

*Dames en Heren,*

Nu ik het voorrecht heb een rede te mogen uitspreken ter herdenking van de dies natalis dezer universiteit, zou ik met U willen spreken over de ontwikkeling der kindergeneeskunde sinds het tijdstip mijner ambtsaanvaarding. Een vergelijking met de toestand van heden moet tot de slotsom leiden dat, sedert ik mijn ambt aanvaardde, dus in de afgelopen zestien jaar, en in het bijzonder in de laatste tien jaar, op het terrein der kindergeneeskunde een enorme vooruitgang is opgetreden. Ik heb mij tot taak gesteld U in dit uur aan de hand van een aantal voorbeelden een denkbeeld te geven van deze ontwikkeling, vooral in de na-oorlogse periode. Bij de keuze van deze voorbeelden heb ik mij laten leiden door de overweging, dat kinderhygiëne en kindergeneeskunde ten nauwste met elkaar samenhangen. Ik koos dus enige voorbeelden uit de praeventieve kindergeneeskunde en daarnaast enkele, die op het terrein der diagnostiek en therapie liggen.

Reeds meerdere jaren voor de laatste wereldoorlog kon men spreken van grote triomfen door de kindergeneeskunde behaald, zowel op prophylactisch als op therapeutisch terrein. Dit kwam o.a. tot uiting in een zeer sterke afname der kinderziekten en kindersterfte. De prophylaxe en therapie van vele ziekten in deze leeftijd, zoals rachitis en scheurbuik, die in het begin van deze eeuw en nog lang daarna onmogelijk schenen, waren vanzelfsprekend geworden. Vele aandoeningen konden worden voorkómen of bestreden door toepassing van medische maatregelen of door verbetering van slechte sociale omstandigheden in de ruime zin van het woord. Wat de zuigelingenleeftijd betreft waren in deze streken zowel de zomertop als de wintertop der morbiditeit en mortaliteit weliswaar nog niet geheel verdwenen, doch in luttele jaren waren deze toch wel zeer belangrijk afgenomen. De zomertop werd veroorzaakt door een zeer sterke toename der ingewandsstoornissen, de wintertop door de ziekten der ademhalingsorganen. De invoering ener nieuwe groep van geneesmiddelen, de sulfonamiden, stelde ons kort voor de oorlog reeds vaak in staat tegen vele van deze en andere acute ziektegevallen met succes op te treden. Er bleven weliswaar nog vele aandoeningen over waarvan herkenning, behandeling of prophylaxe nog onmogelijk schenen, doch steunend op het werk door een generatie van eminente kinderartsen verricht, scheen de toekomst der paediatric steeds meer hoopvol. Toen kwam de bezetting met al haar sadisme en wreedheid; in haar beloop werden op vele plaatsen de pijlers volkomen ondermijnd, waarop het gebouw der moderne paediatric was opgebouwd, zoals toepassing van individuele hygiëne voor de zuigeling en inzicht in de voor het kind vereiste voeding. Het gevolg was een zeer sterke toename van ziekten en sterfte in de kinderleeftijd, vooral in de zuigelingenleeftijd. Deze toestand heeft nagewerkt tot vele maanden na de bevrijding. Met de terugkeer van moderne hygiënische verhoudingen is in deze streken daarna zeer snel de vooroorlogse toestand van zeer lage sterftcijfers in de kinderleeftijd teruggekeerd, ja zelfs een nog verdere daling van deze sterfte opgetreden. Hiermede is Nederland weer gaan behoren tot de landen met de laagste cijfers ter wereld wat betreft de kindersterfte. Indirect is hiermede ook een belangrijke bijdrage geleverd tot het huidige probleem der overbevolking van Nederland.

Deze bijdrage zal aanstonds nog groter worden nu er aanwijzingen zijn, dat ook de perinatale sterfte in deze streken in de komende jaren belangrijk zal afnemen. Onder perinatale sterfte verstaat men het totaal der kinderen dat, na de 28e zwangerschapsweek geboren, dood ter wereld komt of gedurende de eerste levensweek sterft. Van 1926 tot 1950 is de sterfte na de eerste levensweek tot het einde van het eerste levensjaar, dus de zgn. paediatrische sterfte, afgenomen met 74 procent, terwijl in dezelfde periode de perinatale sterfte slechts met 20 procent daalde. Deze perinatale sterfte lijkt echter volgens de berekeningen van mej. Dr. J. H. Posthuma op grond van gegevens, verkregen van het Centraal Bureau voor de Statistiek, sinds 1950 in versneld tempo te dalen. En dit terwijl een nieuwe aanval op deze perinatale sterfte, waarbij de medewerking van de patholoog-anatoom — wat het onderzoek naar de oorzaken betreft — onmisbaar is, nauwelijks is ingezet.

Wanneer wij ons afvragen, waaraan die verdere *afname van de sterftecijfers in de kinderleeftijd* is te danken, dan kunnen wij in de eerste plaats noemen de invloed van een groot aantal prophylactische maatregelen op het gebied der kinderhygiëne, zoals het werk van de consultatiebureaux voor zuigelingen, de immunisatie tegen diphtherie en kinkhoest, en de betere voeding. Daarnaast mogen wij echter niet over het hoofd zien het feit, dat wij in onze ziekenhuizen thans ook in de kinderleeftijd veel meer dan voorheen gebruik kunnen maken van bepaalde methoden, die voor de diagnostiek en de succesvolle behandeling van vele ernstige ziekten op deze leeftijd noodzakelijk zijn. Hierdoor kunnen ongetwijfeld veel meer ziekten bij kinderen worden herkend en met succes behandeld dan dit vroeger het geval kon zijn. Van de *diagnostische methoden*, die veel meer dan voorheen bij kinderen kunnen worden toegepast, noem ik bijv. de bronchographie, voorts de straks nog te bespreken methoden, toegepast bij kinderen met aangeboren hartgebreken, daarnaast vele biochemische en fysische micro-methoden voor onderzoek van bloed, urine en andere lichaamsvochten, die speciaal bij onderzoek van jonge kinderen vaak van veel betekenis zijn. Verder de uitbreiding van het serologische, bacteriologische en virologische onderzoek. Van de nieuwe *therapeutische methoden* noem ik het intraveneuze druppelinfuus bij zuigelingen en oudere kinderen met de intraveneuze voeding, en de wissel- of exsanguinatietransfusie, die sinds 1946 wordt toegepast.

