

more relaxed. He should have more time available for the investigation of disease processes in the general practice environment, and one likes to hope that the result of this will be that his referral rate or even admission rate to hospital will diminish and that, in fact, the general standard of his medical practice will improve. Further, if time is saved it can be used in other aspects of medical practice, e.g. the fulfilling of clinical assistantships, the carrying out of general practice research or even the availability for boards and anaesthetics and responsibilities of that sort. All of these advantages to a greater or less extent were statistically established in our work study investigation on the Practice Nurse.³⁾

There may be disadvantages from the patients' point of view. The reduction in the number of patient-doctor contacts, i.e. the nurse carrying out a screening process and thereby doing initial visits and initial consultations will reduce the number of times the average patient will be in contact with his doctor. With appointment systems, the „impulse” consultation is virtually stopped. An effective appointment system demands of the patient an act of assessment and decision, and one

³⁾ Reports from General Practice – The Practice Nurse – Council of R.C.G.P., September 1965.

might also say that for the patient the immediate and total availability of the doctor is lost.

From the doctors' point of view, the establishment of new methods faces him with the responsibility of a continuing process of assessment and review to keep his organisation up to scratch. As an illustration of this, figure 1 and 2 show that in spite of the increase in practice size for the two years in question, a reduction in the consultations and an increase in the visits occurred. This latter was partly due to the advent of a group of 1500 patients with a mass of undiagnosed pathology and used to a pattern of practice different from ours. The reduction in consultations was by design to allow us to increase the average length of consultations — but the rise in the number of visits was an unexpectedly large effect and an indication of strain in the organisation.

It is a basic fact that doctors will always fill their working day whatever their work load, and Hodgkin and Gilley have shown this very effectively in their article on „Work Study and The Practice Nurse in a Two Man Practice”, published by the Royal College of General Practitioner in September, 1968. They show that this is done unconsciously by over-visiting when the stress is over which may not prevent the ill effects of the arbitrary and hurried decisions made during the period of stress.

Aangeboren en verworven hartaandoeningen door virusinfecties*

DOOR DR. J. B. WILTERDINK**

Virusinfecties kunnen tijdens drie perioden aanleiding geven tot schade aan het hart. Deze perioden zijn: tijdens de embryogenese — vroeg in de zwangerschap —; vlak voor de geboorte — laat in de zwangerschap — en na de geboorte — vanaf de zuigelingenleeftijd tot ver in de volwassen leeftijd —.

Virusinfecties tijdens de embryogenese. Er wordt geschat dat op de 1 000 levendgeborenen ongeveer zes zuigelingen met aangeboren hartafwijkingen ter wereld komen. Twee procent hiervan wordt — althans buiten de epidemische jaren — aan rubellavirus toegeschreven. Besmetting van de gravida, vooral tijdens het eerste trimester van de zwangerschap met rubellavirus, kan aanleiding geven tot het ontstaan van afwijkingen bij de vrucht.

* Naar een voordracht, gehouden in het kader van de Boerhaave cursus „Actuele aspecten van de cardiologie”, Leiden, 1968.

** Laboratorium voor Medische Microbiologie der Rijksuniversiteit te Leiden.

Samenvatting. Er wordt een overzicht gegeven van virusinfecties die voor het hart van betekenis kunnen zijn. Op de rol van rubellavirus en coxsackievirus bij besmetting tijdens de zwangerschap en vooral van coxsackievirus na de geboorte wordt de nadruk gelegd. Mogelijkheden, maar ook onmogelijkheden, van preventie worden vermeld.

De kans op congenitale afwijkingen door rubellavirus wordt sterk uiteenlopend beoordeeld; dit blijkt vooral af te hangen van de wijze van onderzoek. Men kan namelijk — enquêtegewijs — retrospectief te werk gaan; in publikaties waarin een op dergelijke wijze uitgevoerd onderzoek wordt beschreven, worden kansen variërend van twintig tot zeventig procent genoemd. Bij een dergelijke wijze van onderzoek wordt uitgegaan van het met afwijkingen geboren kind; er wordt nagegaan of de moeder zich herinnert in het eerste gedeelte

van haar zwangerschap mogelijk een rubella-infectie te hebben gehad.

Bij prospectief onderzoek — waarschijnlijk een reëlere benaderingsmogelijkheid — gaat men uit van de zwangere; er wordt nagegaan hoeveel van de aan rubella lijdende vrouwen straks een kind met afwijkingen ter wereld brengen. Volgens de prospectieve methode komt men tot schattingen van vijf tot twintig procent (*Lundström*). Omstreeks diezelfde tijd is er een groot Brits onderzoek gedaan, dat met ongeveer dezelfde schattingen komt als het Zweedse onderzoek (*Manson en medewerkers*). Waarschijnlijk is men niet ver bezijden de waarheid wanneer men aanneemt dat het risico in de buurt van één op zeven ligt.

