

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/107511>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-08 and may be subject to change.

HERPES ZOSTER
IN
DE HUISARTS-
PRAKTIJK

H. W. A. Sanders

HERPES ZOSTER IN DE HUISARTSPRAKTIJK

PROMOTORES:

PROF. DR. J. W. H. MALI
PROF. DR. A. TH. L. M. MERTENS

HERPES ZOSTER IN DE HUISARTSPRAKTIJK

WITH A SUMMARY IN ENGLISH

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING
VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
DR. A. TH. L. M. MERTENS,
HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,
VOLGENS BESLUIT VAN DE SENAAT
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP DINSDAG 25 JUNI 1968,
DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

HAROLD WILLEM ANTON SANDERS

GEBOREN TE OSS

NV DRUKKERIJ HELMOND - HELMOND

Aan Els en 8

Inhoud

	INLEIDING	9
I	LITERATUUROVERZICHT <i>Geschiedenis - Pathogenese - Pathologische anatomie - Kliniek - Prognose - Besmettelijkheid</i>	11
II	HET ONDERZOEK <i>Registratieformulier - Medewerkers - Gegevens - Follow-up - Codering - Bewerking</i>	17
III	VOORKOMEN EN BELOOP	27
III.1	Voorkomen	27
III.1.1	Voorkomen per jaar	27
III.1.2	Frequentie per maand	28
III.1.3	Recidiven	28
III.2	Leeftijd <i>Selectie- Leeftijdsopbouw van de populatie</i>	29
III.3	Geslacht	33
III.4	Lokalisatie	35
III.4.1	Frequentie per dermatoom	36
III.4.2	Verdeling in lokalisatiecategorïen	39
III.4.3	Rechts/links verdeling	41
III.4.4	Herpes zoster duplex en uitgebreide erupties	42
III.4.5	Lokalisatie en leeftijd	44
III.4.6	Lokalisatie en geslacht	45
III.5	Preëruptieve klachten <i>Preëruptieve klachten en beloop - Aard preëruptieve klachten</i>	47
III.6	Algemene ziekteverschijnselen	51

III.7	Ernst van de eruptie	53
III.7.1	Necrose in dermatoom	53
III.7.2	Herpes zoster generalisatus en aberrante blaasjes	56
III.8	Viscerale symptomen	59
III.9	Spier-, gewrichts- en botstoornissen	65
III.10	Therapie <i>Verwijzing naar een specialist</i>	66
IV	PIJN, ZENUWUITVALSVERSCHIJNSELEN EN ZINTUIGSTOORNISSEN	70
IV.1	Pijn	70
IV.1.1	Pijn tijdens de eruptie	70
IV.1.2	Postherpetische neuralgie <i>Verband met leeftijd - Verband met geslacht - Verband met lokalisatie - Verband met beloopaspecten</i>	71
IV.2	Zenuwuitvalsverschijnselen en zintuigstoornissen	78
IV.2.1	Neurologische stoornissen bij een eruptie op romp of extremiteit <i>Segmentale slappe paralyse - Andere neurologische stoornissen</i>	79
IV.2.2	Zenuwuitvalsverschijnselen en zintuigstoornissen bij een eruptie op het hoofd <i>Herpes zoster ophthalmicus - Herpes zoster maxillaris, mandibularis en oticus - Herpes zoster occipito-collaris</i>	84
V	HERPES ZOSTER EN VARICELLA	97
V.1	Waterpokken in de anamnese	97
V.2	Aanwezigheid van jeugdige huisgenoten	98
V.3	Herpes zoster na contact met een gordelroos- of waterpokken- patiënt <i>Anamnese - Gezinsbesmetting</i>	99
V.4	Waterpokken na contact met een gordelroospatiënt	103

VI	HERPES ZOSTER EN ANDERE AANDOENINGEN	107
VI.1	Preëxistente chronische aandoeningen	107
VI.1.1	Relatie tussen herpes zoster en bepaalde ziekten <i>Diabetes mellitus - Longaandoeningen - Hartlijden - Reumatoïde arthritis - Maligne aandoeningen</i>	112
VI.1.2	Beloop van preëxistente ziekten	124
VI.2	Herkenning van interne ziekten na gordelroos	125
VI.2.1	Maligne aandoeningen	125
VI.2.2	Andere ziekten	128
VI.3	Sterfgevallen na gordelroos	130
VI.4	Acute ziekten in de maand voor de eruptie	131
VI.5	Traumata in de maand voor de eruptie	133
VI.6	Herpes zoster en zwangerschap	135
	SAMENVATTING	138
	SUMMARY: HERPES ZOSTER IN GENERAL PRACTICE	146
	GERAADPLEEGDE LITERATUUR	154
	BIJLAGEN	163
	1 Registratieformulier	165
	2 Verzoek om medewerking - beschrijving herpes zoster - rappel- brief	167
	3 Huisartsen-medewerkers	172
	4 Herinneringsbrieven maart/juli/december 1965	174
	5 Follow-up-formulier: toestand 3/6 maanden na eruptiebegin	177
	6 Follow-up-enquête van 1.5.66, brief en formulier	178

Inleiding

Een artikel van een Engelse huisarts in *The Practitioner* over het verband dat zou kunnen bestaan tussen herpes zoster (HZ) en maligne aandoeningen (MOYNIHAN 1964), werd aanleiding tot een literatuurstudie. Daarbij bleek dat een aantal aspecten van de gordelroosinfectie in aanmerking komen voor een onderzoek door huisartsen bij niet geselecteerde patiënten. Ondanks het feit dat HZ een ziekte is die zeker tot het terrein van de huisartsgeneeskunde behoort, worden in de literatuur voornamelijk retrospectieve studies aangetroffen over - gedurende een groot aantal jaren in een ziekenhuis of polikliniek - door specialisten behandelde patiënten en casuïstische mededelingen over een zeldzaam beloop. Slechts enkele huisartsen hebben gegevens gepubliceerd over een beperkt aantal in hun praktijk geobserveerde patiënten.

Het leek daarom zinvol van een groot aantal in de huisartspraktijk beoordeelde HZ-patiënten klinisch-epidemiologische gegevens te verzamelen met het doel:

1. het ziektepatroon van gordelroos bij niet geselecteerde patiënten te beschrijven en in cijfers uit te drukken,
2. na te gaan of, respectievelijk in hoeverre, er een relatie bestaat tussen verschillende aspecten van deze ziekte onderling en tussen HZ en andere aandoeningen en
3. de resultaten van dit onderzoek te vergelijken met gegevens en conclusies uit de literatuur, die meestal berusten op bevindingen bij geselecteerde patiënten.

Uitgaande van deze doelstelling werd een formulier ontworpen waarop van iedere patiënt de relevant geachte gegevens konden worden genoteerd. Eind 1964 en begin 1965 werden ongeveer 1000 collegae-huisartsen schriftelijk benaderd met het verzoek hun waarnemingen bij alle zostergevallen waarmee zij gedurende ruim één jaar geconfronteerd zouden worden, te registreren.

Door 220 huisartsen werden 1222 patiënten beschreven, bij wie in de periode van 1 januari 1965 tot 1 mei 1966 gordelroos was opgetreden. Deze gegevens vormen de basis van dit proefschrift.

HOOFDSTUK I

Literatuuroverzicht

Geschiedenis

De huidige inzichten over de aetiologie en de pathogenese van HZ - gesteund door klinische, epidemiologische, pathologisch-anatomische, virologische en serologische waarnemingen - komen voort uit en vormen in grote lijnen een bevestiging van de ideeën die de clinicus VON BAERENSPRUNG en VON BOKAY hierover hadden.

Vooral de naam van VON BAERENSPRUNG, van 1854 tot 1864 directeur van de kliniek voor huid- en geslachtsziekten te Berlijn, beheerst de geschiedenis van dit ziektebeeld. In een drietal artikelen (1861, 1862, 1863) geeft hij - na een overzicht van de literatuur vanaf CELSUS en PLINIUS - een opvallend volledige beschrijving van de kliniek van dit ziektebeeld, gebaseerd op waarnemingen bij ruim 50 gordelroospatiënten. Behalve de eenzijdige segmentale rangschikking der blaasjes die reeds door MEHLIS (1818) en BRIGHT (1831) was herkend, constateerde hij het volgende:

1. De ontsteking is oppervlakkig in de huid gelocaliseerd; soms zijn slechts vlekjes of papels en geen vesikels aanwezig. Lang niet altijd is het gehele tot een bepaalde spinale zenuw behorende huidgebied door de eruptie bedekt. De groepjes blaasjes ontstaan op die plaatsen waar de huidzenuw zich in zijn kleinste vertakkingen splitst.
2. Bij een derde der patiënten zijn verschijnselen van zenuwprikkeling aanwezig; de pijn is meestal matig, soms wordt alleen over een branderig gevoel geklaagd. De neuralgie, vaak vergezeld van hyper- of anaesthesie, kan beperkt blijven tot de eruptieplekken, maar kan zich ook over het hele dermatoom uitstrekken, zich uitbreiden naar de andere zijde en naar een hoger of lager gelegen huidsegment. De motorische vezels zijn zelden aangedaan.

Op grond van het segmentale karakter van de eruptie en de rangschikking der blaasjes ter plaatse van de eindvertakkingen der perifere zenuwen, concludeerde hij dat de ontstekingsprikkel niet afkomstig is van buiten en ook niet door de bloedbaan wordt aangevoerd, maar dat deze via de zenuwen de huid bereikt. Wegens de halfzijdigheid van de uitslag en het feit dat wel vaak maar niet altijd sensibiliteitsstoornissen aanwezig zijn, terwijl de motoriek vrijwel nooit is aangedaan, zocht hij de oorsprong van het zenuwproces in de dorsale wortel en wel in het spinale ganglion (en het ganglion Gasseri). Deze keuze berustte mede op de later onjuist gebleken opvatting van VON KOELLIKER, die meende dat de sensibele zenuwen in het ganglion niet worden onderbroken maar dit slechts passeren. Een derde categorie van zenuwvezels - sympathische vezels met trofische invloed - zou uit de ganglioncellen ontspringen en samen met de sensibele en motorische vezels naar de periferie gaan. VON BAERENSPRUNG zag de zosterlokalisatie als het gebied van de trofische zenuwvezels die in één spinaal ganglion hun gemeenschappelijke oorsprong hebben. Hij verklaarde de neuralgie en hyperaesthesie door aan te nemen dat de lesie zich van het ganglion kan uitbreiden naar de dorsale

wortel en het ruggemerg, waardoor de pijn ook een groter gebied dan de eruptie kan betreffen.

