromosoom herbergen.



De haemophilie is slechts bekend in dezen éénen familietak, nl. bij de afstammeling van I<sub>3</sub>.

Kleurenblindheid komt voor bij een viertal kinderen van zusters van I<sub>3</sub>.

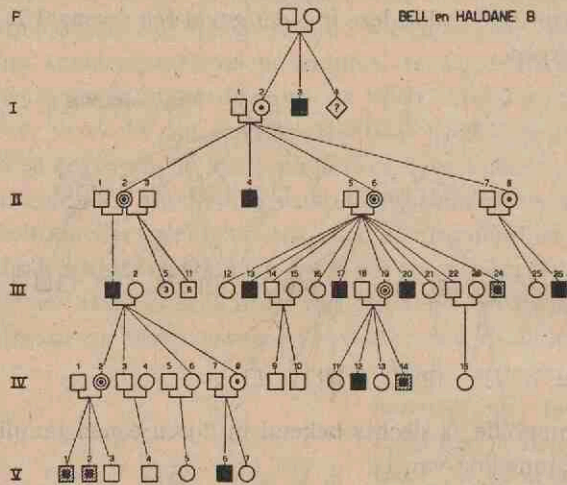
Aangezien II<sub>11</sub> beide aandoeningen in het X-chromosoom gekoppeld heeft, moet dit chromosoom dus afkomstig zijn van één van de twee X-chromosomen van de moeder. In dit geval zullen ook alle drie andere lijders aan haemophilie II<sub>4</sub> en 6 en III<sub>7</sub> kleurenblind moeten geweest zijn. Hier moet dan de haemophilie in de onrijpe eicellen zijn opgetreden in het reeds belaste X-chromosoom, dat van de moeder P<sub>2</sub> afkomstig is geweest. Zouden één of meer van deze vroeg-overleden haemophilici niet kleurenblind zijn geweest, dan moet verondersteld worden, dat hier „crossing over” heeft plaats gehad. In dit geval zijn er 3 typen van zoons opgetreden.

Dat I<sub>3</sub> de haemophilie van vader's zijde zou hebben meegekregen (en daarbij dus door „crossing over” II<sub>11</sub> beide aandoeningen heeft gekregen), is onwaarschijnlijk, aangezien II<sub>8</sub> in dat geval of conductor voor haemophilie, of voor kleurenblindheid moet zijn. Dit is echter niet zoo, daar haar zoon III<sub>5</sub> geheel normaal is.

#### *Bell en Haldane's Stam B.*

De tweede in 1938 door BELL en HALDANE gepubliceerde familie-

stam is ook afkomstig van MACFARLANE. In deze familie komen gewrichtsbloedingen voor, en de bloedingen zijn hevig. De vorm van kleurenblindheid, die er voorkomt, is deuteranopie.



In dezen stam zijn 13 lijdere aan haemophilie bekend, terwijl alle waargenomen patienten (III<sub>24</sub>, IV<sub>14</sub>, V<sub>1</sub> en 2) tevens deuteranop zijn. Vier waargenomen niet-haemophilie broers hebben een normalen kleurzin.

IV<sub>12</sub> stierf jeugdig aan verbloeding ten gevolge van zijn haemophilie.

V<sub>6</sub> overleed eveneens op jeugdigen leeftijd aan een bloeding na een circumcisie.

III<sub>1</sub> overleed op 32-jarigen leeftijd. Hij had in ernstige mate gewrichtsafwijkingen ten gevolge van haemophilie.

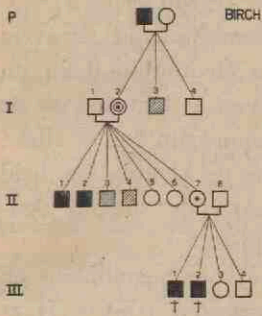
Ook in deze familie zien wij bij alle waargenomen gevallen kleurenblindheid en haemophilie samengaan, zoodat dus zeer waarschijnlijk bij alle reeds overleden lijdere aan haemophilie deze beide aandoeningen gekoppeld zijn opgetreden.

#### *Birch's stam.*

In deze familie is traditioneel bekend, dat diegenen, die lijden aan haemophilie vrij zijn van kleurenblindheid, en dat degenen, die kleurenblind zijn, niet lijden aan haemophilie. II<sub>1</sub> en II<sub>3</sub> zijn door Dr. BIRCH waargenomen, waarbij inderdaad bleek, dat de eerste aan hae-

mophilie leed, terwijl de laatste kleurenblind was. Volgens de familie gold dit ook voor II<sub>2</sub> en II<sub>4</sub>.

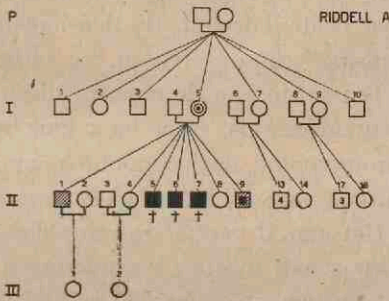
Het is dus vrijwel zeker, dat I<sub>2</sub> met haar eene X-chromosoom conductor is voor haemophilie en met haar andere conductor voor kleurenblindheid. Haar dochters II<sub>5, 6</sub> en 7 moeten dus allen conductor zijn, hetzij voor haemophilie, hetzij voor kleurenblindheid. Van II<sub>7</sub> is het zeker, dat zij conductor is voor haemophilie, hetgeen hieruit blijkt, dat haar zoons III<sub>1</sub> en 2 lijdende waren aan haemophilie terwijl zij waarschijnlijk niet kleurenblind waren (vroeggestorven), terwijl haar derde zoon III<sub>4</sub>, vrij is zoowel van kleurenblindheid als van haemophilie.



*Riddell's Stam A.*

In 1937 publiceert RIDDELL een stamboom, waarin beide aandoeningen aanwezig zijn.

In deze familie waren van 5 broers er vier lijdende aan haemophilie; drie van deze laatste vier II<sub>5, 6, 7</sub> zijn jong gestorven, zonder dat zij op kleurenblindheid onderzocht zijn. II<sub>9</sub> is echter kleurenblind en lijdende aan haemophilie. Hij heeft gewrichtsbloedingen, levensgevaarlijke bloedingen na tand-extracties, terwijl ook herhaaldelijk zware onderhuidsbloedingen optreden. De oudste broer II<sub>1</sub> is kleurenblind en heeft geen haemophilie.



De Ishiharatest wordt door II<sub>1</sub> als volgt gelezen:

12, —, —, 2, 21, —, —, —, 5, 2, —, —.

De jongste broer II<sub>9</sub> leest deze test als volgt:

12, 5, 6, 2, 21, —, —, —, —, 5, 2, —, —.

Hoe de beide aandoeningen in de familie zijn gekomen, is niet verder bekend. Met den anomaloscoop is geen nadere differentiatie gedaan.

Het naast elkaar voorkomen van twee broers, waarvan de een lij-

dende is aan haemophilie en kleurenblindheid, de ander alleen aan kleurenblindheid, is op de volgende wijzen verklaarbaar:

> Allereerst kan de moeder  $I_5$  in haar ééne X-chromosoom den factor voor haemophilie en kleurenblindheid bezitten, terwijl in het andere X-chromosoom eveneens een factor voor kleurenblindheid aanwezig is. Zij is dan samengesteld heterozygote voor kleurenblindheid, en daar zij phaenotypisch normaal is, moet één van de factoren uit de deuterio- en één uit de protoreeks zijn. Haar zoons zijn dan of alleen kleurenblind, of kleurenblinde bloeders, maar de kleurenblindheid moet dan van verschillend karakter zijn, en haar vader zou ook kleurenblind moeten geweest zijn, wat niet bekend is.

Voorts is het mogelijk, dat de moeder twee voor haemophilie en kleurenblindheid verschillend belaste X-chromosomen heeft. Haar zoons zullen dan of den bloedersaanleg of de kleurzinstoornis vertoonen, terwijl bij haar jongsten zoon beide aandoeningen door „crossing over” zullen zijn opgetreden. Ook dan zou de vader één van beide aandoeningen moeten hebben bezeten.

Ook kan de moeder in één chromosoom beide aandoeningen gekoppeld hebben. Haar zoons zullen dan of normaal zijn of dubbel belast voor beide defecten. Bij den oudsten zoon zou in dit geval „overkruising” zijn opgetreden. De vader kan dan normaal geweest zijn.

Ten slotte kan de moeder alleen geleidster zijn geweest voor de kleurzinstoornis, maar later kan bij haar, (in dit reeds belaste X-chromosoom), de haemophiele aanleg zijn opgetreden, zoodat het chromosoom dubbel belast is geworden. (HALDANE).

Het aantal verklaringsmogelijkheden is zelfs nog uit te breiden, maar steeds moeten veranderingen als mutatie en overkruising, in het genencomplex worden verondersteld; zij zijn uiterst zeldzaam in de menschelijke genetica vastgesteld. Nader onderzoek is hier zeer noodzakelijk, omdat het resultaat van de Ishiharatest van III<sub>1 en 9</sub> niet bevredigt.

#### *Rath's stam.*

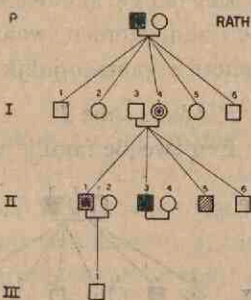
De merkwaardigste familie, waarbij haemophilie en kleurenblindheid optreden, is ongetwijfeld de familie, door RATH beschreven.

In opdracht van v. VERSCHUER heeft deze alle takken van de familie BOTT-BARTH op kleurenblindheid onderzocht, om hierbij na te gaan, in hoeverre er mogelijkkerwijs kleurenblinde bloeders voorkwa-

men. Het is hem inderdaad gelukt om in dezen grooten stam uit Calmbach kleurenblinde bloeders te vinden, ja zelfs „crossing over” te ontdekken.

Deze familie, die zeer uitvoerig bestudeerd is door FISCHER (1889), vervolgens door SCHLOESZMANN (1920-1930) en ten slotte door STUDDT (1937, „die Bluter v. Calmbach”) is nagegaan kunnen worden tot 1614 toe.

Een phaenotypisch-gezonde vrouw I<sub>4</sub> heeft 4 zoons waarvan de beide oudsten bloeders zijn, terwijl de jongsten te dien opzichte gezond zijn. Bij onderzoek op kleurenblindheid bleken er twee kleurenblind te zijn, II<sub>1</sub> en 5; de andere twee niet. Waar hier de kleurenblindheid vandaan komt, is niet ontdekt kunnen worden. In deze zeer groote familie treedt verder geen kleurenblindheid op.



De kleurenblindheid is anomaloscopisch nagegaan en bleek deute-anomalie te zijn.

Wij vinden bij deze vier zoons (van één vrouw, die vrij zeker conductor zoowel voor haemophilie als voor kleurenblindheid is geweest) er één lijdende aan beide aandoeningen, één alleen aan haemophilie, één alleen aan kleurenblindheid, en één aan geen van beide aandoeningen.

Er zijn bij de moeder twee mogelijkheden te veronderstellen:

1. Dat de aanleg voor haemophilie en kleurenblindheid in één chromosoom gekoppeld aanwezig is geweest, terwijl het andere dan vrij moet zijn geweest van eenigen ziekteaanleg. In dit geval zou de helft van haar zoons aan haemophilie en kleurenblindheid gezamenlijk moeten geleden hebben, terwijl de andere helft vrij moet zijn geweest van eenige erfelijke afwijking. II<sub>1</sub> en 6 zijn hiermede verklaard.

De beide andere zoons zijn alleen te verklaren door aan te nemen, dat er „crossing over” is opgetreden bij de reductiedeeling in de vrouwelijke gameten, waardoor in de eene gameet alleen het gen voor haemophilie en in de andere alleen het gen voor kleurenblindheid is gekomen, waardoor de zoons of het gen voor kleurenblindheid of dat voor haemophilie hebben meegekregen van hun moeder.

2. Dat de moeder in het eene X-chromosoom den aanleg voor haemophilie, in het andere den aanleg voor kleurenblindheid heeft beze-

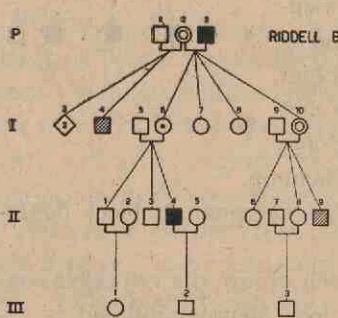


ten. Hiermede is het ontstaan van  $II_3$  en  $5$  begrijpelijk te achten. Voor het ontstaan van  $II_1$  en  $6$  moet dan „crossing over” worden aangenomen. Hierbij zijn de genen zoo verplaatst, dat in het ééne chromosoom beide factoren opgetreden zijn, in het andere de beide normale allelen.

In ieder geval moet voor beide mogelijkheden „crossing over” worden aangenomen, waarmede dit voor het eerst in de menschelijke genetica waarschijnlijk is geworden.

*Riddell's Stam B.*

Een tweede familie wordt door RIDDELL beschreven in 1938.



De stammoeder  $P_2$  komt uit een familie, waar kleurenblindheid en wel deuteranopie voorkomt. Uit haar huwelijk met een gezonden man wordt een zoon geboren, die deuteranop is, waaruit tegelijk blijkt, dat zij conductor is voor deuteranopie. Haar tweede huwelijk is met een man, die bloeder is. Van dezen man zijn drie neven lijdende aan haemo-

philie, terwijl ook een zuster van hem conductor is voor deze ziekte, hetgeen hieruit blijkt, dat haar eenige zoon een bloeder is.

Van de 4 dochters uit dit huwelijk krijgen  $I_6$  en  $I_{10}$  kinderen.

Van de 3 zoons van  $I_6$  is er één bloeder, terwijl de eenige zoon van  $I_{10}$  deuteranop is.  $I_6$  is dus heterozygoot voor haemophilie, terwijl  $I_{10}$  heterozygoot is voor kleurenblindheid.

De derde mogelijkheid, dat één der zusters  $I_7$  of  $I_8$  heterozygote is voor beide aandoeningen, kan niet worden vastgesteld, aangezien deze niet gehuwd zijn.

NIES beschrijft in 1938 een familie, waarbij behalve haemophilie ook roodgroenblindheid optreedt; echter komen de beide aandoeningen in verschillende takken van den stam voor, zoodat nimmer haemophilie en roodgroenblindheid gezamenlijk in één familie zijn opgetreden.

In deze reeds beschreven families komen dus bij een tweetal de beide aandoeningen gekoppeld voor (BELL & HALDANE Stam B en MADLENER).

Bij vier families vinden wij waarschijnlijk twee typen van broers, terwijl bij één familie vier typen van broers voorkomen.

Mutatie is bij één familie (GREEN) te veronderstellen, bij twee families (BELL & HALDANE Stam A en RIDDELL) mutatie of overkruising.

In de familie van RATH is met groote waarschijnlijkheid meer dan eens „crossing over” van factoren opgetreden.

## 2. *Eigen onderzoek*

In Nederland was reeds een familie bekend met haemophilie en kleurenblindheid. Door VAN DIJK is deze familie beschreven in het N.T.v.G. Aangezien over dit belangrijke geslacht weinig bekend en het kleurenblindheidsonderzoek zeer onvolledig was, heb ik getracht over deze familie zooveel mogelijk alle noodige gegevens te verzamelen.

Vervolgens heb ik, uitgaande van de groote frequentie van kleurenblindheid onder de mannen (bijna 10%), bij alle mij bekende bloedersfamilies een onderzoek naar den kleurzin ingesteld. Van de verschillende universiteiten en van Dr. HECHT heb ik veel namen en adressen van bloeders gekregen.

Bij 50 bloedersfamilies heb ik van de mannelijke personen (waarbij dit mogelijk was), den kleurzin onderzocht. Van de 75 lijdens aan haemophilie waren er 9 kleurenblind; van hun mannelijke, niet haemophile familieleden waren er 5 kleurenblind, terwijl ook eenmaal een vrouwelijke kleurenblinde werd gevonden.