Vooraf de eerste drie maanden van de zwangerschap vormen een kritische fase en binnen dat trimester vooral de eerste twee maanden. Toch houdt de „rode hond-werkgroep”, ingesteld in Nederland in 1947, rekening met het vóórkomen van afwijkingen bij rubella-infecties in de vierde maand. Tegelijkertijd wordt echter aangegeven dat de termijn „hiermee ruim is gesteld” (*Geneeskundige hoofdinsectie*).

Het zogenaamde rubellasyndroom omvat misvormingen van het centrale zenuwstelsel, het gehoor, het gezichtsvermogen en het hart. In het hart kunnen zich onder andere septumdefecten, stenose van aorta- of pulmonaalostium en een openblijven van de ductus Botalli voordoen.

De pathogenese kan men zich als volgt voorstellen. Op een bepaald ogenblik circuleert virus in het moederlijke bloed, dit virus dringt via de placenta in de vrucht. Elk orgaan heeft — tijdens de genese — een zogenaamde kritieke fase; dit betekent, dat de aard van de afwijkingen bij het embryo wordt bepaald door het tijdstip van besmetting. Teratogene factoren kunnen dan ook slechts gedurende een bepaalde periode van de zwangerschap hun invloed doen gelden. Bij de mens bereikt de zogenaamde misvormingscurve zijn hoogtepunt tussen de 20ste en 40ste dag na implantatie van het bevruchte ei. Een gespleten palatum zal het gevolg zijn van een beschadigende factor vóór de 30ste dag; daarna immers is de aanleg van dit gebied voltooid. De septa van het hart ontwikkelen zich ongeveer tussen de 30ste en 35ste dag van de embryogenese; dit betekent derhalve een kans op septumdefecten bij besmetting in de periode overeenkomend met de 40ste tot de 50ste dag sedert de laatste menstruatie: de noxe kan immers vooral schade aanrichten tijdens de groei en ontwikkeling van het betrokken orgaan. Na de 45ste tot 50ste dag van de embryogenese of anders gezegd, na de negende week of vanaf de derde maand van de zwangerschap is de kans op congenitale infecties door rubella-infecties veel geringer.

Sedert enkele jaren beschikt men in het virologische laboratorium over weefselkweektechnieken, waardoor het rubellavirus kan worden aangetoond en gekweekt. Aanvankelijk geschiedde dit door

een zogenaamde interferentietechniek, later ook door een directe aantooningswijze. Daarbij bleek dat bij het geïnfecteerde kind rubellavirus gedurende lange tijd kon worden aangetroffen; geslaagde isolatiepogingen zijn bij kinderen met congenitale afwijkingen tot ver na de geboorte gemeld. Bij een „normale” rubellavirusinfectie bij kinderen en volwassenen is het virus doorgaans slechts korte tijd aantoonbaar.

Welke factoren deze „chronische” infectie, dikwijls naast het voorkomen van antistoffen, bepalen is niet bekend. Het verschijnsel vormt een der boeiendste hoofdstukken uit de virologie. Een en ander zal zeker in de komende jaren nader worden onderzocht en in toenemende mate zal dit worden gezien als een fenomeen van de allergrootste betekenis. Van de vele ziekten waarvan de aetiologie nog volkomen duister is, zal misschien enig verband met een virusinfectie nog eens komen vast te staan.

Van een persisterende aanwezigheid van virus binnen een organisme, naast het circuleren van specifieke antistoffen in lichaamsvochten, zijn vele voorbeelden bekend: de oudst bekende is waarschijnlijk de herpes hominis (vroeger genoemd herpes simplex) virusinfectie, tengevolge waarvan onder meer koortsuitslag kan ontstaan. Het virus blijft intracellulair aanwezig, het geeft op gezette tijden aanleiding tot verschijnselen, terwijl antistoffen in het bloed circuleren.

Bij rubella van de zwangere zijn circa tien dagen na het uitbreken van het exantheem veranderingen in de endotheelcellen van de chorionvaten waarneembaar. Men vindt typische eosinofiele inclusions, zoals ook bij „in vitro” proeven konden worden waargenomen (*Selzer*). De cellen gaan daarna waarschijnlijk te gronde, zij worden als kleine „emboli” het embryonale vaatstelsel binnengevoerd. Daar zetten zij zich dan vast als een soort „metastasen” (*Töndury*).