Het pathologisch-anatomisch bewijs voor zijn theorie werd in 1863 geleverd toen VON RECKLINGHAUSEN - destijds assistent van VON VIRCHOW - bij sectie van een kind dat 40 dagen na het doormaken van een HZ thoracalis aan tuberculose overleden was, vond dat de spinale gangliën en het intervertebrale deel van de 6e tot en met 8e dorsale zenuw rood en gezwollen waren; microscopisch werden resten van een ontsteking waargenomen. De fundamentele betekenis van een ontstekingsproces in het spinale ganglion voor het ontstaan van HZ in het corresponderende dermatoom, werd bevestigd door de sectiebevindingen van HEAD en CAMPBELL (1900) bij 21 patiënten die weken of maanden voor het overlijden een gordelroosuitslag hadden gehad.

VON BOKAY (1909), directeur van een kinderziekenhuis te Boedapest, suggereerde reeds in 1892 dat waterpokken en gordelroos verschillende uitingen zouden kunnen zijn van dezelfde ziekteverwekker. Hij zag namelijk 9 maal bij huisgenoten van HZ-patiënten varicella ontstaan, enkele weken na het begin van de zostereruptione. Ook het feit dat bij waterpokken naast de verspreide blaasjes tevens een opeenhoping van efflorescenties in een bepaald dermatoom kan voorkomen en dat bij gordelroos soms aberrante vesikels aanwezig zijn, was voor hem aanleiding aan een gelijke aetiologie te denken. Volgens NASEMANN (1965a) zou PFEIFFER in 1887 op grond van de overeenkomst der efflorescenties van beide ziektebeelden, eveneens een dergelijk vermoeden hebben geuit.

In 1925 slaagden LIPSCHUETZ en KUNDRATITZ erin, bij kinderen die geen waterpokken hadden gehad een op varicella gelijkend uitslag te doen ontstaan, door inenting met blaasjesvocht van een gordelroospatiënt. Deze kinderen bleken later immuun voor waterpokken. HOPE-SIMPSON (1954) stelde vast dat waterpokken, ontstaan na contact met een HZ-patiënt, niet te onderscheiden is van 'gewone' waterpokken en op overeenkomstige wijze tegen een nieuwe besmetting beschermt.

Het virologisch onderzoek heeft de conclusies uit deze klinisch-epidemiologische observaties bevestigd. Onder de electronenmicroscopie is het varicella-virus niet van de verwekker van HZ te onderscheiden (RUSKA 1943; BLANK en RAKE 1955) en in de weefselkweek - sinds 1953 (WELLER) mogelijk - is het cytopathisch effect identiek gebleken (WELLER e.a. 1958; TAYLOR-ROBINSON 1959). Bij serologisch onderzoek zijn geen verschillen in de antigene eigenschappen van de 2 virussen waargenomen (WELLER en WITTON 1958; TAYLOR-ROBINSON en DOWNIE 1959; TAYLOR-ROBINSON en RONDLE 1959; SCHMIDT e.a. 1965).

Pathogenese

Varicella is een primaire, algemene, hematogeen verspreide infectie bij een individu zonder immuniteit, meestal in de kinderjaren optredend. HZ is een secundaire en segmentale reactie, door het varicella-zostervirus opgewekt bij een persoon met partiële immuniteit, met de grootste frequentie op oudere leeftijd, waarbij wordt aangenomen dat het virus zich langs sensibele banen centrifugaal verspreidt (DOWNIE 1959; HOERING 1963; WENNER en TE YONG LOU 1963; SOELTZ-SZOETS 1964; NASEMANN 1965a; KAPSENBERG 1967).

In tegenstelling tot varicella komt hz endemisch-sporadisch gedurende het gehele jaar voor; tijdens of na waterpokkenepidemieën wordt geen vermeerdering van het aantal gordelroosgevallen waargenomen. Vrijwel nooit wordt een duidelijk contact met een zoster- of varicellapatiënt gemeld. Men veronderstelt daarom dat de meerderheid der hz-gevallen niet wordt veroorzaakt door een exogene herinfectie, maar ontstaat na reactivering van het - sinds het doormaken van waterpokken in het lichaam (sensibele gangliën) in latente vorm achtergebleven - virus. Welke factor het latente virus in de infectieuze vorm doet overgaan is niet bekend; als provocaties worden genoemd: (1) acute ziekten, traumata en intoxicaties, (2) aandoeningen van de wervelkolom en bestralingen, (3) chronische interne ziekten (vooral: ziekte van Hodgkin, lymfatische leukemie en carcinomen) en (4) een langdurige behandeling met cytostatica of corticosteroiden. Volgens sommige auteurs zou ook (5) een massale herinfectie de reactivering van een latent aanwezig virus kunnen bevorderen. Mogelijk hebben sommige predisponerende factoren een immunologische component gemeen in de zin van een kwalitatieve of kwantitatieve stoornis van de antistofvorming (KAPSENBERG 1967).

HOPE-SIMPSON (1965, 1967), die op nauwgezette wijze het zosterprobleem heeft bestudeerd aan de hand van 192 patiënten die door hem in de loop der jaren in zijn huisartspraktijk werden behandeld, ziet de gang van zaken vanaf het bestaan van de waterpokken-eruptie als volgt:

'From each of a large number of spots a few particles of the virus have a different destination. Instead of being shed from the skin, they enter the sensory nerve endings in the neighbourhood of the spot and travel up the sensory nerve until they are arrested in the first nuclei which they encounter, namely those of the cells in the related sensory ganglion. Here the parasite becomes transformed and establishes itself in harmless symbiosis with the neural cells for the rest of that person's lifetime. The situation is comparable with that of bacteriophage in lysogenous bacteria, in that the varicella virus had assumed an incomplete 'provirus' form during which it does not multiply and is no longer infectious.

As in the case of bacterial lysogeny the 'provirus' will from time to time suddenly revert from its harmless dependent condition to its former infectious state and will destroy its host, that is, the cell in which it is residing. Once such reversion to complete infectiousness has taken place, the virus multiplies as prolifically as opportunity allows. Normally, sufficient antibody is circulating to neutralize the reconstituted infectious virus and prevent any perceptible harm to the patient, and, because of the stimulus of the antigen-antibody reaction, still further antibody is produced so that there is a boosting up of the quantity circulating in the blood.

Sooner or later, however, a time will come when the body is taken by surprise. A reversion will occur when the antibody content of the blood has fallen below the critical value necessary to neutralize the virus, which is probably insulated by its situation in the neural cells. The sequence of events is then very different. The infectious virus retraces its path antidromically down the sensory nerve and escapes from the nerve endings in the skin, where it multiplies and produces the eruption of clusters of vesicles on a single somite, which is so typical of zoster. Throughout its course from ganglion to skin, the virus sets up an intense inflammatory reaction with local hyperemia,

hemorrhages, and subsequent fibroses in the neural tissues.

Infectious virus is often abundant in the vesicle fluid and the skin lesions of zoster form the source from which susceptible persons in contact can catch chickenpox.'

Pathologische anatomie

Bij histologisch onderzoek van sectiemateriaal van hz-patiënten die tijdens of na de eruptie waren overleden, werden afwijkingen voornamelijk aangetroffen in de spinale gangliën of in de sensibele gangliën van de hersenzenuwen (ganglionitis); in meer of mindere mate werden infiltratie- en necroseverschijnselen ook aangetoond in de zenuwbanen van het sensibele deel van de reflexboog (neuritis, radiculitis). De pijn, hyperaesthesie en de soms optredende anaesthesie, met meestal segmentale begrenzing, worden hierdoor anatomisch verklaard.

Soms werden tevens afwijkingen geconstateerd in de motorische voorhoorn en in de ventrale wortels van hetzelfde of van naburige segmenten (myelitis) of meer gegeneraliseerd in de meningen (meningitis) en het centrale zenuwstelsel (encephalitis, encephalomyelitis). Ook in organen, spieren, gewrichten en bloedvaten werden viruskenmerken (eosinophile intranucleaire insluitels, multinucleaire epitheliale reuzencellen) gezien, die hematogeen of via het autonome zenuwstelsel zouden kunnen zijn veroorzaakt.

Bij deze onderzoeken is diverse malen gebleken dat het virus zich meer in het zenuwstelsel en in andere weefsels of organen had verbreid, dan men op grond van het klinisch beeld veronderstelde. Het zostervirus kan dus in principe alle tot het segment behorende weefsels aangrijpen en ook elders, via het zenuwstelsel of de bloedbaan, afwijkingen doen ontstaan. Het dermatrope en neurotrope karakter van het virus valt klinisch het meeste op.

Kliniek

De klinische diagnose berust op het eenzijdig voorkomen van blaasjes in groepjes op een rode huid of slijmvlies, meestal vergezeld van of voorafgegaan door segmentale pijn en hyperaesthesie en door regionale lymfklierzwellings. De omvang van de eruptie wisselt van enkele blaasjes tot een volledige bedekking van een dermatoomhelft; een uitgebreide segmentale 'gordellokalisatie' is geen diagnostische eis. De eruptie kan voorafgegaan of gevolgd worden door neurologische afwijkingen of viscerale stoornissen, maar kan ook zonder enige klacht verlopen. Dat een hz-infectie aanwezig kan zijn zonder huidverschijnselen, is meermalen door goede klinische beschrijvingen waarschijnlijk gemaakt. Voor de herkenning van deze gevallen (en als slechts een minimale eruptie aanwezig is) is virologisch en/of serologisch onderzoek noodzakelijk. Soms is de differentiaal diagnose ten opzichte van herpes simplex moeilijk.