Dit kleurzinonderzoek werd door mij gedaan met de Ishihara-test; werden hierbij afwijkingen opgemerkt, dan werd, voor zoover mogelijk, de kleurzin nader gedifferentieerd met behulp van den anomaloscoop. Bij dit anomaloscopisch onderzoek is door mij het schema van KÖLLNER gevolgd en rekening gehouden met de aanwijzingen van TRENDELENBURG.

Bij het onderzoek werd gebruikt een anomaloscoop van NAGEL (van het fabrikaat SCHMIDT en HAENSCH), belicht door een Nitra-projectielamp van 100 Watt, van helder glas, met vóór den lamphouder een matglas plaat.

Het onderzoek van deze families moet steeds voortgezet worden. In de descendentie zijn enkele jongens nog te jong om een kleurzinonderzoek te ondergaan; in de ascendentie is het familieonderzoek ook vaak niet volledig geweest door gebrek aan medewerking.

Bovendien wordt de methode van onderzoek met den anomaloscoop, die in Nederland veel gebruikt wordt, niet algemeen gevolgd, zoodat, indien er een meer definitieve methode is vastgelegd, het onderzoek zal moeten worden herhaald.

*Familie A.* (Zie stamboom op blz. 220).

Uit hetgeen de moeder III<sub>6</sub> mij meedeelde het volgende:

III<sub>1</sub>. Haar oudste broer is altijd ziek geweest. Wanneer het lijden begonnen is, weet zij niet precies. Geen bloedingen bij het afvallen van de navelstreng, hetgeen voor zoover zij weet, bij geen van de 8 bloeders van deze familie is voorgekomen. Voortdurend had hij blauwe plekken en hij bloedde ook langdurig uit wondjes. Ook bij het krijgen van tanden en kiezen traden herhaaldelijk kleine bloedinkjes op. Gewrichtsbloedingen zijn zeer vroeg reeds begonnen, het meest in knieën en elleboogsgewrichten. Op 18jarigen leeftijd was hem het loopen onmogelijk door zijn stijve knieën. Zevenmaal is hij in het ziekenhuis opgenomen geweest. Nierbloedingen kwamen bij hem niet vaak voor. Ten slotte is hij op 33jarigen leeftijd overleden aan een bloeding hoog in de trachea, waarvoor men zelfs tracheotomie heeft moeten verrichten.

III<sub>13</sub>. Deze was ook zeker een bloeder en is overleden, toen hij 12 maanden oud was.

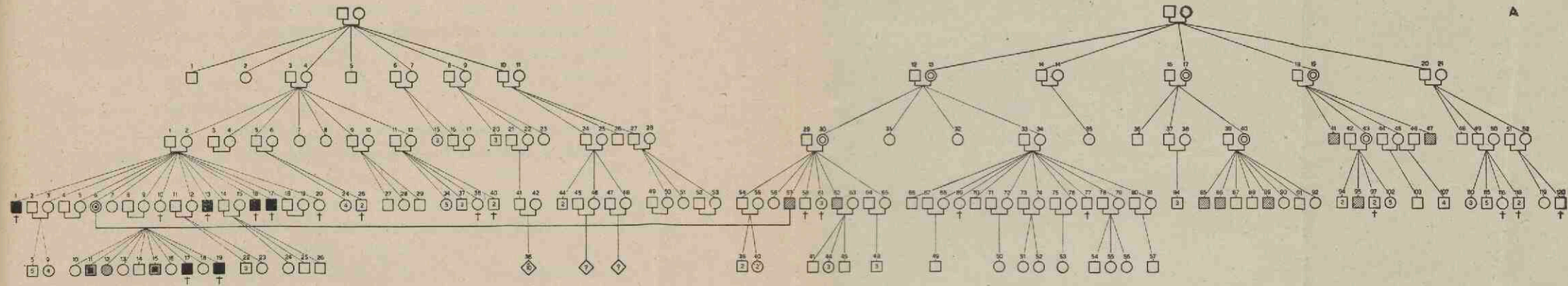
III<sub>16</sub>. Eveneens beslist een bloeder, die ook ongeveer een jaar oud is geworden.

III<sub>17</sub>. Haar jongste broer was minder ernstig lijdend dan haar oudste. Hij had ook op jeugdigen leeftijd voortdurend builen en blauwe plekken. Schoolgaan is hem wel mogelijk geweest. Nierbloedingen had hij frequent. Ten slotte is hij op 19-jarigen leeftijd overleden, nadat hij met de buik op het stuur van zijn fiets gevallen was. Het gevolg was een intra-abdominale verbloeding, die hem tot den dood voerde.

Van haar eigen kinderen deelde zij het volgende mede:

IV<sub>11</sub>. Geboren 19-10'18. Vanaf den kinderstoel had deze jongen al subcutane bloeduitstortingen. Dit ging vrijwel constant door; als de eene over was, kwam de andere weer. Op zijn 3e jaar had hij voor het eerst gewrichtsbloedingen, die zich sindsdien veelvuldig herhaald hebben, zeker maandelijks. Voornamelijk is getroffen het rechterkniegewricht, hoewel ook de andere gewrichten niet vrijgebleven zijn. Het rechterkniegewricht is veel dikker gebleven, maar de func-

A



Haemophilie en kleurenblindheid in Familie A.

K 1111



tie is steeds weer goed geworden. Tot zijn 15e jaar is hij practisch geen dag vrij geweest van de een of andere bloeding. Ook had hij veel neusbloedingen. Na zijn 15e jaar is hij wel zeer verbeterd. Nierbloedingen kwamen reeds op den schoolleeftijd voor en recidiveeren nog herhaaldelijk. Vijfmaal heeft hij een bloeduitstorting in de hersenen gehad, waarvan hij weer geheel herstelde. Deze bloeduitstortingen ontstonden soms, als hij voor een haemarthros te bed lag, dus vrijwel spontaan. Hij heeft ook vaak stuipen gehad, waarna soms verlamingsverschijnselen optraden.

Op 11-jarigen leeftijd had hij een gehemeltebloeding, die 14 dagen geduurd heeft; ook uitwendige verwondingen bloedden altijd zeer lang. Nooit heeft de moeder opgemerkt, dat de wonden op een abnormale wijze tot genezing kwamen. Voor een hevige maagbloeding is hij in het ziekenhuis geweest. Deze maagbloeding kreeg hij, nadat hij 8 dagen tevoren wat maagpijn had gehad.

Hoewel zijn toestand minder slecht is dan vóór zijn 15e jaar, heeft hij toch steeds de een of andere inwendige bloeding en hij is nooit lange perioden vrij van klachten.

Hij is kleurenblind, extreem-deuteranomaal.

IV<sub>14</sub>. De tweede zoon is geen bloeder en niet kleurenblind.

IV<sub>15</sub>. De derde zoon, geboren 22-10-'24, (van beroep kleermaker) had plotseling op den leeftijd van 6 maanden blauwe plekken. Daarna merkte de moeder een maand later een groot haematoom aan het voorhoofd. Reeds vrij jong traden gewrichtsbloedingen op, voornamelijk in de rechterknie. Gedurende zijn schoolleeftijd had hij hiervan weinig last. Toen ik hem onderzocht, had hij veel hinder van schoudergewrichtsbloedingen, die spontaan optraden, in ieder geval zonder éenig uitwendig trauma.

Hij is eveneens kleurenblind, extreem-deuteranomaal.

IV<sub>17</sub>. Deze jongen is 12 maanden oud geworden. Toen hij 14 dagen oud was, bemerkte de moeder, dat hij een bloeder was. Op den leeftijd van 6 maanden bloedde hij uit een krabbel van een nagel, welke bloeding enkele dagen aanhield. Hij stierf aan een ondefinieerbare aandoening, waarbij hij bewusteloos werd, zonder eerst ziek te zijn geweest.

IV<sub>19</sub>. De jongste is 16 maanden oud geworden. Deze was ook een bloeder en stierf aan verbloeding uit een wondje aan de lip; dit wondje ontstond, doordat bij een val zijn tand de lip even geraakt

had. Ondanks bloedtransfusie is de bloeding niet gestelpt kunnen worden.

IV<sub>12</sub>. Is kleurenblind, extreem-deutanomaal.

Bij de moeder noch bij haar zusters en evenmin bij haar dochters is een verhoogde neiging tot bloeding aanwezig. De echtgenoot van III<sub>6</sub> is kleurenblind en wel deutanooop. Hij stamt uit een familie, waarin de kleurenblindheid veelvuldig voorkomt (zie stamboom).

Het kleurenblindheidsonderzoek van de kinderen van III<sub>6</sub> met de Ishihara-figures gedaan, wees uit, dat de beide bloeders IV<sub>11</sub> en IV<sub>15</sub> en eveneens de dochter IV<sub>12</sub> partiëel kleurenblind waren.

Anomaloscopisch bleken zij allen tot dezelfde groep te behooren, nl. de extreme deutanomalie en wel als volgt:

IV <sub>11</sub> extr. deutanomalie . . .	Q = 2,55
IV <sub>12</sub> „ „ . . .	Q = 2,—
IV <sub>15</sub> „ „ . . .	Q = 2,7

Alle drie bezaten een verhoogd simultaancontrast en zagen bij de rood-geelvergelijking het geel als groen en bij de groen-geelvergelijking het geel als fraise of oranje.

Bij mijn eerste onderzoek van deze drie familieleden, toen ik nog onvoldoende op de hoogte was van het „Umstimmungs“-verschijnsel kwam ik bij IV<sub>11</sub> tot de diagnose deutanomalie. Nadat mij dit verschijnsel beter bekend was en ik hen gezamenlijk nogmaals aan een onderzoek onderwierp, bleken zij een volkomen overeenkomende kleurzinafwijking te bezitten, die hun de kleuren „neutralgestimmt“ anders deed zien dan „umgestimmt“. Aangezien BRUNNER eveneens anomale naast extreem-anomale broers gevonden heeft, en hij het „Umstimmungs“-verschijnsel niet zoo exact bestudeerd heeft als TRENDELENBURG, is het niet onmogelijk, dat hij in dit opzicht ook vergissingen gemaakt heeft, waardoor zijn veronderstelling van een terugmutatie niet behoeft te worden gemaakt.

De kleurenblindheid in deze familie is op deze wijze verklaarbaar te maken: de jongens, die haemophiel zijn en tevens kleurenblind, hebben deze beide defecten van hun moeder, bij wie vermoedelijk aan één van haar X-chromosomen beide aandoeningen gekoppeld aanwezig zijn. Haar vier broers en haar twee overleden zoontjes zullen waarschijnlijk dan allen deze beide X-chromosomale afwijkingen bezeten hebben. De dochters IV<sub>10</sub>, 12, 13, 16 en 18 hebben allen het X-chromosoom van hun deutanopen vader geërfd; zij zullen dus zeker con-





De vader, de dochter en de beide zoons geven met de Ishiharafiguren dezelfde cijfers aan, terwijl er anomaloscopisch duidelijke verschillen zijn.

Alle andere kinderen en eveneens de moeder zijn anomaloscopisch normaal, en geven bij de normale Rayleighvergelijking slechts twee deelstrepen verschil met de normale instelling. We zien hier tevens (hetgeen v. PLANTA heeft geconstateerd), dat no. 5 vaak foutief wordt gelezen (door 35% van de normale jongens en 52% van de normale meisjes) en dat ook andere nummers hier en daar door normalen fout worden gelezen; dat echter met No. 4 (hetgeen volgens hem de meeste zekerheid geeft om kleurenblindheid te ontdekken), nooit een fout wordt gemaakt door normalen.

De diagnose haemophilie staat in deze familie wel vast. De typische neiging tot bloedingen, de gewrichtsafwijkingen, de overervingswijze en het bloedonderzoek zijn bewijzend hiervoor. Of de haemophilie in de familie reeds meer voorgekomen is, is ondanks uitgebreid familieonderzoek en navraag bij het oudste nog levende familielid II<sub>22</sub> niet vast komen te staan. De mogelijkheid is niet uitgesloten, dat de beide defecten gelijktijdig in één der stammoeders zijn ontstaan.

De familie van den vader III<sub>57</sub> is door mij nader op kleurenblindheid onderzocht.

Zijn broer III<sub>62</sub> en zijn achterneven III<sub>85</sub>, 86, 89 en 95 zijn groenblind. Anomaloscopisch zijn zij allen deuteranoop. De overige nog levende familieleden vertoonen geen afwijkingen.

#### *Familie B.*

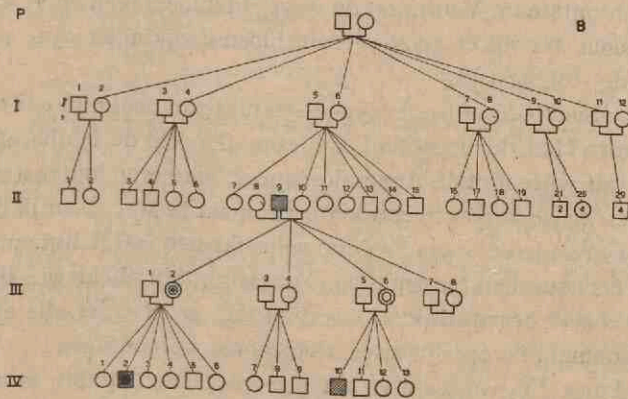
IV<sub>2</sub> geboren 6-6-'31.

Uit de ziekenhuisverslagen en de anamnese van de moeder blijkt het volgende:

De geboorte verliep normaal en ook bij het afvallen van de navelstreng zijn geen bloedingen opgemerkt. Toen deze jongen 3 maanden oud was, merkten de ouders voor het eerst blauwe plekken op; deze kwamen sindsdien voortdurend terug. Bij het doorkomen van tanden en kiezen traden ook geregeld bloedingen op, die langen tijd aan hielden. Toen hij 1½ jaar oud was, kreeg hij een groot haematoom in de wang. Op 2-jarigen leeftijd kreeg hij na het knellen van een vinger ook een bloeding, die dagen duurde. Hiervoor is hij opgenomen in Utrecht, waar een normale bloedingstijd (3½ min.), normaal aantal

thrombocyten (385.330), Rumpel-Leede negatief en een verlengde stollingstijd van 28 min. gevonden werd.

Na deze opname is hij nog driemaal in het ziekenhuis geweest in een tijdsverloop van ongeveer een half jaar. Eénmaal voor een wond-



je aan de tong, waaruit hij 8 dagen langzaam bloedde (druppelsgevijs). Vervolgens voor een zeer lang aanhoudende bloedneus, en ten slotte voor een klein wondje aan het oor, waaruit hij 5 dagen lang heftig heeft gebloed; bij de laatste opname was de bloedingstijd  $1\frac{3}{4}$  min., het aantal thrombocyten 135.660 en de stollingstijd 24 min.

Op 3-jarigen leeftijd heeft hij ook voor het eerst gewrichtsbloedingen gehad in beide kniegewrichten en ook af en toe in het elleboogsgewricht, de enkel en de beide polsgewrichten. Een geweldige dijbeenbloeding uit dien tijd (hij was 2 maanden volkomen invalide), en waarbij het been het model had van „een halve kaas”, heeft als gevolg gehad, dat dit been dunner en korter gebleven is.

Vòòr zijn vierde jaar heeft hij de meeste bloedingen gehad en de ouders meenen, dat zijn toestand iets verbeterd is. Hij heeft nog voornamelijk neus- en gewrichtsbloedingen (vooral in de linkerknie), waardoor deze gewrichten nooit normaal geworden zijn.

Eénmaal heeft hij bloed geurineerd, hetgeen echter niet lang duurde. Schoolgaan is mogelijk, doch met veel verzuim. De meeste bloedingen heeft hij in het voorjaar en in den winter, maar zelden in den zomer. De neus- en gewrichtsbloedingen zouden soms „spontaan” ontstaan.

In de familie is geen enkel geval van haemophilie bekend. Ook de

nog in leven zijnde broer van de grootmoeder weet zich geen enkel geval te herinneren.

De diagnose *haemophilie* is gegrond op de neiging tot herhaalde moeilijk te stelpen bloedingen, die na soms geringe traumata of zelfs spontaan ontstaan. Voorts op de gewrichtsbloedingen en gewrichts-afwijkingen, terwijl er geen verdere bloedafwijkingen zijn, wel een verlengde stollingstijd.