De techniek van het intraveneuze druppelinfuus en van de intraveneuze voeding is in de laatste jaren ook in de kinderleeftijd steeds meer verbeterd. De zeer ernstige acute voedingsstoornissen bij zuigelingen, ter behandeling waarvan het intraveneuze druppelinfuus destijds in het bijzonder is aanbevolen — niet alleen en wellicht zelfs niet in de eerste plaats om het maag-darmkanaal rust te geven, maar ook om de shock te bestrijden — komen weliswaar te dezer stede in de laatste jaren bijna niet meer voor. Wij hebben echter herhaaldelijk te maken met ernstige ziektegevallen, die voorheen vaak letaal verliepen en die thans in leven kunnen worden gehouden dank zij het feit, dat wij door de intraveneuze toediening van vocht, voeding en medicamenten het maag-darmkanaal tijdelijk — soms dagen lang — rust kunnen geven, en toch de patiënt de vereiste calorieën, geneesmiddelen en vitamines kunnen toedienen. Bovendien kunnen wij stoornissen in de electrolythuishouding bij dergelijke toestanden veel eerder herkennen en doelmatig behandelen. Hierbij bewijst ons ook al weer de moderne methodiek voor de microbepaling van natrium, kalium enz. belangrijke diensten, vooral bij zuigelingen.

De exsanguinatietransfusie wordt bijna uitsluitend verricht bij de ziekte-toestand van de pasgeborene, die een gevolg is van bloedgroep-antagonisme



tussen moeder en kind, en waarbij een zeer ernstige bloedafbraak bij de pasgeborene met alle gevolgen van dien kan optreden. Voorheen veroorzaakte deze toestand niet zelden de dood van de pasgeborene. Eén der gevaren, die verder hierbij dreigden, was een intensieve geelkleuring van belangrijke centra in de hersenen van de neonatus met als gevolg een blijvende geestelijke achterstand. De vroegtijdig toegepaste wisseltransfusie, eventueel één of zelfs twee keer herhaald, kan niet slechts de sterke bloedarmoede ten gevolge van de buitensporig hoge bloedafbraak gunstig beïnvloeden — doordat zij een verdunning veroorzaakt van de anti-lichamen in het bloed van het kind, die deze bloedafbraak teweeg brengen — maar volgens onze eigen ervaringen en die van vele andere onderzoekers kan deze transfusie bij tijdige toepassing ook het optreden dezer hersenverschijnselen vrijwel steeds voorkómen. Vereist is hierbij onder andere de regelmatige contróle van de spiegel van het galkeurstofgehalte van het bloed gedurende de eerste levensdagen, hetgeen tegenwoordig telkens slechts een geringe hoeveelheid bloed vereist.

De grote vermindering van de sterfte aan verschillende ziekten in de kinderleeftijd in de laatste jaren is intussen bovenal te danken aan enige belangrijke ontdekkingen.

Tijdens de wereldoorlog is in Engeland en in de Verenigde Staten van Noord-Amerika een ontdekking gedaan, die voor de geneeskunde in haar geheel en hiermede ook voor de kindergeneeskunde, verstrekkende gevolgen heeft gehad, nl. de *ontdekking van het penicilline*. Het hoofd van de medische dienst onzer Canadese bevrijders, die toevallig kinderarts was, heeft ons kort na de bevrijding voor het eerst in de gelegenheid gesteld ons van de wonderbaarlijke eigenschappen van dit voor ons toen geheel nieuwe praeparaat te overtuigen. Het is U allen bekend hoe dit penicilline, of één der vele gelijksoortige praeparaten sindsdien ontdekt en tezamen antibiotica genoemd, ons heden ten dage, vaak in combinatie met elkaar of met andere praeparaten, in staat stellen tal van ziekten, die voorheen practisch als ongeneeslijk golden, met succes te behandelen. Voorwaarde voor een succesvolle therapie is echter in den regel, dat de diagnose der ziekte tijdig wordt gesteld en dat een doelmatige behandeling met de beschikbare therapeutica wordt toegepast. Voor dit laatste is de medewerking van de bacterioloog vereist. Deze moet niet alleen de verwekker van de infectie vaststellen, maar ook voor welke antibiotica deze gevoelig is. Van de ziekten, waarbij wij van deze buitengewone vooruitgang in ons therapeutisch arsenaal profiteren, noem ik hier slechts de verschillende vormen van acute, etterige hersenvliesontsteking en vele andere infectieziekten, maar bovenal de tuberculeuze hersenvliesontsteking en de gegeneraliseerde vormen van tuberculose, aandoeningen waartegen voorheen geen kruid gewassen was en waaraan vele kinderen ten offer vielen. De nadelige gevolgen, die na gebruik van deze nieuwe praeparaten soms kunnen optreden, zoals resistentie en schimmelziekten, wegen tot dusverre in de verste verte niet op tegen de voordelen.