Wat zich in de embryonale cellen en weefsels afspeelt is mogelijk te begrijpen door in vitro waarnemingen. In celkweken zijn namelijk chromosombreuken waargenomen en wat mogelijk nog belangrijker is: mitoseremmingen (*Boué en medewerkers; Plotkin en Vaheri*). Infectie van cellen met rubellavirus induceert de produktie van een stof, waarschijnlijk van eiwitachtige aard, die de celdeling remt. Die stof heeft men van viruskweken kunnen scheiden; daarmee kon in nieuwe kweken remming van de celdeling worden teweeggebracht. Aan deze stof is voorlopig de naam RVIMI („rubella-virus-induced-mitotic-inhibitor”) gegeven. Men zou zich een soortgelijk mechanisme kunnen voorstellen bij infecties tijdens de zwangerschap door andere virussen.

Naast rubellavirus, dat als schade veroorzakend agens al ruim een kwart eeuw (*Gregg*) bekend is, is kort geleden ook coxsackievirus geïncrimineerd. Dit virus, behorend tot de enterovirusgroep en genoemd naar het plaatsje Coxsackie in de U.S.A. waar het voor het eerst werd aange-

toond (*Dalldorff en Sickles*), is onder meer bekend als veroorzaker van meningitis en van de Bornholmse ziekte.

Bij een onderzoek in de Verenigde Staten (*Brown en Evans*) is de mogelijk pathogene betekenis van dit virus gebleken. Meer dan zes jaar lang zijn in de staat Michigan een kleine 10 000 gravidæ gevolgd. Van ieder werd in het begin van de zwangerschap een bloedmonster afgenomen en tegen het einde nogmaals. De serummonsters werden bewaard om in een later stadium te worden onderzocht. De aanstaande moeders werd verzocht een soort dagboek bij te houden waarin zij moesten vermelden of zich tijdens hun graviditeit verschijnselen van ziek zijn, koorts, en dergelijke hadden voorgedaan. Indien na de partus anomalieën werden gezien bij het kind, werden de betreffende serumparen onderzocht tegelijkertijd met bij iedere gravida passende, geselecteerde controles, de zogenaamde „matched controls”.

In het totaal werd bij 3,5 procent van de kinderen congenitale afwijkingen gevonden van min of meer ernstige aard. Hiervan had 17 procent (dit is 0,58 procent van het totaal) een hartafwijking. De sera werden onderzocht op de aanwezigheid van antistoffen tegen alle typen coxsackie B, coxsackie A9, enkele ECHO-typen, adeno- en rubellavirus. Het bleek, dat vooral de coxsackie B3 en B4 infecties significant vaker werden gevonden in de groep moeders die een kind met afwijkingen ter wereld hadden gebracht, dan in de groep der gezonde controles. In de groep met afwijkingen bedroeg het gemiddelde aantal infecties (met alle typen) per persoon 0,98 procent — bijna iedere vrouw was dus besmet geweest — terwijl in de controlegroep slechts bij 0,37 procent aanwezigingen hiervoor konden worden gevonden.

De afwijkingen aan het hart bestonden onder meer uit defecten in het ventriculaire septum en opengebleven ductus arteriosi.

Bovendien bleek — en ook dat is een uitermate belangrijke vaststelling — dat meer dan de helft van de coxsackie-infecties niet door de desbetreffende vrouw was bemerkt en niet zou zijn ontdekt wanneer geen serologisch onderzoek zou zijn gedaan. Rubellavirus is bij dit onderzoek geen factor van betekenis geweest.

Aan de betekenis van coxsackievirusinfecties bij het ontstaan van congenitale hartafwijkingen wordt terecht veel belang gehecht (*Editorial*). Naast rubellavirus en sedert korte tijd dus mogelijk ook coxsackievirus zijn — min of meer incidenteel — andere virussen beschuldigd van een zekere teratogene werking. Zij zijn naar alle waarschijnlijkheid van minder betekenis.

Virusinfecties vlak voor de geboorte. De zogenaamde myocarditis neonatorum kan optreden gedurende de eerste dagen tot weken van het leven. Deze aandoening is dikwijls het gevolg van een coxsackie type B infectie van de moeder vlak voor de partus, derhalve in utero. Het is een ernstig

ziektebeeld met een hoge letaliteit van ongeveer 50 procent. Zeer jonge zuigelingen kunnen tengevolge hiervan aan een acute hartdood sterven. Behalve het hart zijn dikwijls ook andere organen aangetast; men spreekt wel van „virale sepsis” (onder meer *Verlinde en medewerkers*).