De *kleurenblindheid* heeft hij gemeen met zijn neefje IV<sub>10</sub>. Ook zijn grootvader II<sub>9</sub> is kleurenblind. Zij lezen alle drie de Ishiharafiguren op dezelfde wijze foutief. Anomaloscopisch variëren hun instellingen weinig en zij blijken extreem-deutanomaal te zijn. Daar ik bij deze familie een anderen anomaloscoop gebruikt heb, zal ik hun anomalie niet in een quotient uitdrukken. De kleurenblindheid van de twee neefjes is zeer begrijpelijk. Dit is door den grootvader, die extreem deutanomaal is, op zijn twee kleinzoons overgedragen.

Hoe komt IV<sub>2</sub> echter aan het gen voor haemophilie in zijn X-chromosoom? Hiervoor zijn 2 veronderstellingen:

Of de moeder is in haar ééne X-chromosoom belast met het kleur-zindefect. Het andere X-chromosoom zou belast geweest zijn met denloedersaanleg en door „crossing over” zouden beide defecten in één X-chromosoom zijn gekomen. Echter had de moeder geen broer of neef, die bloeder was; bij de kinderen van nichten kwam ook nooit haemophilie voor.

Of in het eene reeds belaste chromosoom is ook het tweede defect ontstaan, nl. dat voor haemophilie.

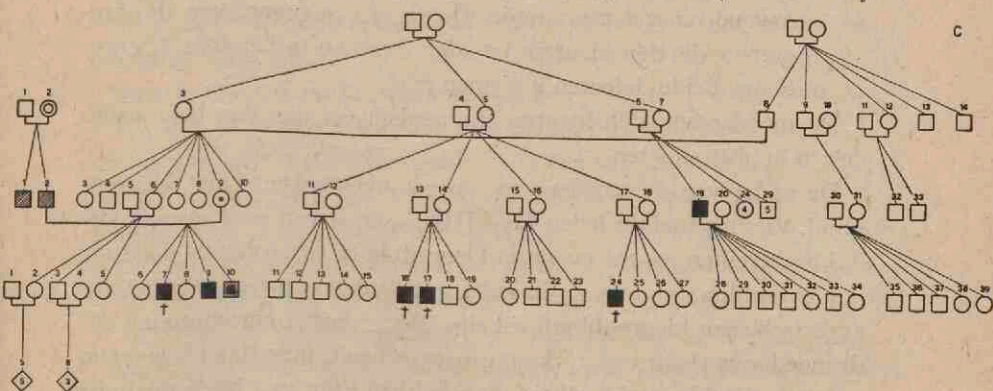
#### *Familie C.*

III<sub>7</sub>. geboren 1915. Bij dit kind is geen bloeding uit de navelstreng voorgekomen. Toen hij 10 maanden oud was, kreeg hij een groote bloeding in de wang. Al lang had hij blauwe plekken en builen. „t Was net een regenboog, zoo vol zat hij zoo nu en dan.” Na een val met het tandje door de tong, heeft hij 4 dagen gebloed. Nog niet hersteld zijnde hiervan, kreeg hij een „bronchitis”, waaraan hij is overleden.

III<sub>9</sub>. geboren 23 Nov. '19.

Ook bij dit kind is geen bloeding uit de navelstreng voorgekomen. Na enkele maanden merkte de moeder deloedersneiging. Na een val van een trap heeft deze jongen 4 dagen gebloed. Noch bij het

tandenkrijgen noch bij het wisselen heeft hij eenige stoornis onder-  
vonden, doch op 4-jarigen leeftijd is hij al gaan sukkelen met  
armen en beenen, vooral ook met de knieën. Uit wondjes bloedde  
hij meestal niet zoo heel lang. Op 9-jarigen leeftijd heeft hij



een hersenbloeding gehad, waarna een rechtszijdige verlamming op-  
getreden is, die nog eenige sporen heeft achtergelaten. „Als hij het  
eene heeft, komt er altijd wat anders bij.” Nierbloedingen zijn op het  
tiende jaar begonnen, ongeveer 4 à 5 maal per jaar. Hij urineerde eens  
3 à 4 weken bloed. Toen ik hem onderzocht, bloedde hij uit een slechte  
kies al eenige maanden.

Zijn kleurzin is geheel normaal.

III<sub>10</sub>. geboren 29 Maart '21.

Toen deze jongen 3 weken oud was, had hij al blauwe vingertjes,  
en later, bij de doorbraak van tanden en kiezen bloedde hij her-  
haaldelijk; zoo ook bij het wisselen ervan. Uit wonden bloedde hij  
maar weinig. Gewrichtsbloedingen zijn op zijn 10e jaar begonnen;  
het elleboogsgewricht heeft hem veel last veroorzaakt. Ook in de  
knieën had hij vaak bloedingen; de functie is echter goed gebleven.  
In 1939 heeft hij een maagbloeding gehad. Nierbloedingen kreeg hij  
pas op zijn 17e jaar, hoewel in niet zoo hevige mate als zijn broer.  
Momenteel heeft hij weinig hinder.

Bij beide broers hebben seruminjecties, sangostop, kalk, gelatine,  
weinig geholpen.

Zijn kleurzin is volgens de Ishiharafiguren abnormaal. Anomalo-  
scopisch is hij deuteranoop.

Hoe kan deze zoon kleurenblind zijn en zijn broer niet?

1. Doordat de factor voor kleurenblindheid is opgetreden in het X-chromosoom, dat reeds het defect voor haemophilie bevatte.
2. Het zou mogelijk zijn, dat de moeder door haar eene X-chromosoom heterozygoot is voor haemophilie en door haar andere heterozygoot voor deuteranopie. Door „crossingover” van de chromosomen, die den kleurzin bepalen, kunnen in het eene X-chromosoom beide defecten gekomen zijn.

De moeder zou den kleurenblindheidsfactor dan van haar vader geërfd hebben moeten.

De vader van de moeder was, voor zoover bekend, niet kleurenblind. Vier mannelijke leden II<sub>33</sub>, III<sub>35, 36</sub> en 37 van deze familie, die ik kon bereiken, waren evenmin kleurenblind. Géén van de dochters is kleurenblind, zoodat zij in ieder geval niet samengesteld heterozygotisch voor kleurenblindheid zijn. Mocht het X-chromosoom, dat de moeder van haar vader's kant gekregen heeft, inderdaad belast zijn geweest met kleurenblindheid, dan hebben géén van beide dochters III<sub>6</sub> en 8 dit chromosoom geërfd, maar dat met haemophilie belaste X-chromosoom. Beiden zouden, als deze veronderstelling juist is, samengesteld heterozygoot zijn; in het eene X-chromosoom haemophilie, in het andere extreme deuteranomalie.

In I zijn drie zusters conductor voor haemophilie zonder kleurenblindheid. Hun moeder echter kan in één chromosoom haemophilie en in één kleurenblindheid gehad hebben, welke laatste toevallig niet op twee der dochters is overgegaan. Door overkruising kreeg de eerste dochter de combinatie gekoppeld. Zij droeg het gekoppeld op III<sub>10</sub> en misschien III<sub>7</sub> over, terwijl III<sub>9</sub> door nieuwe overkruising alleen haemophilie kreeg.

Mutatie voor kleurenblindheid blijft echter het meest waarschijnlijk.

De vader II<sub>2</sub> van de jongens is anomaloscopisch nagegaan, nl. extreem-deuteranomaal. Ook de eenige broer van den vader II<sub>1</sub> is anomaloscopisch extreem-deuteranomaal. De vader is wel kleurenblind, maar ten eerste is de kleurenblindheid van een ander type en ten tweede heeft de zoon zijn X-chromosoom met het haemophiele defect van de moeder geërfd, zoodat hier zeker geen geval van non-disjunction is opgetreden.

Van de verdere familieleden is:

II<sub>19</sub> een niet-kleurenblinde bloeder. De laatste 6 jaren heeft hij weinig last van bloedingen. Van zijn 10e tot 20e jaar kwamen bloe-

dingen veelvuldig voor, vooral neus-, nier- en gewrichtsbloedingen.

Vijf broers en vier zusters van hem zijn jong gestorven. (Of er bloeders bij waren, is hem niet bekend).

III<sub>24</sub>. Op zijn 21e jaar overleden aan een nierbloeding. Deze jongen heeft enkele dagen na zijn geboorte gedurende een nacht een navelstrengbloeding gehad.

Van de vrouwelijke leden van de familie hebben:

II<sub>3</sub>, III<sub>2</sub> en III<sub>19</sub> een sterkere neiging tot bloedingen dan normaal. De laatste heeft o.a. 24 uur gebloed na een tandextractie.

#### Familie D.

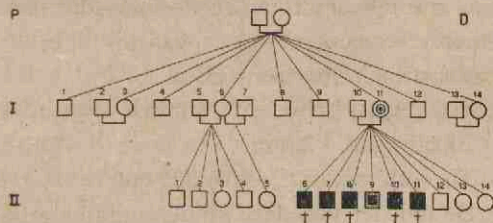
In deze familie is, voor zoover het de moeder bekend is, haemophilie in het geheel niet voorgekomen.

Van haar zeven zoons zijn er 5 overleden, nl. II<sub>6</sub>, 7, 8, 10 en 11.

II<sub>8</sub> is 20 jaar oud geworden. Hij had van jongsaf subcutane bloedingen. Bij het wisselen van tanden en kiezen eveneens langdurige bloedingen. Van de gewrichtsbloedingen had hij de veelvuldigste in het linkerkniegewricht. Eenmaal had patient een haematurie. Ten slotte is hij jong overleden aan een apoplexie. Of hij kleurenblind is geweest, is niet bekend.

II<sub>6</sub> is 12 jaar oud geworden. Deze jongen had voor het eerst een zeer hevige bloeding uit een hoofdwond na een val uit een kinderstoel. Deze bloeding duurde zeer lang; het kind is hiervoor 4 maanden in het ziekenhuis geweest. Hij had zeer gauw en frequent subcutane bloedingen. Verder weet de moeder zich te herinneren, dat hij altijd een dikke knie had, waarin hij soms een bloeding kreeg, zonder dat hij de knie had gestooten. Ten slotte is hij overleden aan een intra-abdominale bloeding. Van kleurenblindheid is niets bekend.

II<sub>7</sub> is 2½ jaar oud geworden. De moeder weet zich van dezen jongen niet veel te herinneren. Hij was ook een bloeder, hetgeen zij opgemaakt heeft uit de vele blauwe plekken, die hij had. Op 2½-jarigen leeftijd is hij overleden, doordat hij een complete anurie kreeg, waarvan de oorzaak de moeder onbekend is.



II<sub>10</sub>. Dit kind is 6 maanden oud, overleden aan „stuipe”. Of hij ook haemophilie had, wist de moeder niet zeker.

II<sub>11</sub>. Is 1½ jaar oud geworden. De oorzaak van zijn sterven is aan de moeder niet bekend. Haemophilie is vrij waarschijnlijk, volgens haar zeggen.

II<sub>9</sub>. Probandus is geboren 14 November 1916.

De geboorte verliep normaal. Ook het afvallen van de navelstreng veroorzaakte geen bloeding. Wanneer er voor het eerst subcutane bloedingen optraden, weet de moeder niet precies te zeggen. Het tandkrijgen veroorzaakte geen bloedingen, wel ging het wisselen met langdurige bloedingen gepaard. In de jeugd bloedde hij uit snijwondjes en dan soms dagen achtereen. Nu op ouderen leeftijd veel minder lang. In den schoolleeftijd had hij veelvuldig bloedingen in de gewrichten, voornamelijk in de enkels en weinig in de kniegewrichten. De eerste nierbloeding had hij na een val van een schommel, toen hij 9 jaar oud was. Hiervoor is hij opgenomen geweest in de Chir. Kliniek te Utrecht. In het ziekteverslag staan geen bijzonderheden.

Op 12-jarigen leeftijd is patient daar weer opgenomen wegens een bloeding uit een kies, die hij er zelf had uitgetrokken. Hieruit bloedde hij 4 dagen lang. Op 14-jarigen leeftijd is hij nogmaals opgenomen voor een stijve knie, die hij 3 maanden tevoren gekregen had na een val er op. De knie is sindsdien minder bewegelijk gebleven. Alle andere gewrichten, waarin hij bloedingen gehad heeft, zijn functioneel weer geheel normaal geworden. De laatste jaren gaat het hem aanzienlijk beter; de nierbloedingen, die hij verscheidene malen 's jaars had, zijn weggebleven, sinds hij het fietsen gestaakt heeft. Voor kleine traumata behoeft hij het werk niet meer te onderbreken, alhoewel hij, toen ik hem onderzocht, weer te bed lag wegens een groot haematoom in de linker dij, dat hij gekregen had na het stooten tegen een tafel en waarbij hij eerst enkele dagen geprobeerd had om toch door te werken.

Stollingstijd (FONIO) 75 min.

Bloedingstijd 2 min.

Thrombocyten (FONIO) 300.000.

De moeder van deze kinderen had sterke menstrueele bloedingen. Na tandextracties bloedt zij echter niet lang, evenmin na bevallingen.

Het was probandus niet bekend, dat hij kleurenblind was. De Ishiharafiguren leest hij, zooals de overwegend groenblinden ze ge-

woonlijk lezen. Bij anomaloscopisch onderzoek blijkt hij extreem-deuteranomaal te zijn. Quotient is 4,0.

De broer van patient, die niet haemophil is, leest de Ishihara-figures normaal.

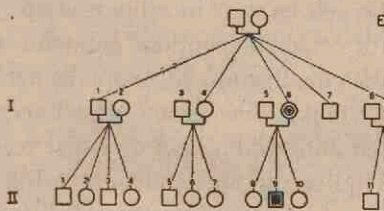
Indien inderdaad geen van beide defecten verder in de familie voorkomt, is er waarschijnlijk vroeg bij de moeder door onbekende oorzaak een mutatie voor beide defecten opgetreden, omdat de eerste zoons allen behept waren, of bij de grootmoeder in de eene rijpe eicel, waaruit de moeder ontstond.

Opvallend in deze familie is ook het groote aantal bloeders onder de kinderen.

### Familie E.

Probandus II<sub>9</sub> geboren 18 Juli '25.

Deze jongen heeft bij de geboorte geen navelstrengbloeding gehad. Wel kreeg hij op den leeftijd van 6 maanden een groot haematoom op zijn glutaci, terwijl hij overal bloeduitstortingen had. De inenting, die op den leeftijd van ongeveer 10 maanden is geschied, heeft geen verwickelingen gegeven. Toen hij ging lopen, kreeg hij bloedingen in



de knieën of in de enkels; in de ellebogen niet vaak. Met het tandenwisselen heeft hij dikwijls zeer lang gebloed en na een klein ongelukje heeft hij in dien tijd eens 5 dagen lang gebloed. Op zijn 8e jaar bloedde hij na het trekken van een tand 7 dagen lang, terwijl hij op zijn 9e jaar eenmaal bloed geurincerd heeft. Voor een maagbloeding op zijn 12e jaar is een bloedtransfusie noodig geweest. De jongen werd 6 maal in een ziekenhuis opgenomen. Poliklinisch is bij hem zeer vaak bloedonderzoek gedaan. De bloedingstijd, die in 1931 7 maal is opgenomen, was steeds normaal. De stollingstijd was bijzonder lang, ongeveer een halve dag. Op het eind van 1931, toen hij zeer weinig bloedingen had, was de stollingstijd ongeveer een uur. In 1934 vermeldt het poliklinisch bloedonderzoek:

bloedingstijd normaal, stollingstijd 38 min., retractie van de bloedkoek normaal, thrombocyten 85.000.

Een tweede bloedonderzoek dat jaar: stollingstijd 11 min.



- 7-1-'35: stollingstijd 13 min., bloedingstijd normaal, retractie v. d. bloedkoek normaal, thrombocyten 130.000.
- 19-2-'35: stollingstijd 14 min., bloedingstijd normaal, thrombocyten 284.000.
- 1-7-'35: stollingstijd 25 min., thrombocyten 502.000.
- 4-7-'35: stollingstijd 13 min., bloedingstijd 1 uur, thrombocyten 512.000.
- 8-7-'35: stollingstijd 14 min., bloedingstijd 25 min., thrombocyten 700.000.