Minder bekend is, dat zowel de sulfonamiden als het penicilline en af en toe ook reeds een ander antibioticum, in toenemende mate aangewend worden ter voorkoming van ziekten of van recidieven ener ziekte. Als voorbeeld noem ik hier het *prophylactische gebruik van een sulfonamide of van penicilline ter voorkoming van recidieven van acuut rheuma in de kinderleeftijd*. Dit acute rheuma bij kinderen ontleent zijn betekenis niet aan de reumatische verschijnselen of de koorts, die voorbijgaand zijn en geheel kunnen verdwijnen, maar aan de veranderingen in het hart, die in een deel der gevallen optreden en veelal niet omkeerbaar en zelfs progressief zijn. Iedere volgende aanval



van rheuma veroorzaakt een verdere beschadiging van het hart, leidende tot een ernstige invaliditeit van het kind. Voorheen veroorzaakte een dergelijke ernstige, progressieve beschadiging van het hart niet zelden de dood van het kind. Rheuma bij het kind mocht en mag dan ook tot de belangrijkste problemen der volksgezondheid worden gerekend. Men neemt aan, dat in de Verenigde Staten ongeveer één miljoen mensen de gevolgen van een in de jeugd door-gemaakte reumatische infectie ondervinden. In de laatste jaren heeft men met zekerheid vastgesteld, dat het reumatische proces in het hart voort-schrijdt, lang nadat alle klinische tekenen van activiteit van het proces zijn verdwenen. Dit geschiedde o.a. bij de operatie voor een bepaald hartklep-gebrek, de mitraalstenose — een afwijking, die veelal als een resttoestand van een inactief geworden reumatisch proces werd beschouwd — en welke operatie in de laatste jaren in toenemende mate geschiedt. Bij een biopsie uit het linker hartoor, die bij deze operatie werd verricht, werden in 40 tot 60 % der onderzochte gevallen Aschoff'se knobbeltjes in verschillende fasen van ontwikkeling gevonden. Deze laesies vormen het enige specifieke, histologische teken van acuut rheuma. Wij mogen dus besluiten, dat bij ongeveer de helft dezer patiënten het ziekteproces nog niet geheel inactief was op het ogenblik der biopsie. En dit ondanks het feit, dat klinische verschijnselen zoals koorts, gewrichtsverschijnselen en typische knobbeltjes in de huid afwezig waren en ook een eenvoudig functioneel onderzoek van het hart normaal uitviel. Bij de meerderheid der patiënten bleken voorts de laboratoriumproeven, die wij als uiting van een activiteit van het proces beschouwen, negatief te zijn. De knobbeltjes, die bij de operatie in de hartspier zijn gevonden, kunnen echter de oorzaak zijn van de progressieve deformatie van de hartklep, en het onder-drukken van deze knobbeltjes zou dus kunnen betekenen, het stopzetten van de klep-deformatie.

Reeds een aantal jaren geleden is men begonnen om te trachten het op-treden van nieuwe infecties met streptococci, die tot recidieven van het rheuma en de gevolgen hiervan aanleiding zouden geven, al vroeg te voor-komen door een chemoprophylaxe met dagelijks kleine hoeveelheden van een sulfonamide, gegeven gedurende vijf jaren na de eerste aanval van acuut rheuma. Hetzelfde heeft men trachten te bereiken door een regelmatige orale toediening van penicilline.

De sulfonamide-prophylaxe vereist een regelmatige en langdurige contrôle van het kind. De Kinderkliniek dezer universiteit heeft op dit terrein reeds een grote ervaring, die evenals elders gunstig uitvalt. Slechts in enkele gevallen was het noodzakelijk over te gaan op een penicilline-prophylaxe. Deze is elders gebleken even bruikbaar te zijn bij het voorkómen van re-infecties met strep-tococci bij reumatische patiëntjes. Het toepassen van een dergelijke pro-phylaxe betekent natuurlijk geenszins, dat andere hygiënische maatregelen, zoals verbetering van de voeding, niet moeten worden toegepast.

In de laatste jaren heeft men zich daarnaast intensief beziggehouden met de uiterste belangrijke vraag of het reumatische ontstekingsproces, daarbij inbegrepen het proces dat het hart aantast, tijdens een aanval van *acuut rheuma* geheel of in sterke mate *onderdrukt* kon worden *door een hormonale behandeling met cortison of ACTH*. Indien dit inderdaad het geval zou zijn, zouden deze hormonen van grote betekenis zijn bij het voorkómen of in ieder geval bij het verminderen van de beschadiging van het hart, die van een aanval van rheuma veelal het gevolg is. De belangrijke veranderingen aan de hartkleppen en de blijvende veranderingen in de hartspier, die na de aanvallen van rheuma dreigen, zouden dan ook geringer kunnen zijn. De uitkomsten zijn nog niet

eensluitend, maar enkele punten staan wel reeds vast. Wil men van cortison of ACTH een gunstig effect verwachten, dan dient de diagnose acuut rheuma zo spoedig mogelijk te worden gesteld en de behandeling zo vroegtijdig mogelijk aangevangen. Voorts moeten de hormonen worden toegediend in een hoeveelheid, voldoende om het reumatische ontstekingsproces zo krachtig mogelijk te onderdrukken, zonder dat hierbij de grenzen der veiligheid overschreden worden. Verder dient de toediening te worden voortgezet tot de aanval voorbij is. Over de mogelijke waarde van deze hormonale therapie ter voorkoming of vermindering van de hartbeschadiging lopen de meningen van verschillende onderzoekers nog uiteen, maar reeds is gebleken, dat bij de minder gunstig reagerende gevallen veelal de dosering van het toegediende hormoon te gering was of de tijd van toediening te kort.