Ook andere virussen zijn in dit verband genoemd. In ons laboratorium is bijvoorbeeld in 1967 een coxsackie type A9 virus geïsoleerd uit de hartspier van een levenloos geboren kind. Er werden door de patholoog-anatoom geen tekenen van myocarditis gevonden; de theoretische mogelijkheid bestaat dat het virus in feite uit zich in het hart bevindend bloed werd geïsoleerd.

Bij de moeder werden in bloed, dat vlak na de bevalling was afgenomen, complementbindende antistoffen tegen coxsackie A9 antigenen aangetroffen. De moeder had medegedeeld zich in de periode van zeven tot tien dagen voor de geboorte van haar kind wat „griepig” te hebben gevoeld; overigens leefde haar kind nog op de dag voor de partus.

Virusinfecties na de geboorte. Myocarditis neonatorum kan ook het gevolg zijn van een besmetting — waarschijnlijk wederom door de moeder — vlak na de geboorte. Ook dan is zeer dikwijls coxsackie B virus het oorzakelijke agens.

Ook op latere leeftijd speelt coxsackievirus de belangrijkste rol; het is weer vooral type B dat op de voorgrond treedt. Zo zijn herhaaldelijk coxsackie B virusstammen geïsoleerd uit pericardvocht bij lijdende aan pericarditis; een aetiologisch verband mag men dan gerader leggen dan bij het aantreffen van dit enterovirustype in de faeces van de patiënt. Vrij zeker kan ook de zogenaamde constrictieve pericarditis een gevolg zijn van een eerder doorgemaakte coxsackie B infectie die een acute pericarditis had teweeg gebracht (*Howard en Maier*).

Daarnaast zijn er — dikwijls alleen serologische — aanknopingspunten voor een coxsackie B virusaetiologie van myocarditis en ook van endocarditis bij volwassenen. De interpretatie van een laboratoriumuitslag blijft echter uiterst moeilijk en een conclusie in individuele gevallen kan zelfs gewaagd worden genoemd. Strikt genomen mag men, zelfs bij het vinden van een significante titerstijging in een adequaat afgenomen serumpaar — dat wil zeggen het eerste serum vroeg in de acute fase van de ziekte en het tweede enkele weken later — alleen vaststellen dat de patiënt in een periode samenvallend met ziek zijn, in contact is geweest met een bepaald antigeen, maar niet dat een causale relatie onmiddellijk voor de hand ligt.

Ook andere virussen kunnen vermoedelijk van betekenis zijn. *Christodouloupoulou en Havredaki* vermeldden de isolatie van coxsackie A9 virus uit een myocarditispatiëntje. Hierbij zij opgemerkt, dat zij dit virus aantoonde in de keel en in de faeces, dat antistoffen in het bloedserum zijn aan-

getroffen, maar dat geen poging tot isolatie uit het hart is vermeld.

In een experimenteel onderzoek bij muizen is door *Lerner* coxsackie A9 virus uitvoerig bestudeerd. Ook de invloed van inspanning en „stress” (hij liet de muizen zwemmen) is hierbij nagegaan. De tekenen van myocarditis waren in die gevallen weliswaar niet duidelijker uitgesproken, maar wel kon hij een grotere hoeveelheid virus in het myocard aantonen dan onder normale omstandigheden. Ook toediening van corticosteroiden bevorderde de vermenigvuldiging van het virus. *Lerner* veronderstelt dat er binnen de coxsackie A9 groep stammen zijn met een speciale affiniteit voor de hartspier.

Ongeveer twintig jaren geleden werd nogal aandacht besteed aan het zogenaamde EMC (encefalomyocarditis)-virus, dat oorspronkelijk is geïsoleerd uit een aap. Van grote betekenis voor de mens lijkt dit virus niet.

Voorts is een zekere affiniteit van reovirus voor de menselijke hartspier beschreven (*Wilterdink en medewerkers*). Een veertigjarige vrouw overleed onder het klinische beeld van een cerebrovasculair accident bij een myocarditis e causa ignota. In het myocard werden plaatselijk ten dele verse necrosen van spiervezels gevonden met proliferatie van jonge bindweefselcellen. Uit de hartspier werd reovirus geïsoleerd, dat bij zuigelingmuizen haardjes van necrose in hart en lever teweegbracht.