In een andere kliniek 21-3-'36: stollingstijd 8 min., bloedingstijd 1 uur, thrombocyten 740.000.

De jongen kan momenteel de school bezoeken, als hij gebruik maakt van een fiets. In Juli 1941 heeft hij weer eenige weken te bed gelegen wegens een groot haematoom op de linkerzij. Loopen kan hij moeilijk; het geeft hem gauw gewrichtsbloedingen. De stollingstijd, nagegaan op 7 September 1941 (volgens FONIO), was 90 min.

De vele en vaak moeilijk te stelpen bloedingen, die na geringe traumata of soms spontaan ontstaan, en ook de gewrichtsbloedingen, maken de diagnose haemophilie het meest waarschijnlijk.

Er blijken hier groote wisselingen te zijn in de bloedafwijkingen. De stollingstijd, die in de jeugd zeer verlengd was, blijkt op lateren leeftijd te zijn afgenomen, terwijl het met den bloedingstijd juist andersom was. Niettegenstaande dit zijn de klinische symptomen vrijwel dezelfde gebleven.

De kleurenblindheid, door mij anomaloscopisch nagegaan, bleek deuteranomalie te zijn. Aangezien de gebruikte anomaloscoop anders geijkt was, zal ik dit niet in een quotiënt uitdrukken. In de familie was geen haemophilie bekend. Verdere familieleden heb ik niet op kleurenblindheid kunnen nagaan. Het zou dus mogelijk zijn, dat beide afwijkingen in het eene chromosoom gelijktijdig bij moeder of grootmoeder ontstaan zijn.

#### *Familie F.*

III<sub>2</sub> geboren 14-III-'31.

Bij dezen jongen heeft de moeder van de jeugd af aan altijd blauwe plekken waargenomen. Bij de beide andere broers kwamen deze niet voor. Drie maanden oud zijnde, kreeg hij een zeer sterk gezwollen duim na een onbeduidend trauma. Toen hij 14 maanden oud was,

kreeg hij, na op zijn tong gebeten te hebben, een tongbloeding, die 4 dagen aanhield. Hiervoor moest hij in het ziekenhuis worden opgenomen. Op zijn tweede jaar was weer opname in het ziekenhuis noodig wegens een lang-aanhoudende gehemeltebloeding.

Bij het tandenkrijgen en wisselen traden ook geregeld bloedingen op. De eerste gewrichtsbloeding kreeg hij, toen hij elf maanden oud was en wel in het schoudergewricht. Tijdens de kruiperperiode had hij herhaaldelijk schouder- en elleboogbloedingen; toen hij daarna ging lopen, traden overwegend knie- en enkelbloedingen op.

Zijn linkerknie is ankylotisch vanaf zijn derde jaar en staat nog steeds in abnormalen stand. De eerste nierbloeding kreeg hij op zijn vierde jaar; deze herhaalde zich; toen hij negen jaar was.

Toen ik hem onderzocht, lag hij reeds vier weken te bed wegens een enkelbloeding. Tijdens zijn bedrust ontstond weer een nierbloeding, die 14 dagen aanhield.

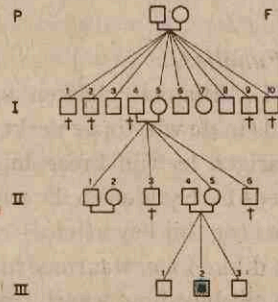
De stollingstijd van het bloed (volgens FONIO) is 3 uur; het aantal thrombocyten, eveneens volgens FONIO, bedraagt 225.000, de bloedingstijd is  $2\frac{1}{2}$  minuut.

Op grond van den verlengden stollingstijd, de sterke neiging tot langdurige bloedingen, die na gering trauma optreden, en ook de gewrichtsbloedingen, is de diagnose haemophilie vrij zeker.

De kleurenblindheid van dezen jongen bleek anomaloscopisch deuteranomalie te zijn.

Informaties over eventueel meerdere gevallen van bloeders in de familie zijn door mij ingewonnen bij de 80-jarige grootmoeder en de oudooms van patiënt. Hun is echter geen enkel geval van een bloeder bekend. Hun overleden vier broers waren geen bloeders, de broers van de moeder evenmin. De beide broers van dezen patiënt vertoonden geen abnormale bloedingen. De Ishiharafiguren lezen zij zooals personen met normalen kleurzin. Ook de oudooms van moeder's zijde zijn niet kleurenblind.

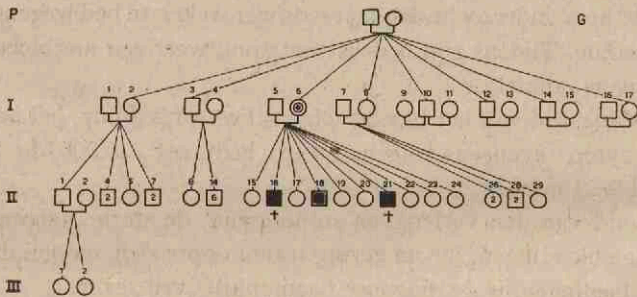
I<sub>3</sub>, 6 en 8 hebben een normalen kleurzin evenals de broer van de moeder II<sub>1</sub>; en de echtgenoot II<sub>4</sub>.



Voor het ontstaan van deze beide defecten is de meest waarschijnlijke veronderstelling, dat er een mutatie in een X-chromosoom van de moeder is opgetreden voor beide defecten gelijktijdig. De beide broers hebben van hun moeder het andere X-chromosoom gekregen, waarin geen mutatie heeft plaats gehad.

*Familie G.*

II<sub>16</sub>. Blauwe plekken werden bij dezen jongen door de moeder reeds in de wieg opgemerkt, toen hij zich wat meer ging bewegen. Op 2-jarigen leeftijd kreeg hij voor het eerst neusbloedingen, die zich steeds herhaalden en die zonder oorzaak ontstonden. Hij bloedde dan soms, tot hij bewusteloos raakte. Dikwijls had hij ook in zijn jeugd een dikke knie, waarmee hij lang thuis zat. Op zijn 14e jaar kreeg hij een nierbloeding, waarbij zijn urine er dagenlang als bloed uitzag. Op 16-jarigen leeftijd moest hij voor een „blindedarmonsteking” geopereerd worden en is toen onmiddellijk doodgebloed.



II<sub>21</sub>. Deze had bij zijn geboorte een blauwe plek op het armpje. Toen hij 10 maanden oud was, kreeg hij zijn eerste bloeding. Ook had hij herhaaldelijk neusbloedingen. Eens kreeg hij een wondje aan het tandvleesch, dat bijna niet te helen was. Twee en een half jaar oud zijnde, kreeg hij een „soort slijmhoest” en is door bloedverlies uit zijn neusje zóó verzwakt, dat hij na drie weken is gestorven.

II<sub>18</sub>. Ook bij dezen patiënt werden door de moeder reeds in de wieg blauwe plekken en builen ontdekt. Op zijn 4e jaar kreeg hij een wondje aan de tong, doordat hij van een stoel viel, met de tong tus-schen de tanden. Dagenlang heeft dit wondje gebleed. Bij het tanden-wisselen ontstonden telkens bloedingen, zoo hevig zelfs, dat voortdu-

rend bloedtransfusie noodig was om een stelping tot stand te brengen. 7 of 8 maal heeft hij hiervoor in het ziekenhuis gelegen.

Op zijn 9e jaar kreeg hij een maag- of darmbloeding, waarvoor hij wederom werd opgenomen en waarbij ook bloedtransfusie werd toegepast. Op zijn 12e jaar kreeg hij na een val een neusbloeding, waarvoor weer bloedtransfusie noodig was. Het gebeurde herhaaldelijk, dat hij enkele dagen, soms weken moest thuis blijven, omdat hij pijn aan knie of voet had, waar dan later blauwe plekken kwamen. Op zijn 14e jaar weer een darmbloeding, op zijn 16e een bloeding hoog in het linkerdijsbeen. Het bloed hoopte zich op in de buikholtte. Opname en herhaalde malen bloedtransfusie waren noodzakelijk.

Enmaal is bij dezen jongen poliklinisch bloedonderzoek gedaan (Aug. '41) waarbij geen enkele afwijking werd gevonden.

Bij alle 3 beschreven patiënten komen dus voor: herhaalde moeilijk te stelpen bloedingen, veel haematomen, soms spontaan ontstane. Bij de beide oudste jongens herhaalde gewrichtsbloedingen.

Alleen de jongens vertoonen deze bloedingsneiging. De ziekte, waaraan deze jongens leden en één ervan nog lijdt, is hoogstwaarschijnlijk haemophilie.

De kleurenblindheid van den laatst beschreven patiënt (anomaloscopisch door Dr. H. F. DUBOIS nagegaan), bleek deuteranopie te zijn.

Het meest waarschijnlijk is, dat de andere broers ook beide erfelijke afwijkingen bezeten hebben, hoewel het nooit is nagegaan. De beide defecten zijn mogelijk gelijktijdig ontstaan. In de familie is niets van deze afwijkingen bekend; bij de kinderen van deze moeder is de haemophilie voor het eerst voorgekomen.

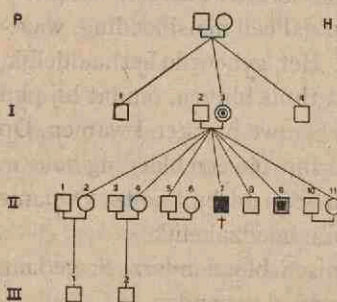
#### *Familie H.*

Probandus II<sub>9</sub> is geboren 2-11-'13.

De moeder van dezen patiënt had twee broers, die gezond waren; zusters had zij niet. Ook had de moeder geen neven, die bloeders waren. Voor zoover de moeder wist, kwam de ziekte niet voor in de familie. Ook de grootmoeder wist niets van een geval van haemophilie mee te delen. De broer van dezen bloeder is overleden aan een verbloeding na de besnijdenis.

Hijzelf heeft ook een zeer ernstige bloeding na de besnijdenis gehad en is er met moeite bovenop gekomen.

Blauwe plekken en builen had hij van jongsaf aan, terwijl hij altijd heel lang nabloedde na een verwonding. Reeds zeer vroeg had hij gewrichtsbloedingen, die zich sindsdien veelvuldig herhaald hebben en



die nu zelfs de meest op den voorgrond tredende verschijnselen van zijn ziekte zijn. De gewrichten, die bloedingen vertoonden, waren de pols-, schouder-, knie- en voetgewrichten. Van de gewrichten is het linkerkniegewricht nooit functioneel in orde gekomen.

Het schoolgaan is ongeregeld geweest. Vaak moest hij wegens zijn kwaal verzuimen. Voor zichzelf heeft hij het gevoel, dat de bloedingen kunnen ontstaan zonder dat er eenig trauma aan is voorafgegaan. Noch de zusters van dezen patiënt, noch de moeder, vertoonen verhoogde neiging tot bloeding. Op grond van de ziekte is aan de kinderen van de zusters dispensatie verleend inzake de besnijdenis.

Het poliklinische in 1939 eenmaal gedane bloedonderzoek gaf geen duidelijke afwijkingen.

Hier is dus aanwezig de neiging tot veelvuldige, moeilijk te stelpen bloedingen (die spontaan kunnen ontstaan), daarbij gewrichtsbloedingen met blijvende gewrichtsafwijkingen, terwijl een broertje aan de bloeding is overleden. Dit maakt de diagnose haemophilie zeer waarschijnlijk. In de familie is haemophilie niet bekend.

De kleurenblindheid, die met de Ishiharaproeven groenblindheid uitwees, is niet anomaloscopisch nagegaan kunnen worden, aangezien deze patient er niet toe te brengen was zich daarop te laten onderzoeken.

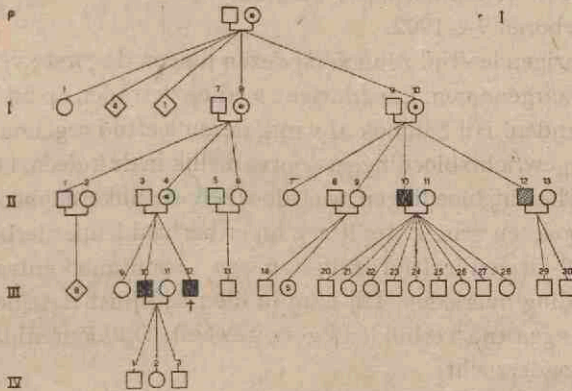
Uit de gegevens van deze familie zou te veronderstellen zijn, dat de moeder conductor is geweest voor de beide aandoeningen, die gezeteld zijn geweest in één van haar X-chromosomen.

#### *Familie I.*

Van deze familie zijn II<sub>10</sub>, III<sub>10</sub> en III<sub>12</sub> bloeders.

II<sub>10</sub> geboren 1880, heeft van zijn jeugd af aan blauwe plekken en builen gehad, en ook bloedde hij altijd zeer lang (dagen achtereën), uit wonden. Zeer typisch geeft hij aan, dat de bloedingen ten slotte

genazen, alsof er een framboos op de wondjes kwam. Gewrichtsbloedingen had hij van jongsaf aan om de twee à drie weken, voornamelijk aan knieën en ellebogen. Nooit had hij neusbloedingen en maar zelden tandvleeschbloedingen. Haematurie heeft hij enkele malen gehad. Vier- à vijfmaal een maagbloeding. Een jaar vóór ik hem onderzocht, heeft hij nog een longbloeding gehad, een halfjaar daarvoor kreeg hij een collumfractuur. Operatief ingrijpen werd hem geadviseerd, doch dit heeft hij steeds geweigerd. Hoewel in abnormalen stand, is de heup toch genezen en weet hij zich nog voort te bewegen.



Serumtherapie noch sangostop hebben iets gebaat. Na zijn 30ste jaar zijn de verschijnselen wat verminderd, terwijl hij denkt, dat de laatste jaren zijn kwaal weer verergert.

Patient is niet kleurenblind.

III<sub>10</sub>. is geboren 19 Juni 1899.

Oorspronkelijk zag men bij dezen patiënt de ziekte op 4-jarigen leeftijd voor rheuma aan. Van zijn 6e tot 12e jaar had hij vrijwel om de andere week een bloeding in de rechterknie. Dit kniegewricht was zoodanig krom gaan staan, dat het op 14-jarigen leeftijd moest worden rechtgezet, opdat het nog eenigszins te gebruiken zou zijn. Deze knie is langen tijd geheel stijf geweest, later weer eenigszins beweegbaar. In het tijdperk van algeheele stijfheid heeft hij geen „spontane” bloedingen gehad in dat gewricht.

Op 7-jarigen leeftijd heeft hij tengevolge van het stukbijten van een drinkglas 3 weken uit de tong gebloed. Na zijn 14e jaar volgt een periode, waarin hij behalve dagelijksche neusbloedingen en in-

wendige bloedingen na een trauma weinig verschijnselen had. Na zijn 20ste jaar begon hij weer meer gewrichtsbloedingen te krijgen, vnl. in de linkerknie. Patiënt heeft een haematurie gehad, die 3 weken duurde en ook een, die 3 maanden aanhield. Eveneens heeft hij een bloeding gehad in de rechtermiddenhand, met het gevolg, dat deze hand gevoelloos en voor geruimten tijd lam werd. Door een bloeding in de keel is patiënt eens bijna gestikt.

Nateïne in groote hoeveelheid gebruikt, heeft geen verbetering gegeven; evenmin ascorbinezuurtabletten.

Patiënt heeft een normalen kleurzin.

III<sub>12</sub> geboren 9-6-1902.

Op 5-jarigen leeftijd zouden bij dezen jongen de eerste verschijnselen zijn waargenomen. Langdurige bloedingen traden op bij het wisselen der tanden. Hij had ook al vanaf dezen leeftijd regelmatig terugkeerende gewrichtsbloedingen, voornamelijk in de knieën. Ook aan de ellebogen had hij bloedingen, waardoor zelfs de linkerelleboog niet geheel te strekken was. Later kreeg hij er herhaaldelijk nierbloedingen bij. Op 28-jarigen leeftijd is hij aan een „spontane” intra-abdominale bloeding overleden. Hij nam in dien tijd juist nateïnetabletten en was langen tijd verblijdend goed geweest. Op kleurenblindheid is hij nooit onderzocht.