Met dit vraagstuk hebben wij ons in de Kinderkliniek dezer universiteit in samenwerking met het Juliana Kinderziekenhuis in den Haag in het laatste jaar intensief beziggehouden en wij zetten dit onderzoek nog voort. Een dergelijk onderzoek vereist een zeer nauwe samenwerking, waarbij op een grote reeks factoren moet worden gelet. Zo dienen het optreden van geruisen aan het hart en de intensiteit en andere kwaliteiten van deze geruisen zo nauwkeurig mogelijk te worden vervolgd. Ons onderzoek, dat dus in team-verband geschiedt, is nog niet beëindigd, maar de voorlopige indruk is, dat ACTH in staat is het reumatische ontstekingsproces in het hart te onderdrukken.

Op het gebied der prophylaxe zijn er meer belangrijke ontdekkingen gedaan. Hiervan wil ik in het bijzonder noemen het *gamma-globuline*. Dit product, verkregen uit menselijk bloedplasma volgens de methode van Cohn c.s., speelt tegenwoordig bij de praeventie van verschillende infectieziekten een belangrijke rol. In het bijzonder kunnen hier worden genoemd mazelen, geelzucht en rode hond. Op grond van ervaringen in de laatste jaren in de Verenigde Staten opgedaan, mag men voorts zeggen, dat gamma-globuline een geringe beschutting geeft tegen de vorm van poliomyelitis, die met verlammingen gepaard gaat. Dit gamma-globuline, dat als drager van de antistoffen in het bloedplasma mag worden beschouwd, belooft in de naaste toekomst nog om andere redenen bijzondere betekenis te zullen krijgen. Men heeft namelijk o.a. familiair voorkomende toestanden leren kennen, waarbij het gamma-globuline geheel of bijna geheel in het bloedplasma ontbrak. In die gevallen bestond een bijzondere vatbaarheid voor het optreden van bacteriële infecties.

Van voor de oorlog dateerde reeds de prophylaxe van andere ziekten in de kinderleeftijd, die voorheen in deze streken zeer frequent voorkwamen en van welke ik speciaal wil noemen de *rachitis* en de infantiele *scheurbuik*. Terwijl rachitis voorheen de meest veelvuldig voorkomende ziekte van het jonge kind was, komt manifeste rachitis tegenwoordig veel minder vaak voor. Dit is te danken aan de intensieve prophylaxe, die vooral in de laatste jaren wordt toegepast. Wanneer wij desondanks vrij veel lichte rachitis zien en daarnaast ook lang niet zelden floriede rachitis, dan is dit een feit, dat onze bijzondere aandacht moet vragen. Niet alle lagen van de bevolking maken op even intensieve wijze gebruik van de mogelijkheid om van de sociaal-hygiënische maatregelen in het belang van het kind te profiteren. Maar bedacht dient te worden, dat deze maatregelen tijdens de zuigelingenleeftijd nog het best worden opgevolgd, mede dank zij het feit, dat vooral op deze leeftijd een contrôle en aanmoediging in het gezin plaats vindt. Rachitis is echter slechts ten dele een ziekte van de zuigelingenleeftijd en prophylaxe der ziekte en contrôle hierop is dus ook na deze leeftijd vereist.



De onderzoeken van *Follis* en medewerkers, die histologische kenmerken van rachitis tot het veertiende levensjaar vonden, maken het wellicht zelfs wenselijk de verstrekking van vitamine D tot ver voorbij de zuigelingenleeftijd voort te zetten. Niet steeds wordt voorts bedacht, dat een prophylaxe van rachitis met vitamine D slechts mogelijk is, indien de voeding voldoende kalk en phosphor bevat, hetgeen o.a. betekent: voldoende melk. Tenslotte weten wij, dat een reeks omstandigheden kan veroorzaken, dat rachitische verschijnselen kunnen optreden ondanks het feit, dat het kind een goede voeding en de gebruikelijke hoeveelheid vitamine D ontvangt. Wanneer men al deze omstandigheden meent te kunnen uitsluiten en er desondanks ernstige rachitische verschijnselen bestaan, stelt men gewoonlijk de diagnose: refractaire rachitis. De leerboeken weten ons te vertellen, dat dit een vorm is van rachitis, waarbij voor de genezing enorme hoeveelheden vitamine D per dag (1 miljoen eenheden D en meer) vereist zijn. De ervaring vooral van de laatste jaren heeft ons echter geleerd, dat tussen de normale toestand, waarbij ter voorkoming van rachitis een hoeveelheid vitamine D van 1000-2000 eenheden per dag vereist wordt, en de zeldzame refractaire gevallen, die voor de genezing 1 miljoen eenheden of meer per dag vereisen, vele overgangsvormen voorkomen.

Rachitis moet dus individueel worden behandeld. De hier te lande ook om sociale redenen vaak gebruikelijke wijze van prophylaxe met een zgn. stootdosis twee of drie keer per jaar, betekent een goede prophylaxe voor een zeer belangrijk percentage der zuigelingen, maar met de nog op vele plaatsen toegepaste dagelijkse prophylaxe is ongetwijfeld de mogelijkheid groter om met de individueel wisselende behoefte aan vitamine D beter rekening te houden.