Ook andere virussen zijn wel eens, maar steeds min of meer incidenteel, in verband gebracht met aandoeningen van het hart. Zij zullen hier niet afzonderlijk worden besproken. In *tabel 1* zijn nog eens de verschillende virussen weergegeven, die van belang kunnen zijn voor ziekten van het hart.

Tabel 1. Aangeboren en verworven hartaandoeningen door virusinfecties.

Tijdstip van besmetting	Virus
Tijdens de embryogenese	Rubella Coxsackie B
Vlak voor de geboorte	Coxsackie B Coxsackie A
Na de geboorte	Coxsackie B Coxsackie A Reo Encefalomyocarditis Echo? Polio? Influenza? Bof? Vaccinia?

De dominerende positie van coxsackievirus type B is opvallend. Men zal dan ook bij elke epidemie van „zomergriep” veroorzaakt door een der typen coxsackie B (er zijn zes in antigeen opzicht van elkander verschillende typen), rekening moeten houden met het mogelijk voorkomen van myocarditis en/of pericarditis en ook met het even-

tuel later voorkomen van congenitale hartaandoeningen. Voorspellingen over aantallen en percentages zijn moeilijk te doen; een epidemiologische evaluatie wordt nog bemoeilijkt doordat tijdens de typische enterovirusseizoenen (zomer en nazomer) in de faeces van ongeveer vijf procent van de gezonde personen coxsackievirus kan worden gevonden.

Mogelijkheden van preventie. Deze zijn voor virusinfecties die door een ander virus dan door rubellavirus worden veroorzaakt vrijwel nihil. Er zijn te veel verschillende typen om een gerichte preventie mogelijk te maken. Dikwijls wordt de infectie nauwelijks ervaren, bovendien is het moment van besmetting doorgaans niet bekend. De incubatietijd is zeer kort; deze wordt bij coxsackievirusinfecties niet langer dan drie tot vijf dagen geacht. Al deze omstandigheden maken de mogelijkheid van preventie betrekkelijk denkbeeldig.

Voor rubella ligt de zaak wat gunstiger. De incubatietijd is langer — tien tot veertien dagen — en er is slechts een enkel immunologisch type. Er wordt aangenomen, dat infectie van de vrucht in utero kan worden voorkomen door het tijdig toedienen van gammaglobuline, dat wil zeggen vroeg in de incubatietijd. Indien men over specifiek menselijk gammaglobuline beschikt (rubella-hyperimmuungammaglobuline) kan men twee ml intramusculair inspuiten. Dikwijls wordt echter „gewoon” menselijk gammaglobuline gegeven, waarvan men dan vijftien ml moet toedienen. Ook dit moet intramusculair worden gedaan, hiervoor kan men dan het beste de glutaeaalstreek beiderzijds gebruiken.

Summary. A review is given of viral infections having significance for the human heart. The role of rubellavirus and of Coxsackievirus in infections during pregnancy, and especially of Coxsackievirus after birth is emphasized. Possibilities, but also impossibilities of prevention are mentioned.

- Boué, A., S. A. Plotkin en J. G. Boué (1965) Arch. ges. Virusforsch. 16, 443.
 Brown, G. C. en T. N. Evans (1967) Amer. med. Ass. 199, 183.
 Christodouloupoulou, G. en M. Havredaki (1968) Arch. ges. Virusforsch. 23, 71.
 Dalldorff, G. en G. M. Sickles (1948) Science 108, 61.
 Editorial (1968) Amer. Heart J. 75, 145.
 Geneeskundige Hoofdinspectie (1964) „Rubeola en zwangerschap”, juni-bulletin.
 Gregg, N. M. (1942) Trans. ophthal. Soc. Aust. 3, 35.
 Howard, E. J. en H. C. Maier (1968) Amer. Heart J. 75, 247.
 Lerner, A. M. (1965) Progr. med. Virol. 7, 97.
 Lundström, R. (1962) Acta paediat. 51, suppl. 133.
 Manson, M. M., W. P. D. Logan en R. M. Loy. Rubella and other virus infections during pregnancy, Reports on public health and medical subjects, nr. 101, London, 1960.
 Plotkin, S. A. en A. Vaheri (1967) Science 156, 659.
 Selzer, G. (1963) Lancet II, 336.
 Töndury, G. (1965) Triangel 7/3, 90.
 Verlinde, J. D., H. A. E. van Tongeren en A. Kret (1956) Ann. paediat. 187, 113.
 Wilterdink, J. B., A. D. Erkelens en R. A. van de Weg (1967) „Isolering van reovirus type I uit menselijk myocard”, Ned. T. Geneesk. 111, 1916.