In dezen stam is een broer van den bloeder II<sub>10</sub> nl. II<sub>12</sub>, vrij van haemophilie; deze is echter partiëel kleurenblind.

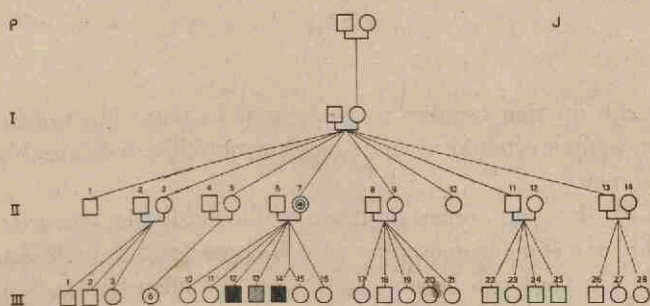
Anomaloscopisch onderzoek wijst uit, dat hij deuteranomaal is. Quotiënt is 3,0.

Waarschijnlijk zal dus de moeder van II<sub>10</sub> in elk van haar beide X-chromosomen een erfelijke afwijking geherbergd hebben. In het eene het defect voor haemophilie en in het andere dat voor deuteranomalie.

#### *Familie J.*

III<sub>12</sub>. Deze patiënt is 19 jaar oud. Pas op lateren leeftijd heeft de bloedingsneiging zich bij hem geopenbaard. Wel bloedde hij altijd vrij lang, maar toch nooit zoo, dat het ongerustheid baarde. Bij een operatie tegen het scheelzien op zijn 11e jaar heeft hij niet abnormaal gebloed. Op zijn 13e jaar kreeg hij een maagbloeding, zonder ooit maagklachten te hebben gehad. Dit herhaalde zich op zijn 14e en 15e jaar, en wel steeds heviger. Hij is daarvoor geopereerd, waarbij in het

eerst alles normaal verliep. Een halve dag na de operatie begon hij echter uit de wond te bloeden, zonder dat dit op de gewone wijze te stelpen was. Ten slotte deed een bloedtransfusie de bloeding ophouden. Een maand voor ik hem onderzocht heeft patiënt een kies laten trekken. Dit gaf een nabloeding, die minstens 7 dagen duurde, ondanks het feit, dat hem een injectie te voren was toegediend met het haemostypticum van HECHT. Nadat hem nog een injectie werd gegeven, kwam de bloeding vrijwel vanaf dat oogenblik tot staan. Gewrichtsbloedingen heeft hij niet. Wel gaf een verstuiking van een enkel hem een bijzonder groot haematoom.



III<sub>14</sub>. Deze patiënt is geboren 1926. Hij heeft veel meer last van zijn ziekte dan zijn oudere broer, hoewel hij de aandoening niet in zeer hevigen graad heeft.

Hij had altijd meer blauwe plekken dan een andere jongen, maar pas op zijn 6e jaar kreeg hij een groote wond aan het hoofd, die 14 maanden lang open bleef en als eenig symptoom het voortdurend bloeden gaf. Nadien merkte de moeder wel op, dat hij bij verwondingen veel langer bloedde dan normaal, (o.a. stootte hij op zijn 8e jaar bij het bellen blazen zijn gehemelte met de pijpsteel; het ontstane wondje bleef 12 uur lang bloeden). Hij heeft na een kiesextractie in 1939 dagen gebloed en ten slotte kreeg hij een bloedtransfusie om de bloeding te doen stelpen. Evenals zijn broer heeft hij ook nooit gewrichtsbloedingen gehad, ook geen nierbloeding en niet gebloed bij de dentitie.

III<sub>13</sub>. De middelste broer heeft geen enkel verschijnsel van een verhoogde neiging tot bloedingen. Deze is echter kleurenblind en wel deuteranoop, terwijl de beide broers in dat opzicht normaal zijn.



De haematologische gegevens zijn:

	III <sub>12</sub>	III <sub>13</sub>	III <sub>14</sub>
bloedingstijd . . . . .	3 min.	3 min.	2 $\frac{3}{4}$ min.
stollingstijd (volgen FONIO) . . . . .	25 min.	11 min.	30 min.
Rumpel Leede . . . . .	negatief	negatief	negatief
thrombocyten (FONIO) . . . . .	200.000	190.000	260.000

De kleurenblindheid zal vermoedelijk aan het eene X-chromosoom van de moeder verbonden zijn geweest en het defect voor haemophilie aan het andere X-chromosoom. Van de verdere familieleden, die in Drenthe woonachtig zijn, heb ik geen enkel gegeven kunnen krijgen.

Er zijn nu tien families in Nederland beschreven, waarin de X-chromosomale erfelijke afwijkingen: haemophilie en kleurenblindheid voorkomen.

Bij zes daarvan komen de haemophilie en de kleurzinstoornis gekoppeld aan één chromosoom voor. Waarschijnlijk is in deze families slechts één type van broers opgetreden, die allen beide afwijkingen bezitten, terwijl daarnaast geheel normale broers zijn voorgekomen.

Bij vier van deze families zijn reeds jongens aan haemophilie overleden, zonder dat bij hen een kleurzinonderzoek was gedaan. Het staat dus niet vast, of bij hen de beide defecten gekoppeld waren opgetreden.

In één familie (die door VAN DIJK werd beschreven) is de vader kleurenblind. Tevens is één der dochters kleurenblind, doordat zij samengesteld heterozygote is voor roodgroenstoornissen. Het defect van haar moeder domineert over dat van haar vader; dit is volkomen in overeenstemming met de door JUST opgestelde reeks van multiple allelomorphen voor kleurenblindheid. Daar bij haar broers beide aandoeningen gekoppeld voorkomen, is in dit geval met vrij groote zekerheid te veronderstellen, dat zij zoowel voor kleurenblindheid als voor haemophilie geleidster is. Bij een eventueel eugenetisch advies dient men hiermee te rekenen, want al haar zoons zullen kleurenblind en de helft van haar zoons zullen tevens bloeder zijn.

In 6 families is de herkomst van de haemophilie niet met zekerheid

aan te geven; er is reden om te veronderstellen, dat beide aandoeningen door mutatie gelijktijdig zijn opgetreden.

In twee families komen twee typen van broers voor; òf ze zijn bloeder òf kleurenblind.

Bij twee families komen enkele bijzonderheden voor, die nog niet eerder werden waargenomen. In één van deze, nl. B, is de kleurenblindheid bij twee neven naar alle waarschijnlijkheid afkomstig van hun grootvader via hun moeder.

Eén van die neven is echter ook bloeder. Dit zou te verklaren zijn doordat:

1. het defect voor haemophilie is opgetreden in het moederlijke chromosoom, dat alreeds met kleurenblindheid belast was.
2. „crossing over” is opgetreden met het gen voor haemophilie, dat de moeder van haar grootmoeder zou hebben ontvangen.

Dit is niet waarschijnlijk, aangezien de bloedersziekte in die familie niet bekend is; ook haar tweede zoon en haar neefje van zuster's zijde zijn geen bloeders (helaas konden zij niet op kleurenblindheid worden onderzocht, omdat zij nog te jong waren).

De eerste veronderstelling, dat door onbekende oorzaak mutatie van de haemophilie in het reeds met kleurenblindheid belaste X-chromosoom is opgetreden, is wel de meest waarschijnlijke.

In de andere familie, nl. C, komt een kleurenblinde bloeder naast een niet-kleurenblinden bloeder voor. In de familie van de moeder is kleurenblindheid niet opgetreden. Een nog in leven zijnde haemophile neef is niet kleurenblind.

Mutatie van kleurenblindheid in het reeds met haemophilie belaste X-chromosoom is ook hier opgetreden, waarmee echter al evenmin de oorzaak is verklaard.

Het veelvuldig optreden van haemophilie zonder erfelijken samenhang in de familie zou HALDANE's veronderstelling, dat mutatie voor de bloedersziekte frequent is, bevestigen.

Indien de mutatie voor haemophilie en kleurenblindheid gelijktijdig voorkomt (zooals wij verondersteld hebben), dan zal naar alle waarschijnlijkheid ook een mutatie voor kleurenblindheid afzonderlijk voorkomen.

Alle tot nog toe beschreven families, die anomaloscopisch zijn onderzocht (waarvan 9 van mijn eigen families en 6 uit de literatuur), blijken te behooren tot de deutero-typen.

Geen enkele ervan behoort tot het prototype.

Zeven zijn deuteranomaal en 6 à 7 deuteranoop.

Als de vorm van kleurzinstoornis, die samen met de haemophilie voorkomt, steeds tot de deuterogroep gerekend moet worden, en dit ook in de toekomst zou blijken zoo te zijn, dan zou dit meer zekerheid geven aan de veronderstelling, dat de twee loci-theorie juist is.

De locus voor de deuterotypen zou dan dichter gelegen moeten zijn bij die voor haemophilie dan de locus voor de prototypen. Bij een mutatie-proces zal een gelijktijdige mutatie van een deuterovorm en haemophilie gemakkelijker ontstaan dan een gelijktijdige mutatie van een protovorm en haemophilie.

Als de mutatie tot haemophilie geheel onafhankelijk verloopt van die tot afwijkingen in de proto- en de deuteroreeks, zou men onder kleurenblinde bloeders de kleurzinstoornissen in dezelfde verhouding moeten aantreffen als die welke in het algemeen gevonden wordt. Het veelvuldig samengaan van deuteranomalie en haemophilie zou dan begrijpelijk zijn. Maar het zou bevreemden, dat de combinatie met protanopie niet minstens even vaak voorkomt als die met deuteranopie. Het lijkt derhalve waarschijnlijk, dat die met deuteranopie daarom nagenoeg even vaak als die met deuteranomalie tot stand komt, omdat het bloedstollings- en het deuterogen in elkanders nabijheid liggen.

Waar als bewezen mag aangenomen worden, dat een overkruising der chromosomen tusschen beide genen in kan plaats hebben, moet er een zekere afstand tusschen hen bestaan. Voor de bepaling van den afstand van het bloedstollingsgen tot een eventueel deuterogen en een eventueel afzonderlijk protogen, kunnen wij niet gebruik maken van een verschil in frequentie der overkruising. In de school van MORGAN heeft men kunnen aantoonen, dat het aantal overkruisingen grooter was, naarmate de afstand der genen toenam, wat voor de hand ligt. Nu wij de combinatie van haemophilie en een protoafwijking, die natuurlijk ook wel eens zal moeten voorkomen, hetzij door twee mutaties in eenzelfde chromosoom, hetzij na overkruising van homologe chromosomen, die ieder één der mutaties herbergden, nog niet eens kennen en wij pas de eerste aanwijzingen van overkruising tusschen het bloedstollings- en het deuterogen vonden, laat de methode der overkruisingsfrequentie voor de plaatsbepaling der genen geheel in den steek.

Wat ons verleidt een nabuurschap van het deuter- en het bloedstollingsgen te veronderstellen, is uitsluitend het feit, dat het lijkt alsof zij gaarne tegelijk door mutatie tot stand komen. Deze gedachte voert ons dan verder — in overeenstemming met de nieuwste gegevens der chromosomenleer — tot de weliswaar nog aarzelend gestelde, maar toch niet gewaagde werkhypothese, dat het overkruisingsmechanisme een voorkeur zou kunnen hebben voor deze plaats en dat de breuk van het chromosoom af en toe gepaard zou kunnen gaan met onregelmatigheden, zooals wij die door het werk van STURTEVANT, BRIDGES, BRINK, SOKOLOW, DOBZHANSKY e.a. hebben leeren kennen. De cytologisch-genetische studiën brachten daarbij aan het licht scheeve overkruising met genverdubbeling in één, genverlies in het andere chromosoom, kleine inversies en translocaties, misschien ook beschadiging van genen of factormutaties in de buurt van de breuk en in ieder geval gepaard gaande met gewijzigde rangschikking der genen, die zich in een phaenotypische verandering kan uiten, wat bekend staat onder den naam van „positie-effect” der genen (STURTEVANT).

Volgens den bekenden cytogeneticus H. J. MULLER zou een dubbele mutatie als hierboven verondersteld, de uitdrukking kunnen zijn van een dergelijk positie-effect aan beide uiteinden van de breuk of op korten afstand daarvan. Zoolang het materiaal nog zoo schaarsch is en dit cytologisch gebied nog nauwelijks ontgonnen, willen wij er ons niet aan wagen hier teveel in details te treden, maar des te meer den wensch uitspreken, dat deze vraagstukken in de toekomst met behulp van meer en betere gegevens zullen kunnen worden opgelost.

\* \* \*

## HOOFDSTUK V. CONCLUSIE

Overzien wij den huidigen stand van het haemophilie- en kleurenblindheidsvraagstuk, dan zijn de volgende opmerkingen te maken:

Het aantal families met haemophilie is veel grooter dan in het algemeen vermoed wordt; in Nederland zal dit zeker eenige honderden bedragen.

De diagnose wordt nog steeds op dezelfde wijze als een eeuw geleden gesteld. De verlengde stollingstijd geeft zeer zeker een grooten steun ter bevestiging van de diagnose. Het haemolytisch onderzoek is echter nog lang niet volledig.

Allereerst is het nog onbekend, waarop de afwijking in de stolling berust. Voorts zijn de schommelingen in den stollingstijd en het aantal thrombocyten bij éézelfden lijder nog onvoldoende nagegaan. Het is dan van belang te onderzoeken, of ook bij normale personen de stollingstijden wisselen. Hiervoor is noodzakelijk, dat men een vaste methode ter bepaling van den stollingstijd aanneemt, waardoor de gegevens onderling vergelijkbaar worden.

In het algemeen wordt de stollingstijd nagegaan in een tijd, dat een lijder in de kliniek wordt opgenomen wegens de een of andere levensgevaarlijke bloeding; het is echter even noodzakelijk den stollingstijd te bepalen, wanneer hij geen bloedingen heeft.

Een regelmatige poliklinische observatie gedurende het geheele leven van den patient is beslist noodig, om met zekerheid te kunnen vaststellen, of de neiging tot bloedingen, die in bepaalde tijden van het jaar, evenals in een bepaalden tijd van het leven van den lijder zooveel sterker is, soms ook samengaat met een langeren stollingstijd.

Ook de diagnostiek van de kleurzinstoornissen vertoont verschillende leemten.

Van de voorwaardelijk normale trichromaten is nog niet voldoende nagegaan, hoe hoog daarvan het percentage is; evenmin of deze afwijking ook erfelijk bepaald is.

Er is geen enkel uitgebreid onderzoek ingesteld naar het voorkomen van z.g. blauwblinden, ja zelfs is er geen methode om deze groep op eenvoudige wijze te diagnostiseren.

Voorts is voor het anomaloscopisch onderzoek van de roodgroenkleurzinstoornissen nog geen methode vastgelegd en erkend, waardoor de kleurzinafwijking in getallen is uit te drukken en waardoor

tevens met zekerheid alle vormen van kleurenblindheid zijn te differentiëren. TRENDELENBURG heeft de eerste stappen in deze richting ondernomen.

Genetisch zijn er eveneens vele vragen niet of onvoldoende beantwoord.

Ten eerste moet er stelselmatig worden nagegaan, of er naast „sporadische gevallen van haemophilie” ook „sporadische kleurenblinden” voorkomen en in hoeverre voor het ontstaan hiervan een verklaring is te geven.

Eveneens is het noodig te weten, of er gevallen van kleurenblindheid aan één oog voorkomen.

Eugenetisch zou het vooral van belang zijn, wanneer wij de geleidsters van de bloedersziekte konden herkennen, aangezien hierover nog te weinig bekend is.

Van de geleidsters der bloedersziekte wordt aangenomen, dat sommigen een verhoogde neiging tot bloeding vertoonen, zonder dat de stollingstijd verlengd is, terwijl bij anderen een verlengde stollingstijd aanwezig is, zonder dat zij een verhoogde bloedingsneiging bezitten.

De vraag komt allereerst op: is er voldoende bekend aangaande de wisselingen in den stollingstijd van normale vrouwen? Vervolgens: zijn er geen andere oorzaken voor die verhoogde neiging tot bloedingen dan alleen het geleidster-zijn? Het is zeer opmerkelijk, dat conductoren (b.v. bij menstruatie en partus) niet aan hun bloedingen overlijden.