Scheurbuik in de kinderleeftijd, in mijn studententijd in deze streken een zeer veelvuldig voorkomende aandoening, is thans verdwenen. Uit het oogpunt van onderwijs zou men dit, evenals het verdwijnen van vele andere ziekten, wellicht kunnen betreuen. Terwijl in de oorlogsjaren zelfs bij zeer ondervoede kinderen scheurbuik praktisch niet voorkwam, maakten wij in 1947 een kleine epidemie der ziekte mede. De verklaring hiervan zochten wij in het feit, dat na de verbetering van de voedingstoestand in de na-oorlogse periode de behoefte aan vitamine C was toegenomen, welke behoefte door afwezigheid van citrusvruchten toen echter onvoldoende werd gedekt. Kort tevoren hadden wij een overeenkomstig feit waargenomen bij uit de gevangenkampen op Java gerepatrieerde kinderen. Deze ontvingen aan boord van de zeeschepen, die hen naar Nederland brachten, een voortreffelijke voeding. Daarbij steeg de behoefte aan verschillende vitamines. Het tekort aan die vitamines, dat zij in de gevangenkampen hadden verkregen — en wel betref dit vooral factoren van het vitamine B-complex — werd hierdoor vrij plotseling manifest. Het gevolg was, dat wij tijdelijk in de Kinderkliniek een staalkaart van deficiënties aan deze factoren te zien kregen.

Wanneer wij spreken over de vooruitgang, bereikt op het gebied der bestrijding van ziekten in de kinderleeftijd in de na-oorlogse periode, dan is er één voorbeeld, dat wij niet buiten beschouwing kunnen laten en wel de *prophylaxe van de poliomyelitis* of kinderverlamming. Op dit terrein zijn nl. in de laatste jaren zeer grote vorderingen gemaakt, in het bijzonder door het werk verricht in de Verenigde Staten, mede dank zij de belangrijke financiële steun van de aldaar bestaande National Foundation for Infantile Paralysis, door Franklin D. Roosevelt gesticht. Op het in September 11. te Rome gehouden internationale congres over poliomyelitis opende de voorzitter van



dien dag, de directeur van het Staatsseruminstituut te Copenhagen, Dr. *Ørskov*, de zitting, gewijd aan de bespreking van de immunisatie tegen deze ziekte, met de woorden: „Dames en Heren, wij beleven heden een mijlpaal in de geschiedenis van de polio”. En inderdaad, wie het voorrecht heeft gehad op die dag de corypheeën aan het woord te horen, die zich thans intensief met het vraagstuk van de actieve immunisatie tegen polio bezighouden en ook de Nobelprijswinnaar *Enders*, die met zijn medewerkers *Weller* en *Robbins* het geniale fundamentele werk heeft verricht, waardoor o.a. een bereiding van vaccins mogelijk werd, die kwam wel zeer onder de indruk van hetgeen in luttele jaren is bereikt.

In het kort is de geschiedenis deze: vóór 1949, toen *Enders*, werkende in het Kinderziekenhuis te Boston, voor het eerst mededeelde, dat het poliovirus gekweekt kon worden in de reageerbuis op menselijk weefsel dat geen zenuw-elementen bevatte, werd het onderzoek op dit terrein zeer geremd door het feit, dat men steeds op proeven bij dieren was aangewezen, al waren dit in de laatste jaren niet meer alleen apen. Met de door *Enders* en medewerkers in de Kinderkliniek te Boston ontdekte techniek bleek het mogelijk, stammen van alle drie bekende typen van het poliovirus gedurende een onbepaalde periode in vitro te kweken op een reeks menselijke weefsels. Deze ontdekking heeft verstrekkende gevolgen gehad. Zo bleek de besmettelijkheid van het virus gemeten te kunnen worden door het zgn. cytopathogene effect te bestuderen, d.w.z. door na te gaan de intensiteit der karakteristieke laesie, die het virus veroorzaakte in de cellen van het weefsel waarop het groeide. *Enders* c.s. toonden voorts aan, dat dezelfde methode ook gebruikt kon worden om na te gaan, in hoeverre het bloedserum anti-stoffen bevat, gericht tegen de verschillende virusstammen. Een groot aantal onderzoekers heeft zich sindsdien met deze techniek beziggehouden om verschillende aspecten van het polio-vraagstuk te bestuderen. Deze onderzoekingen hebben geleid tot de ontwikkeling van betrekkelijk eenvoudige en weinig kostbare methoden — veel goedkoper dan de vroegere methode, waarbij apen werden gebruikt — voor isolering en identificatie van polio-virussen, methoden die kunnen helpen bij het aantonen van het virus b.v. in de ontlasting en bij de serologische diagnostiek van verse of doorgemaakte infecties. Maar bovenal wordt deze weefselkweekmethode reeds op grote schaal toegepast bij het verkrijgen van virus voor de bereiding van twee soorten vaccins. Deze zijn resp. een door behandeling met formaline gedood vaccin van *Salk*, bereid uit alle drie serologische typen van poliovirus dat gekweekt werd op weefselculturen van nierweefsel van apen, en een avirulent, levend vaccin waarmede o.a. *Sabin* werkt. Bij gebruik van een levend, avirulent vaccin, zoals bij de gele koorts wordt aangewend, zou men een onschuldige infectie verwekken, die echter immuniserend werkt. Met het door formaline gedode vaccin, door weefselkweek verkregen, zijn door *Salk* c.s. ongeveer een half miljoen kinderen ingeënt. De resultaten zijn nog niet bekend. Maar wij weten reeds uit de uitkomsten van een reeks waarnemingen, dat door inenting met kleine hoeveelheden van een trivalent vaccin de vorming van antilichamen tegen alle drie typen van het polio-virus wordt opgewekt. Voorts is van ernstige overgevoeligheidsreacties na herhaalde inspuiting van het vaccin tot dusverre niets gebleken, maar op dit punt is voorzichtigheid nog geboden. Ook over de duur van de eventueel door de inspuiting van het vaccin opgewekte immuniteit zijn wij thans nog in het onzekere. Vele vragen zullen nog beantwoord moeten worden, alvorens wij van dit vaccin van *Salk* zullen kunnen zeggen, dat wij een officieel poliovaccin bezitten. Hetzelfde geldt wellicht in nog sterkere mate voor een levend avirulent



vaccin, dat eveneens tegen alle drie typen van het virus gericht moet zijn. Maar ook hier zijn door het werk van *Sabin* e.a. reeds grote vorderingen gemaakt, die goede hoop voor de toekomst geven.