Bijna altijd, behalve bij kinderen, gaan de huidverschijnselen vergezeld van pijn; dikwijls gaat deze vooraf. Het karakter van de pijn wisselt van stekend-borend ('diep') met drukpijn, tot brandend-prikkelend ('oppervlakkig') met hyperaesthesie. Diverse malen strekt de pijn en de gevoelsstoornis zich over meer segmenten uit dan de eruptie. Het karakter en de lokalisatie van de pijnklachten en van de begeleidende symptomen is preëruptief of als slechts enkele blaasjes aanwezig zijn, van diagnostische betekenis.

Een langdurige postherpetische neuralgie zou voornamelijk voorkomen bij oudere patiënten en na hz ophthalmicus.

Neurologische uitvalsverschijnselen, zoals segmentale verlammingen, en zintuigstoornissen komen waarschijnlijk vaker voor dan men op grond van casuïstische mededelingen in de literatuur zou verwachten. Lichte passagère afwijkingen zullen, omdat de pijn en de uitslag zo op de voorgrond staan, alleen bij een gericht onderzoek worden ontdekt. Als slechts geringe huidlesies bestaan of als de zenuw- of zintuigstoornis diverse dagen voor of weken na het begin van de eruptie duidelijk wordt, zal niet in alle gevallen het causaal verband tussen de hz-infectie en deze stoornis worden gezien.

Bij gordelroos kunnen viscerale symptomen aanwezig zijn; deze worden veroorzaakt door stoornissen van de vegetatieve reflexen of door een directe inwerking van het virus op de organen die tot het aangedane segment behoren. Bij thoracale lokalisatie worden klachten en verschijnselen van de tractus respiratorius en circulatorius beschreven en bij thoraco-lumbale lokalisatie kunnen stoornissen van de tractus digestivus optreden, die voor of tijdens de eruptie nogal eens een 'acute buik' zouden suggereren. Bij lumbosacrale lokalisatie kan de tractus urogenitalis in het proces worden betrokken en tot mictieklachten aanleiding geven. Deze stoornissen der orgaanstelsels zullen vaak als coïncidentie en niet als onderdeel van de hz-infectie worden gezien, zeker niet als de symptomen voor of enige tijd na het begin van de uitslag ontstaan.

Spier- of gewrichtsstoornissen met functiebeperking en drukpijn kunnen ook als complicatie van het zosterproces worden aangetroffen, vooral als de eruptie op de extremiteiten is gesitueerd. Alleen de begeleidende verschijnselen en het beloop parallel met de huidaandoening zullen het verband duidelijk kunnen maken. Weken tot maanden na een gordelrooseruptione in het cervico-brachiale gebied zou op de röntgenfoto nogal eens botatrofie van de humeruskop kunnen worden vastgesteld, meestal zonder dat klachten aanwezig zijn.

In 2 tot 5% der gevallen zou de segmentale eruptie na enige dagen worden gevolgd door een algemeen vesiculeuze uitslag, zodat een waterpokkenachtig beeld ontstaat: hz generalisatus. Het is mogelijk dat onder de diagnose varicella, bij niet-jeugdige personen, diverse gegeneraliseerde hz-gevallen schuil gaan, niet gediagnostiseerd omdat aan de voorafgegane locale uitslag geen aandacht werd geschonken. Hz generalisatus zou vooral voorkomen bij patiënten met de ziekte van Hodgkin en met lymfatische leukemie en bij hen die langdurig met corticosteroiden of cytostatica werden behandeld. In deze gevallen zou door een insufficiëntie van de immuniteitsmechanismen een hematogene uitzaaiing vanuit het gordelroosgebied mogelijk worden.

In de literatuur wordt enkele malen vermeld dat een ernstige lokale of gegeneraliseerde hz het eerste symptoom was van een maligne aandoening. Ook vindt men mededelingen over het frequent voorkomen van gordelroos in de anamnese van patiënten met carcinomen; de eruptie zou vaak in hetzelfde gebied als de kwaadaardige aandoening gelokaliseerd zijn geweest.

Prognose

In het algemeen is hz een benigne ziekte die spontaan en volledig, soms met enige littekenvorming, in ongeveer 3 weken geneest. Een specifieke therapie die invloed uit-

oefent op de duur en de ernst van de eruptie of op het ontstaan en beloop van complicaties, is niet bekend. Van de neurologische stoornissen die kunnen optreden is de neuralgie het meest frequente symptoom, dat vooral te verwachten is bij ouderen en lang kan persisteren. Als anaesthesie van het gehele dermatoom bestaat, zou de prognose van deze postherpetische neuralgie slecht zijn. De perifere zenuwuitvalsverschijnselen en de zintuigafwijkingen tonen meestal een mild beloop en snel herstel, zonder of met geringe restverschijnselen. De symptomen van de viscerale organen, de spieren en de gewrichten hebben dezelfde gunstige prognose. De zelden optredende encephalitis kan fataal verlopen.

Als HZ ontstaat bij een patiënt met een maligne ziekte of tijdens corticosteroidtherapie zou de kans op een ernstig beloop, op het optreden van complicaties en op postherpetische pijn groter zijn.

Besmettelijkheid

Personen die in contact komen met een HZ-patiënt kunnen waterpokken krijgen; voor degenen die varicella hebben gehad levert een gordelroospatiënt in het algemeen geen gevaar op, tenzij de immuniteit, bijvoorbeeld door corticosteroiden, is aangetast. Over de mate van besmettelijkheid bestaan geen gegevens. Bij huisgenoten zou ook HZ kunnen ontstaan; van deze besmettingsgevallen zijn veel minder voorbeelden bekend.

In de hoofdstukken III tot en met VI zullen de resultaten van ons onderzoek worden geplaatst tegen de achtergrond van literatuurgegevens. Daarom werd hier, voor een aantal aspecten van de HZ-infectie, volstaan met het geven van een algemeen overzicht.

HOOFDSTUK II

Het onderzoek

De doelstelling, het beschrijven van het hz-ziektebeeld bij niet geselecteerde patiënten, maakte het noodzakelijk dat van een groot aantal in de huisartspraktijk geobserveerde gordelroospatiënten gegevens ter beschikking moesten komen over: geslacht, leeftijd, lokalisatie, beloop, complicaties en therapie. Om na te kunnen gaan of er een verband bestaat tussen hz en andere aandoeningen, waren tevens gegevens nodig over: waterpokken en gordelroos in de anamnese of bij contacten, reeds bestaande of tijdens en na de eruptie herkende ziekten, e.d.

Daar niet de beschrijving van een facet maar het verkrijgen van een indruk over de 'common pattern of behaviour' werd beoogd en over de frequentie waarmee bepaalde aspecten bij niet geselecteerde patiënten voorkomen geen betrouwbare cijfers ter beschikking stonden, kon tevoren niet worden geschat over hoeveel patiënten het onderzoek zich moest uitstrekken om tot een in alle opzichten verantwoord beeld te kunnen komen. Verondersteld werd, dat voor het met elkaar in verband brengen van bijv. 5 leeftijdsklassen en 7 lokalisatiecategorieën in totaal ten minste 1000 gevallen noodzakelijk zouden zijn. Van bepaalde aspecten, zoals neurologische uitvalsverschijnselen, werd vermoed dat ze slechts bij een paar procent der patiënten zouden voorkomen; bij 1000 gevallen zouden dan enkele tientallen voor beschouwing in aanmerking komen.

Het aantal patiënten dat de huisarts wegens gordelroos consulteert, kan per jaar en per praktijk zeer variëren. 106 Engelse huisartsen behandelden in 1 jaar gemiddeld 3,5 (2,8-3,9) hz-patiënten per 1000 van de praktijkpopulatie (LOGAN en CUSHION 1958). Hieruit werd afgeleid dat huisartsen met 2000 tot 3000 patiënten ieder jaar ongeveer 6 tot 10 zosterpatiënten zien. Het was dus duidelijk dat de medewerking van veel collegae vereist was.

Bij collectieve onderzoeken van huisartsen is gebleken dat het verzamelen van gegevens zich niet over een te lange periode mag uitstrekken, daar anders met de interesse voor het onderzoek de animo voor de registratie vermindert (VASBINDER 1967). Als 150 huisartsen gedurende 1 jaar alle gevallen waarmee zij werden geconfronteerd, zouden beschrijven, zou het totaal waarnaar werd gestreefd, worden bereikt. Daar echter niet de illusie werd gekoesterd dat de toegezegde medewerking door alle huisartsen bij alle zich presenterende hz-patiënten in daden zou (kunnen) worden omgezet, moest worden getracht ruim 200 collegae voor het onderzoek te interesseren.

De meest praktische weg voor de verzameling van bovenvermelde gegevens bij een dergelijk aantal huisartsen, die bovendien gedurende een betrekkelijk lange periode hun medewerking zouden moeten verlenen, leek de schriftelijke enquête.

Registratieformulier

Er werd een formulier ontworpen (bijlage I) waarop de relevant geachte gegevens per

patiënt - in de volgorde: personalia, anamnese, onderzoek, beloop, complicaties, therapie en bevindingen 4 weken na het eruptiebegin - konden worden genoteerd achter 20 hoofdvragen. De vragen die betrekking hadden op een facet van het ziektebeeld, werden zo geformuleerd dat ze in het merendeel der gevallen snel met een '+' (ja/aanwezig), '-' (nee/afwezig) of 'o' teken (onbekend/niet nagegaan) konden worden beantwoord. Een detaillering onder deze hoofdvragen, in kleine letters, diende als aanvulling of had, bij positieve beantwoording van de hoofdvraag, tot doel over het betreffende aspect bij deze patiënt nadere bijzonderheden te verkrijgen. Om de lokalisatie te kunnen aangeven, werd de achterzijde van het formulier voorzien van tekeningen die de ventrale en dorsale kant van een mannenfiguur en de rechter- en linkerzijde van een hoofd uitbeeldden.