Om tot eugenetische adviezen op grond van het onderzoek der geleidsters over te gaan, is men op het oogenblik nog niet gerechtigd.

De geleidsters voor de kleurzinstoornissen vertoonen met de gebruikelijke onderzoekstabellen geen afwijkingen, die voor haar specifiek zijn. Of zij anomaloscopisch afwijkingen hebben, is nog niet voldoende nagegaan. Zij zullen daartoe vergeleken moeten worden met haar vrouwelijke familieleden, die geen geleidsters zijn.

Ten slotte is de belangrijkste vraag: „hoe ontstaan de beide stoornissen?” nog allermint opgelost. Met het aannemen van mutatie is het verschijnsel wèl met een in biologisch opzicht inhoudsrijk begrip gedefinieerd, maar de diepere grond voor deze gebeurtenis ligt voorloopig nog in het duister.

#### SUMMARY

Since the occurrence of the two „sex-linked” hereditary anomalies haemophilia and colour-blindness in one and the same family has led to very important suppositions we have attempted in this work to collect and study a large number of those families in which both affections occur.

We have succeeded in adding ten new cases to the eight already described in the literature. In order to find these we have examined systematically 50 families of bleeders with ISHIHARA's pseudo-isochromatic colour-tests. Those who by this method showed a disturbance of the colour-vision we have tested with the anomaloscope.

The results of our own investigation are preceded by:

the history of haemophilia,

a description of the disease picture with its hereditary peculiarities,

the history of colour-blindness,

a division of the disturbances in the colour-vision with a rendering of the characteristics of the various forms and their mode of transmission, while finally all the reported cases of the concurrence of the above-mentioned deviations have been discussed.

In the history of haemophilia the classic description especially has been brought out, which OTTO published in Philadelphia in 1803: „An Account of a Hemorrhagic Disposition Existing in Certain Families.”

Subsequently attention is called to the important article by NASSE (published in 1820) entitled: „Von einer erblichen Neigung zu tödtlichen Blutungen”.

The disease whose inheritance is so typically recessive through the X-chromosome has as its principal characteristic the hemorrhages, severe and difficult to check, which may arise after a slight injury, but also spontaneously on the different limbs and usually into the joints also. Almost the only characteristic anomaly in the blood is the delayed coagulation.

Although haemophilia as a disease stands very much alone it may be confused with a few other known hemorrhagic diatheses.

Haemophilia in women has never been observed. This was already established by OTTO and by NASSE and their opinion has not been revised since. It may depend on the fact that women never received the tendency homozygotically. But this is very improbable. Consequently K. H. BAUER supposes that the gene for haemophilia carries a recessive lethal character so that the survival of a female homozygote is impossible. However since a bleeder-conductor-marriage has never been ascertained the proof is missing. There have indeed been observed symptoms of a slight degree in certain heterozygous female conductors. These might depend on the insufficient dominance of the normal factor. Although in some conductors of haemophilia a somewhat stronger tendency to hemorrhage and a delayed coagulation are observed it cannot be established with certainty which woman is a conductor and which not.

Besides the hereditary form of haemophilia there is also a sporadic form clinically indistinguishable.

The greater fertility which has been observed among bleeders of the white race probably does not depend on a hereditary factor. There is the impression that more haemophilic sons than normal ones are born pro family; this would be in agreement with WAARDENBURG's experience of colour-blindness and numerous other X-chromosomal deviations and can only be ascertained on the basis of extensive statistical material.

How haemophilia arises is not known; to explain it by a mutation is to accept a very well-known biological fact with various implications. What causes this fact in man and how it comes about is still uncertain.

The therapy of haemophilia has so far failed. Bloodtransfusion is still the most effective. In the Netherlands of recent years a haemo-



stypticum prepared from herbs has been applied on a rather large scale by HECHT with some success.

In the history of colour-blindness the English publications by HUDDART and SCOTT are mentioned; the latter has already described a pedigree with a colour-blind woman which fits into the present known outline. Chief emphasis is placed on the treatise by DALTON (1794) as the most classic description. The first monograph on colour-blindness, namely WILSON's in 1855, also comes from the English side.

On the continent of Europe it is SEEBECK and HOLMGREN among others who have greatly promoted the classification of the colour-blind. The clinical contrasts between the groups agree with the genetic findings. The extreme-deuteranomalous form, a group genetically not yet fully explained.

The extreme-anomalous are those whose sense-organ tires quickly by which they begin to resemble dichromats. They make the comparisons Li red = Na yellow or Tl green = Na yellow, yes even Li = Tl.

The tritotypes, in whom it is supposed that the third fundamental colour is lacking (tritanopia) or is insufficient (tritanomalialia) are more difficult to diagnose; they probably occur more rarely.

All forms are X-chromosomal recessive, while one particular form is constant in one family. Colour-blind women have been known since LORT in 1778 described his cases. These women are homozygous for the disturbance of the colour-vision or compound heterozygous according to whether both their X-chromosomes carry the same or a different type. In the compound heterozygotes it has appeared that just as the normal gene dominates over the one carrying colour-vision disturbances, the anomalous gene dominates over the anopic gene. Thus it is here a matter of multiple allelomorphia. It is probable that we have here two loci for both types in the chromosome. The compound heterozygotes for a type in the proto and in the deuterio series appear to be phenotypically normal. Their sons are all colour-blind, one half with the proto, the other half with the deuterio form. Both genes are either recessive for the opposite normal genes or they neutralize each others action, in case one should care to accept the one-locus theory. The number of colour-blind women will for this reason be smaller than might be expected.

The frequency of colour-blindness appears from an appended table and is about 8%.

Colour-blindness is known well-nigh all over the world.

The most used method of examination at present is the one with the pseudo-isochromatic tests of STILLING, NAGEL, RABKIN and ISHIHARA. ISHIHARA's are the easiest to use and the most reliable. Sharper differentiation of the different groups must however be made with the aid of the anomaloscope. All these methods remain subjective, while the values are very much dependent on the instrument used. The following investigators have reported cases in which both hereditary affections occur: MADLENER, GREEN, BELL and HALDANE (family A and B), BIRCH, RIDDELL (family A and B) and RATH.

In the family of MADLENER and BELL & HALDANE (A and B) both defects occur coupled; in the one of GREEN and BIRCH two types of brothers occur, haemophilic or colour-blind. Also in RIDDELL's family (B) there are two types present. In RIDDELL's family (A) one colour-blind son occurs along with one who is a colour-blind bleeder.

The family of RATH is particularly important because there four types appear, namely one colour-blind bleeder, one not colour-blind bleeder, one colour-blind and one normal son.

Regarding the origin of these deviations in the families described it is supposed that either mutation or crossing over must have taken place. RATH considers crossing over the best explanation in the family he described.

Our own investigation extended over fifty families of bleeders in which 75 still living haemophilic patients and their non-haemophilic male relatives could be examined for colour-blindness.

In this investigation ten families were found in which haemophilia and colour-blindness occur. The examination for colour-blindness was made by the ISHIHARA test and the colour-blind cases found in this way were more closely differentiated with NAGEL's anomaloscope according to KÖLLNER's diagram.

In Case A IV<sub>11 en 15</sub> are colour-blind bleeders; they are both extreme-deuteranomalous. IV<sub>14</sub> is an entirely normal son, whereas IV<sub>12</sub> is a colour-blind woman and actually extreme-deuteranomalous. The father of these children, III<sub>57</sub> is with his relatives III<sub>62, 85, 86</sub>,

89 and 95 also colour-blind, namely deuteranopic. The brothers IV<sub>11</sub> and 15 inherited both affections coupled from their mother. That the daughter manifests extreme-deuteranomalopia is because she is a compound for colour-blindness. She has in her one X-chromosome the gene for deuteranopia from her father and probably in the other the coupled genes for haemophilia and extreme-deuteranomalopia from her mother. Since the less serious disturbance dominates over the more serious she will manifest extreme-deuteranomalopia. In that case she will be a conductor for haemophilia, which may be useful in giving eugenic advice.

*Case B.*

A bleeder IV<sub>2</sub>, who is colour-blind, has the latter affection in common with his cousin IV<sub>10</sub> and his grandfather II<sub>9</sub>. They are all three extreme-deuteranomalous. The coupled occurrence of the gene for haemophilia and colour-blindness might have arisen from the fact the mother in her second X-chromosome might have harboured the gene for haemophilia, that by crossing over entered her other X-chromosome, or because haemophilia appeared by mutation in her X-chromosome which was already loaded with colour-blindness.

*Case C.*

In this family one haemophilic brother III<sub>9</sub> has normal colour-vision, the other is deuteranopic. One still living haemophilic relative II<sub>19</sub> is not at all colour-blind. How the colour-blindness in III<sub>10</sub> originated remains a puzzle even if we were to suppose it to be a case of mutation.

*Case D.*

Out of seven brothers, of whom three or perhaps five died of haemophilia without having been examined for colour-blindness, II<sub>9</sub> is a colour-blind bleeder, the other is entirely normal. The colour-blindness is extreme-deuteranomalopia. In all the rest of the family there is no haemophilia so that probably a mutation for both defects occurred early from some unknown cause in the X-chromosome of the mother.

*Case E.*

Haemophilia was not known in this family. Subject II<sub>9</sub> is a

deuteranomalous bleeder. I was not able to examine the other members of the family for colour-blindness, so that it is not known if colour-blindness had already occurred.

*Case F.*

Subject III<sub>2</sub> is a deuteranomalous bleeder. In this family haemophilia had never occurred. The members I<sub>3, 6 and 8</sub> and II<sub>1</sub> are not colour-blind nor are the two brothers III<sub>1 and 3</sub>. It is supposed that a mutation caused the two defects to appear simultaneously.

*Case G.*

Also in this family in which II<sub>18</sub> is a deuteranopic bleeder, haemophilia is not known in any other branch. Two brothers succumbed from the disease without having been examined for colour-blindness. It is possible that here also both defects arose simultaneously and that the two deceased brothers were also deuteranopic.

*Case H.*

Here a colour-blind bleeder appears alongside of two entirely normal brothers, while one baby brother bled to death when he was circumcised. Anomaloscopic examination could not be made.

*Case I.*

In this family II<sub>10</sub>, III<sub>10 and 12</sub> are bleeders with no disturbance of the colour-vision. The brother of one of them II<sub>12</sub> is deuteranomalous. Probably the mother of II<sub>12</sub> was compound heterozygous for haemophilia in one of her X-chromosomes and for deuteranomalia in the other.

*Case J.*

Out of three brothers two have haemophilia while one is deuteranopic. Probably here also the mother was a compound heterozygote for haemophilia and deuteranopia. The mother does not know of any further cases of haemophilia in her branch of the family.

In the ten families described above both defects probably occur coupled in one chromosome in A, D, E, F, G and H. Only two types of brothers are present.

In two of the families peculiarities occur which have never been observed before. In family B, where colour-blindness occurs in various members, haemophilia appears in one member, probably because from some unknown cause a mutation for haemophilia took place in the already loaded maternal X-chromosome.

In the other family, C, colour-blindness appeared in one male suffering from haemophilia while his haemophilic brother has normal colour-vision. Here also the most probable explanatory hypothesis is that a mutation took place in the already loaded X-chromosome of the mother.

The frequent appearance of haemophilia without any cases being known in the ascendance would confirm HALDANE's supposition that mutation for haemophilia often occurs.

From the repeated appearance of a simultaneous mutation for both defects it might be supposed that the genes for colour-blindness and haemophilia lie close together in the X-chromosome. From the fact that the disturbances of the colour-vision in all the families known at present belong to the deutergroup it is supposed that the locus for the deutergroup lies closer to the locus for haemophilia than the locus for the protogroup. If the supposition is correct that a mutation for haemophilia and colour-blindness at the same time occurs then in all probability a mutation for colour-blindness alone will also occur.

Finally on the basis of this investigation the following conclusions are drawn:

1. The number of families with haemophilia is much greater than is generally suspected.
2. The diagnosis is still made in the same way as a century ago; the delayed coagulation however is of great assistance in confirming it.
3. For measuring the duration of coagulation a standardised international method should be used to make comparison possible.
4. The usual methods of examining colour-vision are too subjective; even with an anomaloscope values are obtained which vary according to the instrument used.
5. There is still very little known about the conditionally normal trichromats; it is also not known if this deviation is X-chromosomal recessive.
6. There are still no reliable colour-tests for the examination of the so-called blue-blind.
7. The investigation of the female conductors of haemophilia and colour-blindness is not yet so advanced that these can be recognized with certainty.

8. It is very probable that mutation and crossing over occur in man although it is still unknown what causes may provoke them.
9. On the ground of the consistent concurrence of a green colour-vision disturbance with haemophilia and probably also simultaneous mutating into both conditions it is supposed that the locus for this group lies closer to that for haemophilia than does the locus for the protogroup.

## LITERATUUR

- ALBUKASIN KHALAF, Liber theoreticae nec non practicae Alsaharavii, Augsburg 1519.
- ANDEL, v., Morbus Werlhofii, ac. pr. A'dam 1938.
- BAUER, K. H., Zur Vererbungs- und Konstitutionspathologie der Hämophilie. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1922, Bd. 176, S. 109.
- BAUER, JUL., Praktische Folgerungen aus der Vererbungslehre, Med. Klin. 1925, Heft 1.
- BAUER, HERTHA und JOSEPH MELLER, Zur Frage der weiblichen Hämophilie, Z. f. Klin. Med. 1936, S. 444.
- BAUER und MELLER, Weibliche Hämophilie und Thrombopenie, Med. Klin. 1937, S. 268.
- BAUER und WEHEFRITZ, Gibt es eine Hämophilie beim Weibe? Arch. f. Gynäkolog. 1924, Bd. 121, S. 462 und 1929, Bd. 129, Heft 1.
- BAUM, Der Wert der Serumbehandlung bei Hämophilie auf Grund experimenteller und klinischer Untersuchungen. Grenzgeb. d. Med. und Chir. 1909, Bd. 20, S. 1.
- BAUM, Über die Erfolge der Serumtherapie bei der Hämophilie. Münch. Med. Woch. 1909, S. 834.
- BAUM, E., Die Hämophilie als Erbkrankheit, Diss. 1934 Berlin.
- BAUR, FISCHER, LENZ, Menschliche Erblichkeitslehre 1940. I. F. Lehmann, München.
- BELL and HALDANE, The Linkage between the Genes for Colour-Blindness and Haemophilia in Man. Proceedings of the Royal Soc. of London, Serie B. Biolog. Science, Vol. CXXIII, 1937.
- BERNUTH, v., Über das Verhalten von Kapillaren bei Blutungsübeln. Klin. Woch. 1925, S. 830.
- BERNUTH, v., Über Kapillarbeobachtungen bei Hämophilie usw. Arch. f. Klin. Med. 1926, Bd. 152.
- BETH TAMME, Specimen med. inaugurale exhib. historicum haemorrhagiae insolitae e dig. dextrae manus et simul. haeredit. Groningen 1829.
- BIENWALD, Ein Fall von Hämophilie. Deutsche med. Woch. 1897, S. 28.
- BIRKHOLZ, Ein Fall von sicherer intravenöser Wirkung des Klaudens bei schwerer hämophiler Blutung. Med. Klin. 1924, S. 1836.