Gaan wij thans over tot de bespreking van enkele problemen op het gebied der *diagnostiek en therapie*.

Een gans nieuw aspect heeft in de na-oorlogse jaren de *paediatrische cardiologie* verkregen. Onder de vele aangeboren hartgebreken waren er voor de oorlog slechts enkele, die wij tijdens het leven der patiëntjes met enige zekerheid durfden te diagnostiseren. Voor chirurgische behandeling kwam toen sinds kort slechts één aangeboren hartgebrek in aanmerking, de zgn. open ductus Botalli. De door onze landgenoot en winnaar van de Nobelprijs *Einthoven* ontdekte electrocardiographie had volgens sommigen voor de kinderleeftijd eigenlijk geen betekenis. Thans is de toestand radicaal gewijzigd; een modern cardiologisch onderzoek in de kinderleeftijd zonder electrocardiographie is ondenkbaar. Maar naast de electrocardiographie en de gebruikelijke klinische methoden van onderzoek, die, zoals het Röntgenonderzoek, verfijning hebben ondergaan en waarmede een autoriteit als Dr. *Helen Taussig* in Baltimore voor de diagnostiek belangrijke uitkomsten verkreeg, zijn andere diagnostische methoden naar voren gekomen, die voor diagnostiek en physiologisch onderzoek van meerdere aangeboren hartgebreken van essentieel belang zijn. Bij aanwezigheid van een goed instrumentarium en geschoolde krachten kunnen deze methoden ook bij kinderen veilig worden toegepast. Ik noem van deze methoden vooral de bepaling van de circulatietijd, de angiocardigraphie, beschreven door *Castellanos, Pereiras* en *García*, de hartcatheterisatie en de phonocardiographie, waarvan reeds in 1894 door *Einthoven* en *Geluk* de grondslag is gelegd.

Omtrent de oorzaak van de aangeboren misvormingen van het hart tasten wij nog in het duister. In de regel kan de aetiologie niet met zekerheid worden aangewezen. Soms komen meerdere gevallen in één familie of in verschillende generaties van een familie voor, zodat de indruk wordt verkregen, dat een hereditaire factor een rol speelt. Anderzijds zijn door waarnemingen uit de laatste jaren exogene factoren naar voren gekomen, die tijdens de zwangerschap inwerken. Dit is vooral te danken aan de mededelingen der Australische onderzoekers *Gregg* en *Swan* uit de jaren 1941 en 1942, die bij een groot percentage der kinderen van moeders, die gedurende de eerste drie maanden der zwangerschap rode hond hadden doorgemaakt, een reeks aangeboren afwijkingen vaststelden, waaronder vaak een aangeboren hartgebrek. Dat andere virusziekten in dit opzicht ook een belangrijke aetiologische betekenis zouden hebben, is nog geenszins bewezen. In het dierexperiment is het gelukt door bepaalde vitamine-deficiënties in de voeding van het moederdier aangeboren hartgebreken teweeg te brengen bij een belangrijk percentage der jongen. Voor de menselijke pathologie is echter omtrent deze mogelijke invloed van de voeding nog niets met zekerheid bekend.

Om U een denkbeeld te geven van de betekenis, die de toepassing van moderne methoden voor onderzoek en behandeling van kinderen met aangeboren hartgebreken heeft gekregen en waarbij tal van bijzonderheden van verschillende aangeboren hartgebreken voor den dag zijn gekomen, noem ik U enkele cijfers uit de Kinderkliniek dezer universiteit. In de jaren 1949, 1950, 1951, 1952, 1953 en 1954 werd het poliklinische spreekuur van onze kliniek respectievelijk bezocht door 52, 58, 66, 84, 68 en 129 patiëntjes met een aangeboren hartgebrek. Hiervan werden na nauwkeurig onderzoek in deze jaren door Prof. *Boerema* geopereerd resp. 7, 10, 17, 22, 27 en 36 patiëntjes. Het is



hier de plaats een woord van dank uit te spreken in het bijzonder tot mijn medewerkers *Hartog, de Bruijne* en *de Groot* en voorts tot Dr. *Fermin* en zijn staf, die onder moeilijke omstandigheden de mogelijkheid hebben ontwikkeld tot het verrichten van een modern diagnostisch onderzoek bij deze patiëntjes in de Kinderkliniek.

Deze vooruitgang in de diagnostische mogelijkheden bij de aangeboren hartgebreken vond ten dele plaats ongeveer gelijktijdig met een buitengewone ontwikkeling van de hartchirurgie. Thans ziet het er naar uit, dat het tempo van de chirurgische mogelijkheden dat der diagnostische wel eens voorbij zou kunnen streven. Dit zou betekenen, dat een belangrijk groter aantal kinderen met bijzondere — en ten dele gecompliceerde — aangeboren hartgebreken na een zorgvuldige diagnostiek voor operatie in aanmerking zal kunnen komen. Aan de Kinderkliniek de verantwoordelijke taak om de diagnostiek nog zoveel mogelijk te verfijnen en steeds zorgvuldig na te gaan, welke patiëntjes geopereerd kunnen worden. Daarnaast zullen wij nog gedurende een groot aantal jaren moeten nagaan, welke gevolgen deze operaties zullen hebben voor de geestelijke en lichamelijke ontwikkeling der geopereerde kinderen.