Het is bekend dat behalve het doel van het onderzoek ook de vormgeving van de vragenlijst een belangrijke factor is die bepaalt of de aangeschrevene positief op een verzoek om medewerking aan een schriftelijke enquête zal reageren (Nooij 1966), terwijl de validiteit van de verkregen gegevens voor een groot deel berust op de duidelijkheid van de gestelde vragen. Wij meenden dat voor ons onderzoek de methode van primaire beantwoording met '+', '-' of 'o' van niet voor verschillende uitleg vatbare vragen en het in tweede instantie, bij bepaalde patiënten, vermelden van bijzonderheden, mede aan de hand van de onder de hoofdvragen gedrukte toelichting, voordelen had boven bijv. een systeem waarbij op geprecodeerde vragenlijsten of markseningskaarten strepen moeten worden geplaatst.

Voordat het formulier zijn definitieve vorm kreeg, werd de redactie en de opstelling der vragen eerst getoetst door middel van een proefonderzoek bij een tiental huisartsen van Helmond en omgeving, met het doel de vragen zo te formuleren dat er geen verschil van mening kon zijn over de betekenis ervan en om het enquêteformulier typografisch zo in te richten dat het registreren vlot en overzichtelijk kon geschieden. Aan deze artsen werd gevraagd een conceptvragenlijst bij één of enkele hz-patiënten te gebruiken en de invulprocedure kritisch te beoordelen.

Daar het waarnemen, registreren en volgen van de gordelroospatiënten voor de medewerkende huisartsen toch al veel extra moeite en tijdverlies met zich zou brengen, moest ervan worden afgezien, hen te belasten met vragen over de omvang en samenstelling van hun praktijk naar leeftijd en geslacht; deze gegevens zijn aan de meeste huisartsen niet bekend en kunnen niet op eenvoudige wijze worden verkregen. Het idee hun te verzoeken na iedere hz-patiënt ook enkele gegevens (bijv. over bestaande ziekten) te verzamelen van een op een bepaalde wijze gekozen persoon uit hun praktijk van dezelfde leeftijd en geslacht, zodat een controlegroep zou ontstaan, werd eveneens verlaten om de potentiële bereidheid aan het onderzoek deel te nemen, niet in de kiem te smoren.

Medewerkers

In december 1964 werden ongeveer 700 huisartsen (groep I) schriftelijk benaderd met het verzoek (bijlage 2) hun waarnemingen bij alle hz-patiënten die hen in 1965 (1966) zouden consulteren, te registreren. Met opzet werd geen duidelijke einddatum van de onderzoeksperiode genoemd om, als het aantal antwoorden onvoldoende bleek, de mogelijkheid te hebben de registratie in 1966 voort te zetten. Een beschrijving van de vele

kanten van de zosterproblematiek die tot het onderzoek hadden geleid en een registratie-formulier werden bijgevoegd. Na ongeveer 1 maand werden de huisartsen die niet hadden gereageerd, aan het verzoek herinnerd.

Vooraf die artsen werden aangeschreven, van wie om verschillende redenen kon worden verwacht dat zij belangstelling voor een dergelijk onderzoek zouden hebben:

(a) alle huisartsen van de Plaatselijke Huisartsen Vereniging (PHV) van Helmond en omstreken, (b) bestuursleden van PHV's elders en van NHG-commissies en -centra en (c) nieuwe NHG-leden, overgenomen uit de lijst die maandelijks in Huisarts en Wetenschap wordt gepubliceerd. Deze selectie werd noodzakelijk geacht om het vereiste aantal deelnemers te bereiken; zij werd verantwoord geacht omdat uit de literatuurstudie niet was gebleken dat het beeld van de gordelroosinfectie in stad of platteland, in bepaalde streken of onder bepaalde klimatologische omstandigheden, verschillen vertoont. Er waren geen redenen om aan te nemen dat de selectie bij de werving consequenties zou hebben voor de representativiteit van de verkregen gegevens.

Ongeveer 30% van de aangeschreven huisartsen (214) verklaarde zich, vaak eerst na het rappelbriefje, bereid aan het onderzoek deel te nemen. Dit aantal leek voldoende. Toen echter na een kwartaal het aantal terugontvangen ingevulde formulieren ver beneden de verwachting bleef, werd in april 1965 nogmaals en op dezelfde wijze op ongeveer 300 huisartsen (groep II) een beroep gedaan voor de periode van 1.5.65 tot 1.5.66. Ook nu reageerde 30% (94) positief. Eind 1965 werd aan de deelnemers van groep I gevraagd of ook zij hun medewerking tot 1.5.66 wilden continueren. Aangenomen werd, dat het feit dat hierdoor de maanden januari, februari, maart en april twee maal als onderzoekmaand zouden voorkomen, geen selectieve betekenis zou hebben; in geen enkele publikatie wordt een invloed van het seizoen op het beloop van de HZ-infectie beschreven (SIMONS 1951; NASEMANN 1965a).

Tabel 1 Huisartsen-deelnemers aan het onderzoek

	Aantal bereid	Mede- gewerkt abs %	Medewerkers naar aantal geregistreerde gevallen				Medewerkers per periode van 4 maanden			
			1 - 5 abs. %	6 - 10 abs %	11 - 15 abs %	> 15 abs %	I - IV abs %	V - VIII abs %	IX - XII abs %	XIII - XVI abs. %
Groep I: 1 1 65 - 1 5 66	214	155 (72)	90 (42)	40 (19)	17 (8)	8 (4)	110 (51)	106 (50)	80 (37)	68 (32)
Groep II 1 5 65 - 1 5 66	94	65 (69)	40 (43)	18 (19)	5 (5)	2 (2)	—	55 (59)	39 (41)	31 (33)

Tenslotte werden van 220 huisartsen (bijlage 3) gegevens ontvangen over 1222 HZ-patiënten; 155 artsen van groep I zonden 902 en 65 van groep II zonden 320 formulieren in. In tabel 1 worden een aantal gegevens over de medewerkers samengevat. Van het totale aantal huisartsen, dat positief had gereageerd, heeft 71% de bereidheid tot medewerken omgezet in registrerende activiteit. 88 huisartsen die aan het onderzoek zouden deelnemen zonden, in het algemeen zonder dat hiervoor een reden werd opgegeven, niet 1 formulier in; het is niet waarschijnlijk dat deze artsen in de onderzoekperiode geen enkele gordelroospatiënt behandeld hebben.

In overeenstemming met de verwachting nam, naarmate de onderzoekperiode ver-

streek, het aantal 'inzenders' en het aantal beschreven zoster-patiënten af. Het is opvallend in tabel 1 te zien dat in beide groepen het relatieve aantal 'inzenders' in de op elkaar volgende perioden van 4 maanden en het relatieve aantal medewerkers dat een bepaald aantal formulieren inzond, ongeveer gelijk is. Nog maar een derde van de huisartsen die aan het onderzoek zouden deelnemen zonden formulieren in over patiënten die in de laatste periode van 4 maanden HZ hadden gekregen.

De grote variatie in het aantal geregistreerde patiënten per arts, 1 tot 22, berust voor een deel op het feit dat het voorkomen van HZ per 1000 per jaar niet constant is. Het is echter waarschijnlijk dat verschillen in praktijkomvang en -samenstelling (percentage ouderen) en in animo om aan het onderzoek te blijven meedoen, een grotere invloed op de breedte van deze variatie hebben gehad.

Als gevolg van de selectie bij de aanschrijving en bij de reactie hierop zijn de deelnemende huisartsen zeer ongelijk over Nederland en over de naar urbanisatiegraad ingedeelde gemeenten verdeeld. Gebruikmakend van cijfers van de Geneeskundige Hoofdingspectie van de Volksgezondheid (CBS 1967) en van gegevens uit het proefschrift van LIGTENBERG (1966) over de verdeling van de Nederlandse huisartsen over de provincies resp. naar urbanisatiegraad van de plaats van vestiging, konden tabel 2 en 3 worden opgesteld.

Tabel 2. Verdeling deelnemers aan het onderzoek en alle Nederlandse huisartsen naar provincie (per 31.12.65)

	Huisartsen Nederland aantal	Medewerkers onderzoek abs. %
Groningen	198	4 2
Friesland	217	8 4
Drente	128	3 2
Overijssel	296	10 3
Gelderland	513	30 6
Utrecht	294	8 3
Nd Holland	842	24 3
Zd Holland	1037	35 3
Zeeland	125	3 2
Nd Brabant	511	81 16
Limburg	291	14 5
Totaal	4452	220 5

Tabel 3. Verdeling deelnemers aan het onderzoek, alle Nederlandse huisartsen, geregistreerde HZ-patiënten en bevolking van Nederland naar urbanisatiegraad.

	Platteland abs. %	Verstedelijkt abs. %	platteland abs. %	Stad abs. %
Medewerkers onderzoek	52 24	65 30	103 47	
Huisartsen Nederland	21	18	62	
HZ-patiënten	278 23	365 30	579 47	
Bevolking Nederland	22	24	54	

170 van de 220 medewerkers waren afkomstig uit de provincies Gelderland, Noord- en Zuid-Holland en Noord-Brabant, 1 op de 20 huisartsen van Nederland deed aan ons onderzoek mee; voor Noord-Brabant was dit 1 op de 6. De registrerende huisartsen waren in vergelijking met alle Nederlandse huisartsen vaker op het verstedelijkte platte-

land en minder vaak in een stad gevestigd. De verdeling van de 1222 hz-patiënten naar urbanisatiegraad van de woonplaats van hun huisarts, wijkt in mindere mate af van de bevolking van Nederland.