- BLÜHDORN, Moderne Methoden der Blutstillung. Med. Klin. 1913, S. 423.
- BOGGS, Beeinflussung der Gerinnungszeit des Blutes. Arch. f. klin. Med. 1903, S. 539.
- BOGGS, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Arch. f. klin. Med. 1904, S. 432.
- BOGGS, Spontaneous Haemophilia Report of Six Cases in brothers. Amer. Journ. of Med. Sc. 1934, pag. 111.
- BOLDYREFF, Haemophilia. Tohoku Journ. of Exp. Med. Vol. 31, pag. 469, 1937.
- BRUGGER, Erbkrankheiten und ihre Bekämpfung, 1939. Zürich.
- BRUINSMA, G. W., Iets over bloedersziekte, ac. pr. 1866. Leeuwarden.
- BRUNNER, W., Über den Vererbungsmodus der versch. Typen der angeborenen Rotgrünblindheit. Graefes Arch. Ophth., Bd. 124, S. 1. 1930.
- CAMPHUIS, J., Diathesi Haemorrhagica, ac. pr. Groningen 1843.
- CROOKS, K. B. M., Notes on Colour-Blindness among Negroes. Am. J. of Phys. Antropol. Bd. 19, pag. 453, 1934.
- CREVELD, S. v., Bloedstollingsfactoren bij den pasgeborene. N. T. v. G. 1940, blz. 3446.
- CUNIER, FL., Observ. d'Achrom. héréditaire depuis 5 générations. Ann. d'Oc. et de Gyn. 1839, pag. 417 en 488.
- DALTON, J., Extraordinary Facts relating to the Vision of Colours. Mem. of the Lit. and Phil. Soc. of Manchester, Vol. 5, p. 28, 1798.
- DAVENPORT, C. B., Sex linkage in Man. Genetics 1930, p. 401.
- DIENST, Ursache für die Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei der Menstruation. Münch. med. Woch. 1912, Nr. 51.
- DÖDERLEIN, G., Über die Vererbung v. Farbensinnstörungen. Arch. f. Augenh. Bd. 90, S. 42, 1922.
- DONKERSLOOT, N. B., Erfelijke bloedingen. Bloedersziekte uit het oogpunt der gerechtelijke geneeskunde en geneeskundige politie. Ned. Lancet 1849.
- DIJK, H. C. J. M. v., Een familie met twee geslachtsgebonden erfelijke afwijkingen. N. T. v. G. 1939, blz. 4076.
- ENGELKING, E., Die Prüfung des Farbensinnes, XIIIe Cong. Int. 1929, Amsterdam-La Haye.
- EARLE PLINY, On the Inability to distinguish Colours. Am. J. of the med. Sc. 1845, p. 346.
- FEISSLY und FRIED, Die Blutplättchen des hämophilen Blutes. Klin. Woch. 1924, S. 831.
- FISCHER, M., Zur Kenntnis der Hämophilie. Inaug. Diss. München 1889.
- FISCHER, M., Zur Geschichte der Bluterkrankheit, 1932.
- FISCHER, M., Hämophilie und Blutsverwandschaft. Zeitschr. f. Konst. Lehre, Bd. 16, S. 502, 1932.
- FISCHER, M., Die Bluterkrankheit in Europ. Fürstenthäuser, 1936.
- FISCHER, M., Erbbiologie und Eugenik der Bluterkrankheit. Ärztl. Sachverst. Zeitung, 1936, S. 185.



- FISCHER, M., Der Begriff der erbl. Belastung am Beispiel der Bluterkrankheit. Öff. Gesundheitsdienst 1935, S. 504.
- FISCHER, M., Bluterkrankheit und Verwandtenehen. Öff. Gesundheitsdienst 1935, S. 265.
- FONIO, A., Über die Wirkungen der intravenösen und subkutanen Injektion von Koagulen Kocher-Fonio im Tierversuch usw. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1914, S. 642.
- FONIO, A., Zur Behandlung der hämorrh. Diathesen und der Hämophilie durch das Koagulen. Deutsch. med. Woch. 1916, Nr. 44; 1917, Nr. 16.
- FONIO, A., Einige kritische Bemerkungen zu den Klingerschen Studien über Hämophilie. Zeitschr. f. klin. Med. 1920, S. 77.
- FONIO, A., Weiterer Beitrag zur Methodik der Blutgerinnung. Schweiz. med. Woch. 1921, Nr. 7.
- FONIO, A., Neuere Untersuchungen über Blutgerinnung. Schweiz. med. Woch. 1923, S. 36.
- FONIO, A., Die Hämophilie. Ergebnisse der Inn. Med. und Kinderheilkunde Bd. 51, S. 443, 1936.
- FONIO, A., Der gegenwärtige Stand der Hämophiliefrage. Med. Welt. Jahrg. 12, S. 513 u. 586, 1938.
- FRANCESCHETTI, A., Die Vererbung von Augenleiden. Schieck und Brückner, Kurzes Handb. der Ophth. Bd. 1, S. 757, 1930.
- FRANCESCHETTI, A., Die Bedeutung der Einstellungsbreite am Anomaloscop f. d. Diagnose der einz. Typen der Farbensinnstörungen. Schw. med. W. Nr. 52, S. 1273, 1928.
- FRANK, E., Bemerkungen zu der Arb. R. Klingers u.s.w. Zeitschr. f. klin. Med. 1919, S. 24.
- FULD, Zur Behandlung der hämorrh. Diath. und der H. durch Koagulen. Deutsche med. Woch. 1916, Nr. 44.
- GEBELE, Die Gelatine als Hämostyptikum. Münch. med. Woch. 1901, S. 958.
- GLANZMANN, Hered. hämorrh. Thrombasthenie. Jahrb. f. Kinderheilkunde, 1918, S. 1 und 113.
- GÖTHLIN, G. F., Congenital redgreen-abnormality in colourvision and congenital total colour-blindness, etc. Acta ophthalmologica, 1924, II, pag. 15.
- GÖTHLIN, G. F., Die diagn. Untersuchung des Farbensinns mit dem Polarisationsanomaloskop. Handb. der biol. Arb. methoden v. Abderhalten, 1926, Abt. V, Teil 6, S. 903.
- GOUDSMIT, J., Bloedziekten en Bloedbeeld. Amsterdam 1939.
- GRANDIDIER, L., Bericht über die neuen Beobachtungen und Leist. im Gebiete der H. Schmitt Jahrb. 1863.
- GRANDIDIER, L., Die neuen Leistungen im Geb. der H. Schmitt Jahrb. Bd. 173, 174, 1877.
- GRANDIDIER, L., De dispositione ad haemorrhagias letalis hered. Inaug. Diss. Marburg, 1832.

- GRANDIDIER, L., Die Hämophilie oder Bluterkrankheit nach eigenen und fremden Beobachtungen monogr. bearbeitet. Leipzig 1855.
- GRANDIDIER, L., Die Hämophilie. Leipzig 1877.
- GRAU, Gelatine und Blutgerinnung. D. med. W. 1910, Nr. 27.
- GRESSOT, Gerinnungslehre von der Hämophilie. Zeitschr. f. klin. Med. 1908.
- GRESSOT, Zur Lehre v. d. Hämophilie. Zeitschr. f. klin. Med. 1912, S. 194.
- GÜNDER, R., Mitteilungen über neue Blutersippen. Arch. f. Rassen u. Gesellsch. Biol. 1939.
- GÜNDER, R., Gerinnungsprüfungen in einer grossen, bisher nicht beschr. Blutersippe. Arch. f. R. u. Ges. Biol. 1938, Bd. 32, H. 2.
- GÜNDER, R., Beitr. zur Frage der Pseudo-Hämophilie. Arch. f. R. u. Ges. Biol. 1939.
- GÜNTHER, H., Über Lähmungen bei Hämophilie. Mon. f. Psych. und. Neur., Bd. 91, S. 33, 1935.
- GÜTT, RÜDIN, RUTTKE, Zur Verhütung erbkranken Nachwuchses. Lehmanns Verlag. München, 1934.
- HAGEDOORN, A. L., Beknopte inleiding in de Erfelijkheidsteor. Amsterdam, 1940.
- HAHN, Über die erfolgreiche Behandlung der hämophilen Blutungen mittels des Thermokauters. Münch. med. Woch. 1913, S. 971.
- HALDANE, J. B. S., The location of the Gene for Haemophilia. Genetica 1938, D. XX, afl. 5/6, blz. 423.
- HALDANE, J. B. S., The rate of spontaneous mutation of a Human gene. Genetics 1935, No. 31, pag. 317.
- HALDANE, J. B. S., Cytological abnormality in Man. J. of Gen. XXVI, 1932, pag. 341.
- HALDANE, J. B. S., zie BELL and HALDANE.
- HALDANE and PHILIP, The daughters and sisters of Haemophiliacs. J. of Gen. 1939, vol. 38, No. 2.
- HALLER, Elementa physiologica 1757. (Zit. n. SOMMERLAD).
- HALPERN, Zur Frage der Blutgerinnungszeit. Münch. med. Woch. 1909, Nr. 16.
- HAMM, Koagulen bei Hämophilie. M. M. W. 1920, S. 904.
- HANHART, Über die Bedeutung der Erforschung von Inzuchtgebieten an Hand von Ergebnissen bei Sippen mit hered. Ataxie usw. Schw. M. W. 1924, Nr. 50.
- HARTMANN, Zur Frage der Blutgerinnungszeit. M. M. W. 1909, Nr. 16.
- HARTMANN, Über das Wesen und die Beseitigung der Störung der Blutgerinnung beim Hämophilen. D. M. W. 1926, S. 1709.
- HARTUNG, H., Untersuchungen über Farbenasthenopie. Kl. Mon. Augenh. 94, 1935, S. 21.
- HARTUNG, H., Über 3 familiäre Fälle von Tritanomalie. Kl. M. A. 76, 1926, S. 229.
- HECHT, E., Haemophilie. Aanwinsten op diagn. en therap. gebied, 12e Bundel 1941, blz. 581.

- HELMBOLD, Der Farbensinn, K. Handb. der Ophth. v. SCHIECK-BRÜCKNER, Bd. 2, S. 295-349.
- HEMMES, Over hereditaire Nystagmus. Diss. 1924.
- HERWERDEN, M. A. v., Erfel. afwijkingen en Eugenetica. Praev. Gen., deel I, blz. 787, 1936.
- HERZOG, Bluttransfusion bei Hämophilie. M. M. W. 1921, S. 1321.
- HIRSCHBERG, Seebeck und die Geschichte der Farbenblindheit. Graefe-Saemisch Handb. der Ges. Augenheilk. Bd. 15, No. 1, S. 31.
- HIRSCHFELD, L. und KLINGER, Über die phys. Grundl. der Blutstillung u.s.w. M. M. W. 1915, S. 1542.
- HOESZLY, L., Geschichte und Stammbaum der Bluter von Tenna. Inaug. Diss. Basel, 1885. Ref. Z. f. Kl. M. 1889.
- HOESZLY-HAERLY, G. F., Der Stammbaum der Bluter v. Tenna. Arch. Julius Klaus Stiftung, Zürich 1930, Bd. V, H. 3/4.
- HOEVE, J. v. d., Geslachtsgebonden, geslachtgebonden, geslachtgebonden overerving. N. T. v. G. No. 85, 1941, blz. 844.
- HOLMGREN, F., De la cécité des Couleurs. Stockholm 1877.
- HULST, D. L., De behandeling van Haemophilie met haemostypticum Hecht. N. T. v. G. 85, 1941, blz. 2189.
- ISENBERG, Chir. Erfahrungen mit Klauden. M. M. W. 1919, S. 1008.
- JACOB, H., Über die Nateina behandlung der Hämophilie. I. D. Heidelberg, 1933.
- JONES and TOCANTINS, The treatment of haemophilia. J. Am. m. Ass. 1937, pag. 1671.
- JUST, G., Multiple Allelie und menschliche Erblehre. Erg. der Biologie 1935, B. 72, S. 221.
- KAUSCH, Über Koagulen (KOCHER-FONIO). D. M. W. 1914, S. 754.
- KEHRER, Die Hämophilie beim weibl. Geschlecht. Arch. f. Gyn. 1876, Bd. 10, S. 201.
- KLINGER, Studien über Hämophilie. Zeitschr. f. Klin. Med. 1918, Bd. 85, S. 335.
- KNOSP, Über die intrav. Anwendung von Klauden. D. M. W. 1925, Nr. 25.
- KOEHLER, Koppelung und Austausch v. Erbfakt. auch bei Menschen. D. M. W. 1938, S. 1841 u. 1874.
- KOLBE, P., Beschrijving v. d. Kaap de Goede Hoop. Amterdams 1727.
- KÖNIG, Die Gelenkerkrankungen bei Blutern, usw. Volksmanns Samml. Kl. Vorträge 1892, Heft 36.
- KÖNIG und DIETERICI, Die Grundempfindungen und ihre Intensitätsverteilung in Spectrum. Abh. d. Preuz. Akad. 1886, S. 805.
- KOOPMAN, Een geval van Haemophilie. Gen. Gids. '28, bl. 654.
- KOTTMANN, Beitr. z. Hämophilie mit spez. Berücks. der Gerinnungsverhältnisse des Blutes. M. M. W. 1910, S. 13.
- KRECKE, Über Blutstillung. M. M. W. 1925, S. 352.

- KÜHN, A. Zur Problematik der Vererbung der Farbensinnstörungen. Abh. Preuss. Ak. Math. nat. Kl. 17, 1942.
- LANDOIS-ROSEMANN, Lehrbuch der Phys. des Menschen. 1923, Aufl. 18.
- LANE, Haemorrhagic diathesis etc. The Lancet, London 1841, pag. 185.
- LANGELAAN, Een geval van Haemophilie met doodelijken afloop. N. T. v. G. 1875, blz. 177 en 183.
- LAWSON and GRAYBEAL, H. treated by venesection. J. Am. m. Ass. 1938.
- LEDER, Beitr. zur Kenntnis der tryp. Subst. im Blutserum bei Hämophilie. M. M. W. 1928, S. 562.
- LEGG, W., A treatise on haem. etc. London 1872. Ref.: Schmidts Jahrb. 1872, S. 162.
- LEICHTENTRITT, Die Bedeutung der tryp. Serunkörper in der Kinderheilkunde. Kl. W. 1925, S. 1899.
- LENZ, Noch einmal die Erbl. der H. und Verwandtes. Arch. f. R. u. Ges. Biol. 1913, Heft 3.
- LENZ, Menschl. Erblichkeitslehre in BAUR, FISCHER, LENZ. Lehmann, München 1939.
- LLOPIS, F., Hämophilie und ihre Behandlung. Leipzig 1929.
- LÖFGREN, S., Über Konduktoren, Bestimmung und Blutgruppenverteilung bei H. Kl. W. 1937, S. 1782.
- LOSSEN, H., Die Bluterfamilie Mampel. D. Z. f. Chir. 1905, Bd. 76.
- LOSSEN, W., Über Vererbung fam. Merkmale, spez. den Vererbungsmodus der Bluterkrankheit, usw. D. Z. f. Chir. 1914, S. 282.
- MADLENER, Eine Bluterfamilie. Arch. f. R. u. Ges. Biol. 1928.
- MARCHAND, Über einen Fall von H. M. M. W. 1915, S. 86.
- MARCHESANI, O., Partielle Farbenblindheit. Handb. der Erbkrankheiten, Bd. 5, 1938, S. 163.
- MARLE, F. G. v., Praktische waarde van eenige methoden v. onderzoek naar kleurenblindheid. Diss. 1904.
- MEISS, Over nateine Llopis. N. T. v. G. 1932, blz. 5627.
- MENDEL, G., Versuche über Pflanzenhybriden. Verh. naturf. Ver. Brunn, 1865, Oswalds klass. Nr. 121, 1901.
- MERZBACHER, Gesetzmässigkeiten in der Vererb. und Verbr. versch. hered. fam. Erkrankungen. Arch. f. R. u. Ges. Biol. 1909, S. 172.
- MOL, Onderzoek op kleurenblindheid. Ned. T. voor Geneesk. 1875, bl. 89.
- MÖLLER LADEKARL, Über Farbendistinktion bei Normalen u. Farbenblinden. Kopenhagen 1934.
- MORAWITZ, Blutungs- und Gerinnungszeit, usw. M. Kl. 1920, S. 1285.
- MORAWITZ, Mechanismen der Blutstillung. D. M. W. 1926, S. 1371.
- MORAWITZ, Über die Differentialdiagnosen der hämorrh. Diathesen. M. Kl. 1923, S. 71.
- MORAWITZ und LOSSEN, Untersuchungen an einem hered. Bluter. Z. f. Inn. M. 1908.