In dit verband willen wij nog twee aandoeningen uit de kinderleeftijd noemen, die thans met veel meer succes dan voorheen operatief kunnen worden behandeld. Dit zijn de congenitale stenose van de slokdarm en het megacolon congenitum of de ziekte van Hirschsprung.

Bij de operatieve behandeling van de stenose van de slokdarm heeft de paediatr grote verantwoordelijkheid bij de voor- en nabehandeling.

De successen die thans bij de operatieve behandeling van de ziekte van Hirschsprung worden verkregen, zijn te danken aan het nieuw verworven inzicht, dat in alle gevallen dezer ziekte in een bepaald segment van de darm, meestal in het rectum of rectosigmoid, de gangliencellen ontbreken of zeer sterk verminderd zijn, waardoor de voortplanting van de peristaltiek van de darm gestoord is. Dit inzicht heeft geleid tot de operatie van *Swenson*, waarbij de uit neurologisch oogpunt deficiënte zône van de darm wordt weggenomen.

Een probleem, dat zich bij een zeer belangrijk percentage onzer poliklinische en klinische patiëntjes als nevenprobleem voordoet, is dat der *tandcaries*. Voor de kinderleeftijd heeft dit vraagstuk om meer dan één reden een bijzondere betekenis. Er zitten aan dit vraagstuk enige aspecten, die gewoonlijk niet naar voren worden gebracht en die ik hier in het kort met U wil bespreken. Ik zal het dus niet hebben over de invloed van locale factoren, zoals koolhydraat bevattend voedsel en speciaal ook snoepgoed, dat zich gemakkelijk aan de tanden hecht en op deze wijze een schadelijke bacteriewerking met de gevolgen hiervan in de hand werkt, en evenmin over een maatregel als fluorering van drinkwater als massa-maatregel ter prophylaxe van caries.

Voor aandoeningen als tandcaries, die zich reeds op zeer jeugdige leeftijd kunnen manifesteren, is, evenals voor aangeboren afwijkingen, tegenwoordig de vraag van de oorzaak en de praeventie aan de orde van de dag. Onze kennis op dit terrein, hoewel nog fragmentarisch, is grotendeels ontleend aan het dierexperiment, maar daarnaast ook aan de menselijke pathologie. Hebben deze experimenten en deze klinische ervaringen uitkomsten opgeleverd, die voor het cariesvraagstuk direct of indirect van betekenis zijn? Ter beantwoording van deze vraag kunnen wij er op wijzen, dat tot de aangeboren afwijkingen, die kunnen optreden tengevolge van bepaalde infecties van de moeder in het begin der zwangerschap, ook die behoren aan kaak en gebit. Voor het vraagstuk dat ons thans bezighoudt is daarbij de waarneming van *Evans* van veel



belang, nl. dat de meeste kinderen der moeders door *Gregg* en *Swan* beschreven, die tengevolge van rode hond van de moeder aangeboren afwijkingen vertoonden, ook anomalieën aan de tanden hadden, zoals email-hypoplasie en scherp toelopende incisivi. Voorts vond *Evans* vaak een laat doorbreken van de tanden en caries der tanden.

Van minstens evenveel belang voor het cariesvraagstuk moeten worden geacht de proefondervindelijke onderzoekingen over de invloed van een inadequate voeding tijdens zwangerschap en lactatieperiode. De bestudering van dit vraagstuk heeft reeds tal van feiten opgeleverd, die voor de pathologie van de kinderleeftijd van grote betekenis zijn. Ten dele vallen deze feiten op het gebied der vitamines. Het dierexperiment heeft daarbij geleerd, dat tekorten in de voeding van het moederdier tijdens de zwangerschap veelal eerder bij de jongen tot uiting komen dan bij de moeder. In dit verband wil ik o.a. noemen de proefondervindelijke waarnemingen van *Hale* en *Mellanby* en vooral die van *Warkany*.

De betekenis van vitamine C voor skelet en gebit is van ouds bekend. Door de recente fraaie onderzoekingen van onze landgenoot *van Wersch* is deze wederom onderstreept.

Van de andere factoren waardoor aangeboren afwijkingen, waaronder niet zelden aan kaak en gebit, zijn teweeggebracht wil ik hier nog noemen: bestralen met Röntgen- en radiumstralen, endocrinologische factoren, zoals injecties van insuline en cortison, en zuurstoftekort. De schadelijke invloed van een zuurstoftekort tijdens de zwangerschap is in de laatste jaren vooral door *Ingalls* in dierproeven zeer uitvoerig bestudeerd. Zijn onderzoekingen zijn zo belangrijk, omdat klinische en epidemiologische feiten er op wijzen, dat anoxie of zuurstoftekort van de foetus (bijv. door bloeding uit de placenta of door abnormale placenta) bij de mens ook een belangrijke oorzaak is van vele gevallen van dood van de foetus en van congenitale afwijkingen. *Ingalls* heeft bijv. groepen zwangere muizen op bepaalde tijdstippen van de zwangerschap telkens gedurende vijf uur blootgesteld aan een atmosfeer, die wat het zuurstofgehalte betrof, overeenkwam met verschillende hoogten boven het niveau van de zee. Tot de waargenomen aangeboren misvormingen bij de jonge muizen behoorde o.a. een gespleten verhemelte. In 67 foetussen, die een anoxie, overeenkomende met een hoogte van 9.000 meter overleefden, vertoonde 13 % dit defect, dat bij geen der 690 contrôle-foetussen werd waargenomen.