Gegevens

Iedere huisarts die positief op het verzoek om medewerking reageerde kreeg een aantal formulieren toegezonden, vergezeld van een briefje, waarin hem werd gevraagd, (1) ieder gordelroosgeval dat zich in zijn praktijk vanaf 1.1.65 respectievelijk 1.5.65 voerde te registreren, zo mogelijk bij het eerste consult, (2) de patiënt met nadruk te bezoeken regelmatig en in ieder geval 3 à 4 weken na het begin van de eruptie voor controle terug te komen en (3) het formulier na het noteren van de bevindingen bij deze laatste controle meteen te verzenden. Ook patiënten die onder specialistische behandeling waren moesten in het onderzoek worden betrokken, om selectie te voorkomen.

Ten einde te bevorderen dat de interesse gedurende de gehele onderzoeksperiode bleef bestaan, werden alle huisartsen-medewerkers in maart, juli en december 1965 door een kort briefje met enkele mededelingen en aanwijzingen aan het belang van de registratie herinnerd (bijlage 4). Hierdoor en door de telefonische en schriftelijke contacten met een groot aantal van hen afzonderlijk over bepaalde patiënten, bleef de medewerking bevredigend.

Als bij controle van de binnengekomen formulieren de registratie op bepaalde punten onduidelijk of onvolledig bleek te zijn, werd om nadere gegevens gevraagd. Van alle patiënten werd het geslacht, de leeftijd, de lokalisatie en de begindatum van de eruptie bekend. Achter de andere vragen moest in een aantal gevallen, variërend van 4 tot 55, een vraagteken ('o') worden geplaatst omdat het juiste antwoord niet (meer) kon worden achterhaald. 106 maal konden over de toestand van 4 weken na het begin geen gegevens worden verkregen; meestal omdat de patiënt niet meer voor controle bij zijn huisarts was teruggekomen.

In de beschrijving die aan alle huisartsen-medewerkers was toegezonden, stond de diagnose hz als volgt geformuleerd:

'De diagnose herpes zoster wordt klinisch gesteld op het *eenzijdig* voorkomen van, aanvankelijk heldere, *blaasjes in groepjes* op een *rode*, vaak wat gezwollen, *huid of slijmvlies*, meestal vergezeld van of voorafgegaan door *segmentale pijn en hyperaesthesie* en *regionaire lymfklierzwellings*. De omvang van de eruptie wisselt van enkele blaasjes tot een volledige bedekking van het dermatoom; een uitgebreide segmentale 'gordellokalisatie' is dus geen diagnostische eis. De dermatomen hebben alleen op de romp een gordelaspect; op de extremiteiten zijn het lengtestroken en op het hoofd velden.'

Als een eruptie volgens tekening en tekst van het formulier in strijd was met deze klinische criteria, werd de casus niet geaccepteerd. Om deze reden moesten 35 gevallen met een uitslag op het gezicht uit het onderzoekmateriaal worden verwijderd; meestal was hier een verwisseling met een herpes simplexuitslag in het spel. De mogelijkheid dat ook elders op het lichaam vesiculeuze efflorescenties ten onrechte als hz zijn geduid kan, daar geen serologisch of virologisch onderzoek werd verricht, niet worden uitgesloten.

Het zosterbeeld is echter in het algemeen zo kenmerkend dat aan de betrouwbaarheid van de op klinische gronden gestelde diagnose niet behoefte te worden getwijfeld (PETTE 1942; NATAF e.a. 1960; ARTENSTEIN en DEMIS 1964; HORSTMANN 1965). Wel is het mogelijk dat een aantal gevallen, vooral bij minimale eruptie of zeldzame lokalisatie, niet als zodanig door de huisarts zullen zijn herkend, terwijl ook niet alle patiënten met een milde vorm van gordelroos hiervoor hun huisarts zullen hebben geconsulteerd. Het onderzoek was zeker niet geschikt om patiënten met zoster sine herpete (LEWIS 1958) op te sporen.

Reeds werd vermeld dat in de opeenvolgende perioden van 4 maanden het aantal huisartsen dat formulieren over die maanden inzond, afnam. Het was echter niet zo, dat de medewerkers die bleven registreren, per periode een steeds kleiner aantal HZ-patiënten bewerkten. Dit aantal bleef voor beide groepen registrerende artsen en voor alle tijdvakken van 4 maanden schommelen tussen gemiddeld 2,1 en 2,8 per 'inzender'. De cijfers voor groep I waren achtereenvolgens: 2,4 - 2,3 - 2,8 - 2,5 en voor groep II: 2,7 - 2,5 - 2,1. De geleidelijke daling van het aantal ingezonden formulieren tijdens de onderzoeksperiode berustte dus meer op het afvallen van deelnemers dan op een eventuele selectie bij de registratie.

De aard van het werk van de huisarts, de omvang van het registratieformulier en de betrekkelijk lange duur van het onderzoek maken het begrijpelijk dat de beloofde medewerking niet door alle artsen en niet bij alle behandelde HZ-patiënten werd gerealiseerd. Er is weinig aanleiding te veronderstellen dat de medewerkers in het algemeen bij het noteren en inzenden van hun bevindingen selectie zouden hebben toegepast, bijv. in die zin dat vaker lichte of juist ernstige gevallen werden beschreven of dat bij voorkeur de oudere op de jongere patiënten werden geregistreerd. Of een huisarts alle of slechts een deel van zijn HZ-patiënten registreerde, lijkt meer afhankelijk van zijn (blijvende) interesse en van de op een bepaald moment of in een bepaalde periode voor observatie en administratie beschikbare tijd. 43 medewerkers zonden slechts 1 formulier in; 30 maal betrof dit een zostergeval dat zich in de eerste periode van 4 maanden had voorgedaan, zodat kan worden verondersteld dat deze artsen alleen de gegevens van hun eerste patiënt hebben ingezonden.

Dat het enquêtemateriaal in alle opzichten een getrouwe afspiegeling is van het natuurlijke beloop van de HZ-infectie in Nederland, kan niet met zekerheid worden gesteld:

1. Het is mogelijk dat een aantal gevallen met een licht beloop niet bij de huisarts kwamen of niet door hem werden herkend.
2. Het is mogelijk dat een kleine categorie patiënten rechtstreeks een specialist consulteerde of reeds, om andere redenen, onder specialistische behandeling was en niet werd geregistreerd omdat de huisarts hiervan niet op de hoogte was.
3. Het is mogelijk dat bij enkele 'inzenders' het invullen van een formulier werd bepaald door het ongecompliceerde (snelle registratie) of juist ernstige (interessant geval) karakter van de HZ-infectie bij een bepaalde patiënt.
4. Het is mogelijk dat de geslachts- en leeftijdsverdeling van de gezamenlijke praktijken der deelnemers afwijkt van de opbouw van de bevolking van Nederland.

In welke mate bovengenoemde supposities de resultaten van ons onderzoek hebben beïnvloed, is niet na te gaan. Voor een deel heffen de gevolgen in selectief opzicht die

uit deze veronderstellingen voortspruiten, elkaar op. Er zijn echter geen redenen om aan te nemen dat deze factoren de representativiteit van de geregistreerde groep hz-patiënten in belangrijke mate hebben aangetast.

Als in de volgende hoofdstukken van deze studie ons enquêtemateriaal over patiënten van huisartsen als 'niet geselecteerd' wordt geplaatst tegenover de gegevens uit publikaties van specialisten, dan wordt met dit predikaat niet bedoeld dat met zekerheid kon worden aangetoond dat het aselechte karakter in alle opzichten en geheel vaststaat.

Follow-up

Op 261 formulieren stond achter vraag 19 aangegeven dat 4 weken na het begin van de eruptie nog klachten of afwijkingen aanwezig waren. Van deze patiënten werd, via een follow-up-briefje (bijlage 5) met gefrankeerde antwoordenvolop, nagegaan hoe de toestand na 3 maanden was; tevens werd aan de huisarts gevraagd of hij in de periode die sinds de hz-infectie was verlopen, andere ziekten had gediagnostiseerd. Over 209 patiënten (80%) werden deze gegevens ontvangen. Bij blijvende klachten werd deze follow-up 3 maanden later herhaald.

1 mei 1966 werd de registratie van nieuwe gevallen beëindigd. Op die datum waren van 208 huisartsen formulieren binnen over 924 patiënten die in 1965 gordelroos hadden doorgemaakt. Deze 'hz-patiënten-1965' werden in een eind-follow-up betrokken ter verkrijging van gegevens over (1) de duur van een bestaande postherpetische neuralgie (2) de invloed die de zosterinfectie eventueel op het verdere beloop van een reeds bekende of (3) op het manifest worden van een nieuwe aandoening zou kunnen hebben gehad. De medewerkers ontvingen een hierop betrekking hebbend stencil (bijlage 6) waarin werd geattendeerd op de mogelijkheid van het optreden van enkele met name genoemde ziekten (waaronder maligne aandoeningen) na gordelroos. Op het follow-up-enquêteformulier waren de voor herkenning noodzakelijke gegevens - geslacht, leeftijd, naam, woonplaats, eruptiebegindatum en -lokalisatie - van de door hen in 1965 geobserveerde gevallen en de bij deze patiënten reeds bekende aandoeningen, ingevuld. Hierop werd door 170 huisartsen (82%) gereageerd met gegevens over 825 patiënten (89%).

Codering

Het grote aantal patiënten en de vele gegevens per patiënt maakten een machinale bewerking noodzakelijk. In overleg met Mejuffrouw A. Verbeek (Mathematisch-Statistische Afdeling, hoofd: Drs. Ph. v. Elteren) en Drs. Th. Wolak (hoofd van het Universitair Rekencentrum) van het Instituut voor Wiskundige Dienstverlening van de Katholieke Universiteit te Nijmegen, werd een codeboek samengesteld om de antwoorden op de vragen van het registratieformulier, waar nodig gegroepeerd, in codetaal te kunnen omzetten. De onderzoeksgegevens werden op IBM-ponskaarten overgebracht; de nodige overzichtstabellen werden gemaakt door Drs. H. Baijer met de computer van het Rekencentrum.