- MORAWITZ und LOSSEN, Über Hämophilie. Arch. f. kl. Med. 1908, S. 110.
- MORGAN, TH. K., The Physical Basis of Heredity, Phil. and London. Monographs on Exp. Biology, 1920.
- MUIR, JOHN, Heredity in Haemophilia in South-Africa. J. of med. Ass. of S.A. 1928, pag. 599.
- MÜLLER, Untersuchungen über Reizkörperwirkungen als Folge des Zellerfalles nach Röntgenbestrahlungen usw. Bruns Beitr., Bd. 125, S. 414.
- NAGEL, W., Die dichr. Farbensysteme, Handb. der Phys. des Menschen, Bd. III, S. 149.
- NASSE, Von einer erbl. Neigung zu tödtl. Blutungen. Horns Arch. 1820, S. 385.
- NEIPPERG, E. G. v., Beitrag zum Studium der Vererbung der Rot-Grün. Farbenblindheit. M. M. W. 1932.
- NICHOLL, W., Account of a case of Curious Imperfection of Vision. Med. Chir. Transact. V. 7, 1816, pag. 477.
- NEKAU, Hämophilie und ihre erfolgr. Beh. mit Nateina Llopis. Kl. W. 1928, S. 590.
- NIES, Eine Bluterfamilie mit Vorkommen v. Rotgrünblindheit. Diss. 1938.
- OBERMÜLLER, Über Koagulen Kocher-Fonio usw. M. M. W. 1913, 51.
- OPITZ und FREI, Über eine neue Form der Pseudohämophilie. Jahrb. f. Kinderheilk. 1921, Bd. 94, Heft 6.
- OREL, Über die Vererbung der H. W. kl. W. 1935, S. 853.
- OTTO, J. C., An Account of an Haemorrhagic Disposition Existing in Certain Families. The Med. Rep. New York, 1803, Vol. VI, no. 1, pag. 1.
- PACHMAN, H. in Negroes. J. Pediatr. 10, 1917, pag. 809; Kongr. centr. bl. f. Inn. Med. 1937, pag. 318.
- PFFENNINGER, H., Der Stammbaum der Bluter v. Wald. Arch. Julius Klaus-stiftung, Band IX, H. I.
- PFFENNINGER, H., Zur Behandlung der H. mit A. T. 10, D. Z. f. Chir. 1935, S. 242.
- PLANTA, P. v., Die Häufigkeit der angeb. Farbensinnstörungen bei Knaben u. Mädchen usw. Graefe's Arch. f. Ophth. 1928, Bd. 120, S. 253.
- POLACK, A., A propos de la méthode de Holmgren. Ann. d'Ocul. T. 170, pag. 513, 1933.
- POLACK, A., La vision des couleurs et ses anomalies. Ann. d'Ocul. T. CLXXI, p. 289, 1934.
- RATH, B., Rotgrünblindheit in der Calmbacher Blutersippe. Arch. f. R. u. Ges. Biol., Band 32, Heft 5.
- REICHEL, Über H. und Morbus Basedow. M. M. W. 1939, S. 47.
- RICHTER, M., Grundrisz der Farbenlehre der Gegenwart. Wissensch. Forschungsberichte 1940, Bd. 51.
- RIDDELL, W. J. B., A haemophilic and colour-blind Pedegree. J. of Gen., Vol. 36, 1938.

- RIDDELL, W. J. B., Haemophilia and Colour-blindness occurring in the same family. Brit. J. of Ophth., Vol. XXI, pag. 113, 1939.
- ROTHSCHILD, Über das Alter der Hämophilie. Inaug. Diss. München, 1882.
- SAHLI, Über das Wesen der Hämophilie. Z. f. klin. Med. 1905, Bd. 56, S. 264-315.
- SAHLI, Weitere Beitr. zur Lehre v. d. H. D. Arch. f. kl. Med. 1910, Bd. 99, S. 518.
- SANDERS, J., Bloedziekten. Geneeskunde en Erfelijkheid, 1941, blz. 101.
- SCHEER, v. D., De Haematophilia. Diss. Groningen 1850.
- SCHEER, v. D., 3 gevallen v. bloedersziekte enz. Nieuw prakt. tijdschr. voor de geneesk. Gron. 1850, Bd. 2, blz. 414.
- SCHILLING, Über die Behandlung der Hämophilie. M. M. W. 1911, S. 2330.
- SCHIÖTZ, I., Rotgrünblindheit als Erbeigenschaft. Kl. Mon. f. Augenh. 1922, B. 68, S. 499.
- SCHIÖTZ, I., The Inheritance of Colour-Blindness in Man. The Br. J. of Ophthalm. 1920, pag. 345 and 393.
- SCHLOESZMANN, Studien zum Wesen und zur Behandlung der H. Bruns. Beitr. 1912, Bd. 79, S. 477.
- SCHLOESZMANN, Welchen prakt. Wert haben Blutgerinnungsbestimmungen für die Chir.? Arch. f. kl. Chir. 1913, Bd. 102.
- SCHLOESZMANN, Die H. in Württemberg. Med. Naturw. Verein. Tübingen, 1918; M. M. W. 1918, S. 1063.
- SCHLOESZMANN, Neuere Forschungsergebnisse über H. Arch. f. kl. Chir. 1924, Bd. 133, S. 686.
- SCHLOESZMANN, Die H. in Württemberg, geneal. erbbiol. und klin. Untersuchungen an 24 Bluterfamilien. Arch. f. R. u. Ges. Biol. 1925, Bd. 16, S. 29, 129, 276, 353.
- SCHLOESZMANN, Die Hämophilie. Neue Deutsche Chir., Bd. 47, 1930.
- SCHLOESZMANN, Die Geschichte der Hämophilie. Kl. W. 1928, S. 1577.
- SCHLOESZMANN, Die H. in ihrer Bedeutung als Erbkrankheit. Z. f. Chir. 1935, S. 1540.
- SCHLOESZMANN, Die Hämophilie als Erbkrankheit. Chir. 7, 1935, S. 332.
- SCHMIDT, A., Zur Blutlehre. Leipzig 1892.
- SCHMIDT, I., Über „Ermüdbarkeit“ des Farbensystems bei normalen Trichromaten. Kl. M. f. A. 94, 1935, S. 433.
- SCHRÖDER, Beitrag zur Vererbung und Behandlung der H. M. M. W. 1935, S. 1281.
- SCHULTE, Erfelijkheid en Eugenetik, 1939.
- SCHULTZ, W., Pathogenese und Therapie der Blutungen bei hämophilen Diathesen. Kl. Woch. 1922, S. 2002.
- SCOTT, J., An account of a remarkable Imperfection of Sight. Phil. Transact. of the R. S. of London, Vol. 68, 1778, pag. 611.

- SEEBECK, Über den bei manchen Personen vorkommenden Mangel an Farbensinn. Poggend. Ann. der Physik, Bd. 42, S. 177, 1837.
- SENDUK, R. C. L., Haemophilie te Batavia. G. T. v. Ned. I. 1940, bl. 138.
- SIEMENS, H. W., Hoofdlijnen der Erfelijkheidsteorie, Rashygiëne en Bevolkingspolitiek, 1931.
- SIEMENS, H. W., Einführung in die allg. Konst- und Vererbungs-pathologie. Berlin 1923, IIe Auflage.
- SIEMENS, H. W., Eine prinzip. wichtige Beobachtung über die Vererb. der Farbenblindheit. Kl. Mon. f. A. 1926, S. 769.
- SIRKS, M. J., De grondslagen der erfelijkheid. Geneeskunde en Erfelijkheid 1941, blz. 17.
- SIRKS, M. J., Handboek der erfelijkheidsteorie. 2e druk, 1933.
- SIRKS, M. J., Haemophilia as a proof for mutation in Man. Genetica 1937, blz. 417, D. XIX, afl. 4/5.
- SIRKS, M. J., Der Mutationsbegriff. Arch. f. R. u. Ges. Biol. 1936.
- SIRKS, M. J., Het chromosoom als genencomplex. N. T. v. G. 86, 1942, blz. 724.
- SNELLEN, La détermination quantitative du Sens chron. Ned. T. voor Geneesk, 1897.
- SOMMERLAD, Die Geschichte der Hämophilie. Inaug. Diss. Leipzig 1927.
- STEINER, O., Über die Hämophilie und die Blutergelenke. Inaug. Diss. Würzburg 1912.
- STEPHAN, Blutungen und Blutstillung. M. M. W. 1921, Nr. 24.
- STEPHAN, Über die Pathologie der Blutgerinnung. Deutsche M. W. 1920, S. 684.
- STOMPS, De mutatietheorie in haar beteekenis voor onze samenleving. Amsterdam 1935.
- STUBER und LANG, Über das Wesen der Hämophilie. Z. f. kl. Med. 1928, S. 423.
- STUDT, H., Die Bluter von Calmbach. Arch. f. R. u. Ges. Biol. 1937, H. 3.
- SUZUKI-KIMURA and OHTA, Contribution to the Problem of Haemophilia. Tohoku J. of Exper. Med. Vol. 30, pag. 389, 1936/37.
- SYTMA, J. W., Bijdrage tot de leer der bloedersziekte. Diss. Gron. 1879.
- TARTTER, Über Hämophilie. Diss. Heidelberg 1930.
- TEMPERLEY-NAISH-CLARK, A new method of treatment in H. Lancet 1936, pag. 1142.
- TORDOIR, Haemophilie. N. T. v. G. 1938, blz. 4140.
- TRENDELENBURG, W., Zur Kenntnis des abnormen Farbensinns und seiner Vererbung. Abh. Preuss. Ak. 1941.
- TRENDELENBURG, W., Ein einfaches Verfahren zur Festst. der Formen von Farbenfehlsichtigkeit usw. Abh. Preuss. Ak. 1939.
- TRENDELENBURG, W., Zur Diagnostik des abnormen Farbensinns. Kl. M. f. Augenheilk., Bd. 83, S. 721, 1929.
- TRENDELENBURG, W., Über die Trennschärfe der Stilling-Hertel'schen Ta-

- feln für die Norm und für die einzelnen Formen der Farbenfehlsichtigkeit. Kl. Mon. f. A. 1941, Bd. 107, S. 12.
- TRENDELENBURG und SCHMIDT, Untersuchung über Vererbung von angeborener Farbenfehlsichtigkeit. Sitz.ber. Preuss. Ak. 1935.
- TUJII-OMOSHI, Studien über Hämophilie. Jap. J. med. Sc. 1936, VIII, Int. Med. 4, S. 71-183.
- TUREEN, Note of ineffective use of theelin in a case of haemophilia. Am. J. of Med. Sc. 1937, pag. 216.
- VELDEN, VAN DEN, Die stomachale und intraven. Behandl. innerer Blutungen mit Kochsalz. M. M. W. 1909, S. 197.
- VELDEN, VAN DEN, Klinisch-experimentelle Untersuchungen über Hämophilie. D. Arch. f. kl. Med. 1914, Bd. 114, S. 249.
- VOGEL, Beitrag zur Kenntnis der Hämophilie und der Blutgerinnung. Z. f. kl. Med. 1910, Bd. 71, S. 224.
- VOGT, Erfahrungen mit Koagulen (Kocher-Fonio). D. M. W. 1914, Nr. 26.
- VOGT-WAGNER-SCHLÄPPER, Rotgrünblindheit. Handb. der Erbbiol. des Menschen, Teil III, S. 609.
- VRIES, DE, Intracellulaire Pangenesis. Jena 1889.
- WAALER, G. H. M., Über die Erblichkeitsverhältnisse der versch. Arten von angeb. Rotgrünblindh. Z. f. Ind. Abst.- u. Vererbungslehre, 1927, S. 279, Bd. 45.
- WAARDENBURG, P. J., Over de erfelijkheid van kleurenblindheid. N. T. v. G. 1914, blz. 1633.
- WAARDENBURG, P. J., Geneeskunde en Erfelijkheid. N. T. v. G. 1934, bl. 5032.
- WAARDENBURG, P. J., Das menschl. Auge und seine Erbanlagen. 1932.
- WAARDENBURG, P. J., Vererbungsergebnisse und -Probleme am menschl. Auge. Z. f. ind. Abst. u. Vererb. lehre 1935, Heft 3/4.
- WAARDENBURG, P. J., Vererbungsforschung in der Augenheilkunde. Fortschr. der Erbpathol. Rassenhygiene, 2. Jahrg. 1938, S. 1-29 u. 162-193.
- WAARDENBURG, P. J., Onopgehelderde punten op het gebied der aangeboren kleurenstoornissen. Ned. T. voor Geneesk. 82, I, 1, blz. 113, 1938.
- WAARDENBURG, P. J., Heredity in Eye diseases, Modern Trends in Ophth. London 1940, pag. 101-121.
- WAARDENBURG, P. J., Erfelijke kenmerken van het gezichtsorgaan. Geneeskunde en Erfelijkheid 1941, blz. 201-251.
- WEIL, E., Les interventions chir. chez les hémophilis. Pr. med. 1931, no. 54.
- WEISFELT, Een nieuwe vorm van thrombasthenie. N. T. v. G. 1941, blz. 2423.
- WEYDE, v. D., Methodisch onderzoek der kleurstelsels v. kleurblinden. 1882.
- WIBAUT, F., De beteekenis der erfelijkheid voor de geneeskunde. Amsterdam 1940.
- WIBAUT, F., Eugenesie in de oogheelkunde. Ned. T. voor Geneesk. 1934, bl. 5310.



- WIELAND, M., Untersuchungen über Farbenschwäche bei Konduktorinnen.  
Graefes Arch. f. Ophth. 130, 1933, S. 441.
- WILLEBRANDT und JÜRGENS, Über ein neues vererbbares Blutungsübel: Die  
Konst. Thrombopathie. D. Arch. f. klin. Med. 1933, Bd. 175, Nr. 4.
- WILSON, G., Researches on Colour-Blindness. Edinburgh, 1855.
- WITTKOWER, Ein Beitrag zur Hämophilie. Kl. Woch. 1926, S. 2167.
- WÖHLISCH, Beitrag zum Hämophilieproblem. M. M. W. 1921, S. 941 und  
1382.
- WRIGHT, On a method of determining the conditions of blood coagulability.  
Brit. med. J. 1893, Bd. 2, S. 223.
- WIJMANS, M., De Bloedersziekte, ac. pr. Leyden 1862.
- ZIEGELROTH, Zur diät. Behandlung der Hämophilie. M. M. W. 1928, S. 133.

## STELLINGEN

### I

De opvatting van Lenz, dat er voor de twee groepen van partiëel kleurenblinden slechts één locus in het X-chromosoom aanwezig is, kan niet worden aanvaard.

### II

De sterilisatie van geleidsters voor haemophilie, door M. Fischer en R. Günder verlangd, dient te worden afgewezen.

### III

Wieland's veronderstelling, dat het foutief lezen van de Ishiharafiguren IV en V eenige aanwijzing zou kunnen geven voor het geleidster-zijn van rood- en groenblindheid, is onjuist.

### IV

De chemotherapeutische behandeling van de otitis media heeft de operatie-frequentie van de mastoiditis zoodanig doen afnemen, dat de huisarts, hoewel rekening houdend met de gevaren eraan verbonden, deze therapie zoo spoedig mogelijk na het stellen der diagnose dient toe te passen.

### V

In het belang van de praenatale zorg behoort gestreefd te worden naar bloedonderzoek op luës bij de vrouw in de eerste maanden van de zwangerschap.

### VI

Voor het onderzoek naar het voorkomen van luës bij bepaalde groepen van de bevolking verdient de reactie van Chediak aanbeveling.

## VII

Bij iedere recidiveerende neuritis ischiadica is een myelografie, met het oog op een prolaps van den discus intervertebralis, geïndiceerd.

## VIII

Een operatie in één tempo ter behandeling van het carcinoom van de papilla Vateri en den pancreaskop is aanbevelenswaardig.

## IX

Bij een normaal verloopende pneumonie kan een te hooge bloedbezinking de eenige aanwijzing voor een longabsces zijn.

## X

Na de geboorte kunnen zich bij kinderen verschijnselen voordoen, die congruent zijn aan het in de heilkunde bekende beeld compressio thoracis.

## XI

De iatrochemische school heeft de idealen van Paracelsus niet verwerkelijkt.

## XII

De ontwikkeling der geneeskunde in praeventieve en sociale richting dwingt tot herbezinning op de medische ethiek en haar grondgedachten.

## XIII

Bij de medische opleiding kan een filosofische en religieuze scholing niet ontbreken. De medische wetenschap mag niet buiten de encyclopaedie der wetenschappen komen te staan.

## XIV

Er is verband tusschen sectarisme en kwakzalverij.