Door het aantonen, dat zuurstoftekort en voedseltekorten van het moederdier aangeboren afwijkingen kunnen veroorzaken, evenals vele chemische stoffen, bestraling en infecties van de zwangere vrouw en hormonen, is de opvatting gewijzigd, dat de meeste aangeboren afwijkingen hereditair zijn. Hierbij is men echter te ver gegaan door ten onrechte aan te nemen, dat de meeste aangeboren afwijkingen door omgevingsfactoren worden veroorzaakt. In den regel is stellig sprake van een combinatie van omgevings- en hereditaire factoren. *Ingalls* vond ook reeds, dat een bepaalde aangeboren afwijking door zuurstoftekort bij de ene muizenstam gemakkelijker te verwekken was dan bij de andere. Met dergelijke ervaringen dient men ook bij het cariesprobleem rekening te houden en zeer zeker voor zover het de caries bij het zeer jonge kind betreft.

*Fraser* heeft de betekenis van deze combinatie van hereditaire en omgevingsfactoren bij dieren eveneens aangetoond door zijn proeven met cortison, dat hij bij zwangere muizen op zes achtereenvolgende dagen intramusculair inspoot. Al naar de stam muizen die hij gebruikte was bij deze cortison-



behandeling de frequentie van gespleten verhemelte bij de jonge muisjes zeer wisselend. Bij gebruik van hydrocortison inplaats van cortison nam de frequentie van het voorkomen van gespleten verhemelte nog toe.

De proeven van *Fraser*, overgebracht op de mens, zouden dus de vaak waargenomen familiale verspreiding van een aangeboren afwijking kunnen verklaren. Of met andere woorden: zij zouden kunnen toelichten het verschil in gevoeligheid van een zwangere vrouw voor een schadelijk agens in de omgeving, dat tot aangeboren misvorming bij de foetus kan leiden.

Ik ben op deze punten wat dieper ingegaan, omdat men niet kan spreken over caries van het jonge kind zonder de voeding en de gezondheidstoestand van de moeder tijdens de zwangerschap in aanmerking te nemen, naast hereditaire factoren.

Zeer uitgebreid is het aantal onderzoeken in de laatste jaren verricht op het terrein der *bloedstolling*. De betekenis van deze onderzoeken voor de kindergeneeskunde schuilt vooral in het feit, dat er vele afwijkingen in dit stollingsmechanisme voorkomen, die oorzaak zijn van een aangeboren neiging tot het optreden van bloedingen. Door de onderzoeken van de laatste jaren is een aantal van deze tot dusverre niet bekende toestanden als zelfstandige eenheid ontdekt, welke ontdekking tal van vragen heeft doen rijzen, die op beantwoording wachten.

Een physiologische neiging tot het optreden van bloedingen van voorbijgaande aard bestaat bij ieder kind in de eerste levensdagen. Indien tengevolge van dit physiologische verschijnsel bloedingen optreden, kunnen deze van geen betekenis zijn. Soms echter zijn deze ernstig en kunnen dan aanleiding geven tot belangrijke beschadiging van inwendige organen, vooral van de hersenen. Een scherpe scheiding tussen deze morbus haemorrhagicus neonatorum en bloedingen tengevolge van een geboortetrauma is veelal moeilijk te maken. Men kan zeggen, dat het trauma vaak geen bloeding zou veroorzaken, indien er niet een neiging tot het optreden van bloedingen bestond. De gevolgen van deze bloedingen komen lang niet altijd direct na de geboorte van het kind tot uiting. Veel indruk hebben in dit opzicht de publicaties van *Ingraham* en *Matson* te Boston gemaakt over het zgn. subdurale haematoom in de zuigelingenleeftijd, d.w.z. een bloeduitstorting onder één der hersenvliezen. Wij hebben hier te maken met een aandoening, die onder een andere naam reeds ten tijde van *Virchow* bekend was. De reactie van het weefsel rondom de bloeding werd toen ten onrechte voor een ontstekingsreactie gehouden. De uitspraak van de genoemde onderzoekers te Boston in het jaar 1939, dat de frequentie waarmee het subdurale haematoom bij zuigelingen wordt gevonden, evenredig is aan de intensiteit waarmee er naar gezocht wordt, is althans in de Verenigde Staten ten volle bevestigd. Slechts in een deel der gevallen is in de anamnese een geschiedenis van een hersentrauma. De verschijnselen, die op het bestaan van een dergelijke bloeduitstorting kunnen wijzen, lopen zeer sterk uiteen. Dit is dus een voorbeeld van een aandoening zonder typisch klinisch beeld. Vaak bestaan de verschijnselen uit stuipen of hardnekkig braken of onverklaarbare koortsp perioden, d.w.z. uit verschijnselen, die op deze leeftijd bij vele andere ziekten voorkomen. Nu men meer op het bestaan van de aandoening bedacht is, kan men ook de maatregelen nemen, die eventueel vereist zijn voor een zekere herkenning. Een belangrijk percentage der patiëntjes van *Ingraham* en *Matson*, dat neurochirurgisch is behandeld, heeft zich daarna normaal ontwikkeld.

Wanneer men zich in de laatste jaren meer intensief is gaan bezighouden met de bestudering van de factoren, die tijdens de zwangerschap hun invloed