Hieronder volgen de antwoorden op de 20 vragen van het registratieformulier bij de 1222 hz-patiënten, per vraag gerubriceerd overeenkomstig het codeboek:

PERSONALIA*Geslacht*

mannen:	547	vrouwen:	675
---------	-----	----------	-----

Leeftijd

0 t/m 9 jaar:	86	50 t/m 59 jaar:	194
10 t/m 19 jaar:	195	60 t/m 69 jaar:	216
20 t/m 29 jaar:	139	70 t/m 79 jaar:	145
30 t/m 39 jaar:	98	80 t/m 89 jaar:	45
40 t/m 49 jaar:	102	90 jaar en ouder:	2

<i>Graviditeit:</i>	11
---------------------	----

HUISGENOTEN

Met huisgenoten van 0 t/m 4 jaar:	107
Met huisgenoten van 5 t/m 9 jaar:	117
Met huisgenoten van 0 t/m 4 en 5 t/m 9 jr:	97
Zonder huisgenoten van 0 t/m 9 jaar:	809
Verblijvend in tehuis of inrichting:	37
Onbekend:	55

DATUM EERSTE ERUPTIEDAG*1964*

November-december:	21
--------------------	----

1965

Januari:	69	Juli:	108
Februari:	60	Augustus:	95
Maart:	71	September:	91
April:	70	Oktober:	90
Mei:	105	November:	69
Juni:	84	December:	67

1966

Januari:	63	Maart:	68
Februari:	52	April:	49

REEDS BESTAANDE CHRONISCHE ZIEKTEN

Diabetes mellitus:	45
bij 19 plus andere ziekte	
Longaandoeningen:	69
bij 23 plus andere ziekte	
Hartlijden:	59
bij 28 plus andere ziekte	
Reumatoïde artritis:	19
bij 8 plus andere ziekte	
Maligne ziekten (inclusief anamnese):	33
bij 9 plus andere ziekte	
Andere chronische ziekte:	197
bij 54 plus 1 van bovenstaande ziekten	
Onbekend:	4

Therapie voor preëxistente ziekten

Corticosteroiden:	18
bij 4 plus cytostaticum/betraling	
Cytostaticum:	6
bij 4 plus corticosteroiden/bestraling	

Radium- of röntgenbestraling:	15
bij 5 plus corticosteroiden/cytostaticum	

RECENTE ACUTE ZIEKTEN, TRAUMATA, INTOXICATIES

Acute ziekte:	90
Trauma:	30
Intoxicatie:	geen duidelijk geval
Geen acute ziekte etc.:	1093
Onbekend:	9

EVENTUELE BESMETTINGSBRON

Waterpokken bij huisgenoot,	
korter dan 4 weken tevoren:	5
langer dan 4 weken tevoren:	1
Contact met waterpokken elders	
(< 4 weken):	34
Gordelroos bij huisgenoot,	
korter dan 4 weken tevoren:	3
langer dan 4 weken tevoren:	0
Contact met gordelroos elders (< 4 weken):	15
Geen duidelijk contact met waterpokken	
of gordelroos:	856
Onbekend:	308

VROEGER VARICELLA OF HERPES ZOSTER GEHAD

Varicella +, herpes zoster -/?:	278
Varicella +, herpes zoster +:	7
Varicella -, herpes zoster +:	0
Varicella ?, herpes zoster +:	15
Varicella -, herpes zoster -/?:	470
Onbekend:	452

KLACHTEN IN DE PREËRUPTIEVE WEEK

Klachten plus consult:	161
Klachten, geen consult:	400
Klachten, consult onbekend:	36
Geen klachten:	614
Onbekend:	11

ALGEMENE ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

Duidelijk, met koorts:	159
Matig, zonder koorts:	332
Geen algemene ziekteverschijnselen:	717
Onbekend:	14

LOKALISATIE*Zijde*

Rechts:	597
waarvan 3 Hz duplex dextra	
Links:	605
waarvan 6 Hz duplex sinistra	
Dubbelzijdig (Hz duplex bilateralis):	3
Onbekend:	17

Lokalisatiecategorïeen

Voorhoofd (v ₁):	96
Gelaat (v ₂ -v ₃ en oticus):	22
Hals (c ₂ -c ₃):	77
Arm (c ₄ -d ₂):	154
Borst (d ₃ -d ₈):	447
Buik (d ₉ -d ₁₂):	265
Been (L ₁ -s ₅):	161

ERNSTIG BELOOP IN DERMATOOM

Necrose in dermatoom	63
Geen necrose	1131
Onbekend	28

BEHALVE IN DERMATOOM OOK BLAASJES ELDERS

Generalisatie:	7
Aberrante blaasjes:	53
Geen blaasjes elders:	1132
Onbekend:	29

PIJN AANWEZIG VOOR/TIJDENS ERUPTIE

Pijn:	1005
Geen pijn:	202
Onbekend:	15

NEUROLOGISCHE STOORNISSEN IN SEGMENT OF OMGEVING (INCLUSIEF OOG- EN OORAFWIJ KINGEN)

Subjectieve motorische stoornis, bij romp-extremititeit-lokalisatie:	67
bij hals-lokalisatie:	1
Objectieve motorische stoornis, bij romp-extremititeit-lokalisatie:	7
Stoornis motorische hersenzenuwen:	13
Stoornis gezichtszienuig:	9
Stoornis mot. hersenzenuwen + gezichts- zienuig:	2
Stoornis gehoors- en evenwichtszienuig:	7
Stoornis mot. hersenzenuwen + gehoors- en evenwichtszienuig:	4
Geen zenuw- of zintuigstoornis:	1082
Onbekend:	30

ALGEMENE NEUROLOGISCHE SYNDRO- MEN

geen duidelijk geval

VISCERALE STOORNISSEN

Symptomen van tractus respiratorius: bij 4 plus tractus digestivus	31
Symptomen van tractus circulatorius: bij 1 plus tractus digestivus	3
Symptomen van tractus digestivus: bij 9 plus andere tractus	177
Symptomen van tractus urogenitalis:	10

bij 4 plus tractus digestivus	992
Geen viscerale symptomen:	18
Onbekend:	18

SPIER- OF GEWRICHTSSTOORNISSEN IN OMGEVING SEGMENT

Spierpijn of -stijfheid:	75
Gewrichts- of botklachten:	18
Geen spier- of gewrichtsklachten:	1088
Onbekend:	41

WELKE THERAPIE VOOR HZ-ERUPTIE EN COMPLICATIES

Vitamine B preparaten:	283
bij 9 plus morfine/corticosteroiden	
Corticosteroiden per os: bij 5 plus morfine/vitamine B	16
Morfine e.d.:	21
bij 9 plus corticosteroiden/vitamine B	
Geen therapie of indifferent:	887
Onbekend:	27

Verwezen naar specialist

Preëruptief:	8
waarvan 2 werden opgenomen	
Tijdens eruptie: waarvan 8 werden opgenomen	39
Posteruptief:	19
waarvan 7 werden opgenomen	
Specialist of opname, geen relatie met hz:	16
Niet verwezen naar een specialist: (16+)	1134
Onbekend:	6

BEVINDINGEN LAATSTE CONTROLE (3-4 WEKEN NA ERUPTIEBEGIN)

Pijn

Duidelijk:	161
Gering:	100
Geen pijn:	855
Onbekend:	106

Neurologische of zintuigstoornissen

Subjectieve motorische stoornis, bij romp-extremititeit-lokalisatie:	8
Objectieve motorische stoornis, bij romp-extremititeit-lokalisatie:	9
Stoornis motorische hersenzenuwen:	7
Stoornis gezichtszienuig:	10
Stoornis mot. hersenzenuwen + gezichtszienuig:	1
Stoornis gehoors- en evenwichtszienuig:	2
Stoornis mot. hersenzenuwen + gehoors- en evenwichtszienuig:	1
Geen zenuw- of zintuigstoornis:	1078
Onbekend:	106

Tijdens eruptie gravida geworden:	1
-----------------------------------	---

Ziekten in eruptiemaand gediagnostiseerd

Maligne ziekte:	2
Andere aandoening:	5
PATIENT MOGELIJK BESMETTINGSBRON	
Waterpokken bij huisgenoot, binnen 4 weken na eruptiebegin:	28
(34 besmettingsgevallen)	
langer dan 4 weken na eruptiebegin:	1

Waterpokken bij contact-niet-huisgenoot (< 4 weken):	7
Gordelroos bij huisgenoot, binnen 4 weken na eruptiebegin:	3
langer dan 4 weken na eruptiebegin	0
Gordelroos bij contact-niet-huisgenoot (< 4 weken):	1
Geen duidelijk besmettingsgeval:	973
Onbekend:	209

Bewerking

Bij de bewerking van de gegevens en het opstellen der tabellen werd grote waarde gehecht aan de kritische opmerkingen en adviezen van Mejuffrouw A. Verbeek en Drs. G. van Etten (socioloog, Instituut voor Sociale Geneeskunde van de Katholieke Universiteit te Nijmegen). De resultaten van ons onderzoek werden ten dele statistisch getoetst (Mathematisch-Statistische Afdeling). Meestal hield dit in, het vergelijken van de frequentie waarmee een bepaald kenmerk in 2 onderling onafhankelijke groepen voorkwam (2 x 2-tabel) of van de frequentieverdeling van meer dan 2 kenmerken over de te vergelijken groepen (2 x k-tabel). De hierbij gevonden overschrijdingskans (P) is zonder nadere vermelding van de gebruikte toetsingsmethode in de tekst opgenomen. Als regel werd de overschrijdingskans berekend met behulp van de chi-kwadraat-toets. Bij een aantal 2 x 2-tabellen is P exact berekend of door middel van een binomiale of Poissonbenadering verkregen. Bij gebruik van een andere toetsingsmethode werd aan de overschrijdingskans tevens de gebruikte methode toegevoegd. De toetsingen zijn tweezijdig uitgevoerd.

In hoofdstuk III tot en met VI worden de onderzoekresultaten geanalyseerd, geïnterpreteerd en vergeleken met gegevens uit de literatuur. Daarbij worden ook de follow-up-gegevens betrokken voor zover die van de patiënten met na 4 weken nog bestaande klachten of afwijkingen en van de patiënten die in 1965 gordelroos hadden doorgemaakt, bekend zijn.

Bijzonderheden over het voorkomen en het beloop worden in hoofdstuk III beschreven. De herpetische en postherpetische neuralgie en de zenuwuitvalsverschijnselen en zintuigstoornissen worden afzonderlijk in hoofdstuk IV behandeld. De relatie tussen hz en varicella wordt in hoofdstuk V nagegaan, terwijl in hoofdstuk VI wordt onderzocht of er tussen gordelroos en andere aandoeningen verband zou kunnen bestaan.

De zenuwsegmenten en dermatomen worden op de gebruikelijke wijze aangegeven met een hoofdletter en een rangnummer. Als in de tekst een bepaalde hz-patiënt wordt beschreven, worden eerst het geslacht (m/v), de leeftijd (in jaren), de plaats van de eruptie (bijv. hz c₃ re) en tussen [] de gegevens van een preëxistente aandoening vermeld. Om geen nauwkeurigheid te suggereren die in feite niet bestaat, werden de meeste percentages op hele getallen afgerond. Op een totaal aantal patiënten van minder dan 20 werd geen percentage berekend; in de tabellen werd in een dergelijk geval op de betreffende plaats een * geplaatst.

HOOFDSTUK III

Voorkomen en beloop

III.1 VOORKOMEN

III.1.1 VOORKOMEN PER JAAR

De onderzoeksperiode strekte zich voor een deel der medewerkende huisartsen uit van 1.1.65 tot 1.5.66 (groep I) en voor een ander deel van 1.5.65 tot 1.5.66 (groep II); een aantal Helmondse huisartsen rapporteerden hun bevindingen vanaf november 1964. In hoofdstuk II werd reeds uiteengezet dat het vrijwel zeker is, dat niet alle gordelroospatiënten die in deze periode een huisarts-medewerker consulteerden, werden geregistreerd. Per 'inzender' varieerde het aantal ingevulde formulieren van 1 tot 22. Het is dus duidelijk dat de gegevens van ons onderzoek niet geschikt zijn om het gemiddeld aantal hz-patiënten te berekenen dat in 1965/1966 door een huisarts werd gezien.

Sinds 1965 geven 25 Rotterdamse huisartsen iedere week aan de GG & GD de leeftijden op van o.a. de patiënten met hz en varicella, bij wie de diagnose in die week werd gesteld ('peilstationonderzoek'). In de jaren 1965, 1966 en 1967 werden in totaal 923 (367 + 257 + 299) zostergevallen gemeld, overeenkomend met gemiddeld 12,3 per huisarts per jaar. Daar niet van alle huisartsen - wegens vakantie, ziekte e.d. - iedere week het vereiste formulier werd ontvangen, werd door de GG & GD berekend dat de 25 huisartsen in 3 jaar waarschijnlijk 1024 (415 + 282 + 327) hz-patiënten hebben gezien (gemiddeld 13,7 per huisarts per jaar). Als zou worden aangenomen dat de gemiddelde praktijkomvang van de aan het 'peilstationonderzoek' deelnemende artsen overeenkomt met de gemiddelde praktijk van de Rotterdamse huisarts per 1.1.65 ($731\ 564 : 267 = 2740$), zouden in Rotterdam in deze periode per jaar per 1000 ingezetenen ongeveer 5 gevallen van hz zijn voorgekomen. Het is echter mogelijk dat de praktijken van deze 25 huisartsen groter zijn dan de gemiddelde Rotterdamse praktijk; in een grote stad komt een betrekkelijk groot aantal huisartsen voor met een kleine curatieve praktijk, die zich in het algemeen niet opgeven voor een dergelijk morbiditeitsonderzoek.

Tabel 4. Aantal HZ-patiënten in één jaar, per huisartspraktijk en per 1000 van de praktijkpopulatie (Engelse huisartsen)

Auteur	Observatieperiode	Aantal HZ-patiënten in 1 jaar per praktijk	In 1 jaar per 1000
Watson (1954)	5 jr	4 (0 - 12)	
Barford (1956)	6 jr	12	
McGregor (1957)	7 jr	12 (5 - 15)	4,6
Hodgkin (1963)	5 jr		3,4
Moynihan (1964)	3 jr	8	
Hope-Simpson (1965)	16 jr	12 (8 - 18)	3,4
Logan en Cushman (1958) (106 huisartsen)	1 jr	12	3,5 (2,8 - 3,9)
Research Committee (1962b) (30 huisartsen)	1 jr	8	

De gegevens van een aantal Engelse huisartsen over het voorkomen van HZ in hun praktijk, worden samengevat in tabel 4. Volgens deze cijfers komt gordelroos minder frequent voor: 3 tot 4 per 1000 per jaar. Tevens blijkt uit deze tabel dat het aantal gevallen per jaar per praktijk enorm wisselt, zodat een jaar-'incidence'-cijfer van bijv. 4 per 1000 slechts mag worden gezien als een grove aanwijzing voor het aantal patiënten dat in een bepaalde periode in een bepaalde populatie mag worden verwacht.

III.1.2 FREQUENTIE PER MAAND

Daar een deel der huisartsen eerst in mei 1965 bij ons onderzoek werd ingeschakeld en het aantal 'inzenders' naarmate de onderzoekperiode verstreek geleidelijk daalde, kan uit de spreiding van de gevallen over de maanden, variërend van 49 (april 1966) tot 108 (juli 1965), niet worden geconcludeerd dat HZ bij voorkeur in bepaalde maanden optrad. Het gemiddeld aantal HZ-patiënten dat per periode van 4 maanden en per 'inzender' werd bewerkt, schommelde voor alle tijdvakken en voor beide groepen van registrerende artsen tussen 2,1 en 2,8. Dit zou kunnen wijzen op een betrekkelijk gelijkmatig voorkomen gedurende de onderzoekperiode.

Uit de meeste publikaties die het voorkomen van HZ gedurende een aantal jaren (LANG 1938; SCHOOL EPIDEMICS COMMITTEE 1938; BURGOON e.a. 1957; MCGREGOR 1957; HOCHLEITNER 1960; HOPE-SIMPSON 1965; RHYS-LEWIS 1965) of bij een groot aantal huisartsen gedurende één jaar (LOGAN en CUSHION 1958) beschrijven, blijkt, dat gordelroos sporadisch-endemisch gedurende het hele jaar voorkomt; er is geen duidelijke voorkeur voor bepaalde maanden of voor een bepaald seizoen.

III.1.3 RECIDIVEN

Het doormaken van een zosterinfectie laat geen permanente immuniteit na, een feit dat reeds aan VON BAERENSPRUNG (1866) bekend was. Toch schrijft KAISER (1968) in een recent overzichtsartikel, dat de onvatbaarheid na HZ gewoonlijk blijvend is. De

Tabel 5. Herpes zoster in de anamnese van HZ-patiënten

Auteur	Aantal patiënten	HZ gehad aantal	Interval	Zelfde lokalisatie aantal
Head en Campbell (1900)	400	4		
Stern (1937)	31	2	5 en 24 jr	
School Epidemics Committee (1938)	79	1 ¹⁾		
Gais en Abrahamson (1939)	137	8 ²⁾		
Edgerton (1945)	2250 ³⁾	41		
Seller (1949)	184	6	7 - 40 jr	1
Kase e.a. (1952)	72	3	10 - 20 jr	0
Burgoon e.a. (1957)	206	2		1
Hochleitner (1960)	160	2	1 mnd en 14 jr	2
Research Committee (1962b)	241	3		
Hope-Simpson (1964)	192	9 ⁴⁾		4
McCallum e.a. (1964)	52	2		
Sokal en Firat (1965)	45 ⁵⁾	4		
Boughton (1966)	123	1	10 jr	0
Ons onderzoek	1222	22	5 mndn - > 10 jr	3

¹⁾ 3 maal in ruim 1 jaar.

²⁾ één patiënt jaarlijks (herpes simplex?)

³⁾ literatuurstudie HZ ophthalmicus

⁴⁾ één patiënt 3 maal

⁵⁾ HZ bij Hodgkinpatiënten

literatuurgegevens over het voorkomen van een hz eruptie in de anamnese van gordelroospatiënten en de resultaten van ons onderzoek, samengevat in tabel 5, laten echter hierover geen twijfel bestaan.

22 van onze 1222 patiënten hadden reeds eerder hz gehad. Op het formulier werd bij 21 van hen het interval vermeld; dit bleek maanden of jaren te bedragen: 1 maal 5 maanden, 6 maal 1 tot 10 jaar en 14 maal meer dan 10 jaar. Bij 3 patiënten was de eruptie op hetzelfde dermatoom en bij 13 elders gelokaliseerd; bij 6 patiënten kon de plaats van de eerste uitslag niet worden aangegeven. Er lijkt dus geen voorkeur voor hetzelfde segment te zijn. Bij de schriftelijke follow-up op 1.5.66 over 825 patiënten die in 1965 hz hadden doorgemaakt, werd nog een recidief gemeld:

- v 72, hz c₃ re, [diabetes, decompensatio cordis]; na 6 maanden opnieuw een uitgebreide en heftige hz (D₆-D₇ li).

Naar de mening van HOPE-SIMPSON (1964) neemt de hoge titer van de neutraliserende antilichamen, die in de reconvalescentie kan worden aangetoond, weer geleidelijk af. Bij daling tot beneden een kritische drempel is bij reactivering van een latent virus weer een gordelroosuitslag te verwachten. Uit het feit dat van hz recidiven voorkomen, terwijl een tweede aanval van varicella zeer zeldzaam is, concludeert McCALLUM (1959) dat de humorale antilichamen wel een viremie en boven een bepaalde drempelwaarde ook een aantasting van de huid verhinderen, maar niet in staat zijn het virus in de spinale ganglia aan te grijpen.

Dat een recidief niet vaker wordt gezien, is te wijten aan de geringe frequentie van hz in de populatie. Bij maligne tumoren en bloedziekten zou de kans op een tweede aanval (SCHWARCZMANN 1964) en op een beloop met remissies en exacerbaties groter zijn. SHANBROM e.a. (1960) beschrijven een patiënt met de ziekte van Hodgkin die na hz (D₇ li) gedurende 10 maanden over neuralgische pijn bleef klagen en in deze periode diverse malen een blaasjeseruptie kreeg op borst en buik. Van belang lijkt ook de mededeling van PARSONNET en HYMAN (1930): 3 patiënten met hz thoracalis links kregen nadien angina pectoris, maakten een hartinfarct door en stierven binnen 5 jaar. Alle 3 hadden vaker een vesiculeuze uitslag gehad op dezelfde plaats.

III.2 LEEFTIJD

In bijna alle publikaties met gegevens over een aantal hz-patiënten treft men een opgave van de leeftijden aan. Tabel 6 geeft een overzicht van die artikelen waarin meer dan 500 patiënten worden beschreven, tezamen met de leeftijdsverdeling van de patiënten van ons onderzoek. Het blijkt dat de procentuele verdeling over de diverse leeftijdsklassen erg uiteenloopt. Tabel 7 vermeldt het percentage patiënten van 50 jaar en ouder, dat in de verschillende publikaties blijkt te variëren van 14 tot 82. Behalve het feit dat conclusies omtrent de leeftijdsverdeling slechts toelaatbaar zijn als de leeftijd van een groot aantal patiënten bekend is, spelen bij de beoordeling van deze spreiding twee factoren een rol:

1. de selectie die heeft plaats gevonden als de gegevens betrekking hebben op poliklinische of klinische patiënten van een bepaald specialisme en
2. de leeftijdsopbouw van de populatie waarin de hz-gevallen werden gesignaleerd.

Tabel 6. Leeftijdverdeling HZ-patiënten.

Auteur	Aantal patienten	Procentuele verdeling over de leeftijdsklassen									
		0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+	
<i>Dermatologen</i>											
Freund (1927)	869	4,9	16,6	15,3	17,4	16,6	14,2	11,9	3,6		
Dahl (1946a)	798	2,1	2,4	21,9	28,3	13,0	11,8	7,0	7,5	4,1	1,8
de Moragas en Kierland (1957)	916	2,6		5,8	7,5	14,8	22,3	29,5	17,5		
Söltz-Szöts (1965)	806	4,9		7,1	7,9	10,3	23,6	27,2	15,4	3,7	
Hellgren en Herale (1966)	666	1,7	8,1	8,7	9,6	12,2	20,9	19,2	16,2	3,5	
<i>Huisartsen</i>											
GG & GD Rotterdam (1965-1967)	923	4,1	6,8	10,5	9,3	8,3	9,0	27,7	24,2		
Ons onderzoek	1222	1,6	5,4	16,0	11,4	8,0	8,4	15,9	17,7	11,9	3,9
								23,9	25,4		

Tabel 7. Percentage HZ-patiënten 50 jaar en ouder

Auteur	Aantal patiënten	50 + %
<i>Specialisten</i>		
Von Bärensprung (1861, 1862, 1863), dermatoloog	85	14
Freund (1927), dermatoloog	896	30
Lang (1938), dermatoloog	1377	42
Dahl (1946a), dermatoloog	798	20
Kass e.a. (1952), dermatologen	72	63
Burgoon e.a. (1957), 4 specialisten	206	41
De Moragas en Kierland (1957), dermatologen	916	69
McCallum e.a. (1964), dermatologen	61	54
Söltz-Szöts (1965), dermatoloog	806	70
Hauser (1966b), dermatoloog	90	82
Hellgren en Herale (1966), dermatologen	666	60
<i>Huisartsen</i>		
Seller (1949)	184	59 (45 +)
Barford (1956)	72	78
McGregor (1957)	81	75 (45 +)
Hope-Simpson (1965)	192	62
GG & GD Rotterdam (1965-1967)	923	52
Ons onderzoek	1222	49

Selectie

Gordelroos is een aandoening die in Nederland tot het terrein van de huisartsgeneeskunde behoort; slechts een klein percentage wordt verwezen naar een specialist. De reden tot verwijzing is meestal (a) een lokalisatie in het huidgebied van de eerste tak van de n. trigeminus om een oogaandoening uit te sluiten of te behandelen, (b) een zeer uitgebreide of met necrose verlopende eruptie of (c) een ernstige postherpetische neuralgie of complicatie. Daar zowel de hz ophthalmicus als een beloop met necrose en littekenvorming of met chronische pijn en andere zenuwstoornissen bij jeugdigen minder frequent voorkomen, zullen in het materiaal van de Nederlandse specialisten de ouderen sterker vertegenwoordigd zijn.

Door de huisartsen-medewerkers van ons onderzoek werden van de patiënten tot 50 jaar 3% en van 50 jaar en ouder 8% naar een specialist verwezen. Van de 66 patiënten die bij een specialist onder behandeling kwamen was driekwart en van de 1222 patiënten die door de huisartsen werden gezien was de helft ouder dan 49 jaar.

In landen en streken waar het gebruikelijk is dat de patiënt zich rechtstreeks tot de specialist wendt zonder verwijzing door een algemene arts, of wanneer de indicatie tot verwijzing ruimer wordt gesteld, zal de selectieve invloed op de leeftijdsverdeling niet of in mindere mate aanwezig zijn.

Leeftijdsopbouw van de populatie

HZ komt volgens de literatuur vaker bij ouderen voor. Bij waarnemingen die betrekking hebben op een populatie waarin personen van 50 jaar en ouder relatief slecht vertegenwoordigd zijn, zal deze voorkeur niet uit de cijfers blijken (VON BAERENSPRUNG 1861, 1862, 1863), tenzij het voorkomen van hz in de diverse leeftijdsklassen wordt gerelateerd aan de leeftijdsverdeling van de populatie waaruit deze patiënten stammen. Uit het materiaal van FREUND (1927) - tussen 1920 en 1927 bezochten 872 gordelroospatiënten de Berlijnse dermatologische polikliniek - blijkt (tabel 6) dat van het totale aantal slechts 11,9% viel in de leeftijdsklasse 60-69, terwijl het grootste aantal gevallen behoorde tot de 10-jaarsklasse 30-39 (17,4%). Als echter het voorkomen van hz zou worden beoordeeld naar de leeftijdsopbouw van de Berlijnse bevolking in 1925, dan kwam in de dermatologische praktijk hz bij personen tussen de 60 en 70 jaar het meest frequent voor, bijna twee maal zo vaak als bij de 30- tot 40-jarigen. Terecht schrijft BJOERK (1950) in dit verband: 'To calculate the incidence of the disease for each age group in relation to the proportion of the age group in the population is a measure of greatest importance and a fundamental principle in all statistics of this kind.'

Echter, slechts in enkele publikaties werden gegevens aangetroffen over de leeftijdsopbouw van de praktijk of van het gebied waarin de beschreven gevallen voorkwamen, zodat het voorkomen in de verschillende leeftijdsklassen in hun onderlinge verhouding kon worden berekend (tabel 8): De huisartsen MCGREGOR (1957) en HOPE-SIMPSON (1965) verstrekken behalve de leeftijdsverdeling van hun hz-patiënten ook gegevens over de opbouw van hun praktijk. SEILER (1949) verzamelde gedurende 1½ jaar gegevens over de hz-patiënten van 15 tot 20% van de huisartsen van Edinburgh en vermeldt de leeftijdsverdeling van de bevolking van deze stad. Bij het morbiditeitsonderzoek van de Medical Research Council (LOGAN en CUSHION 1958) werden van 106

huisartsen gedurende 1 jaar gegevens ontvangen over de ziektegevallen die zij in hun praktijk tegenkwamen; de gezamenlijke praktijkpopulatie was bekend.

Aannemende dat de praktijksamenstelling van de 25 Rotterdamse huisartsen die vanaf 1965 medewerken aan het reeds genoemde 'peilstationonderzoek' van de GG & GD overeenkomt met de bevolkingsopbouw van Rotterdam per 31.12.65 en uitgaande van een gemiddeld voorkomen van 4 per 1000 per jaar, werd voor tabel 8 de frequentie van HZ per leeftijdsklasse berekend door het percentage HZ-patiënten van een bepaalde leeftijdsklasse (zie tabel 6) te delen door het procentuele aandeel van die leeftijdsklasse in de Rotterdamse populatie en te vermenigvuldigen met 4. Op dezelfde wijze werd het enquêtemateriaal van onze studie afgezet tegen de leeftijdsopbouw van Nederland om tot een schatting van het voorkomen per 1000 per jaar per leeftijdsklasse te kunnen komen.

Tabel 8. Schatting aantal HZ-patiënten per 1000 per jaar per leeftijdsklasse.

Gebaseerd op gegevens van	voorkomen per 1000 per jaar	Voorkomen per 1000 per jaar per leeftijdsklasse								
		0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+
1. Seiler (1949)	stel 4	1,3		3,0		6,3		8,8		
2. McGregor (1957)	4,6	0	2,4		2,2		8,1		10,1	
3. Logan en Cushion (1958)	3,5	0,9		2,5		5,3		7,2		
4. Hope-Simpson (1965)	3,4	0,7	1,4	2,6	2,3	2,9	5,1	6,8	6,4	9,4
5. GG & GD Rotterdam (1965-1967)	stel 4	2,8	2,4	2,8	2,7	2,9	6,2		8,3	
6. Ons onderzoek	stel 4	1,5	3,4	3,2	2,6	2,9	6,3	9,0	10,5	9,9
		0,7					6,6		10,6	

Berekend met behulp van jaar-'incidence'-cijfer, leeftijdsverdeling HZ-patiënten en leeftijdsopbouw van:

1. Edinburg, 2. huisartspraktijk, 3. 106 huisartspraktijken, 4. huisartspraktijk, 5. Rotterdam (31.12.65), 6. Nederland (31.12.65)

Uit tabel 8 kan worden afgeleid dat HZ relatief weinig voorkomt bij kinderen en dat na het 50e jaar de frequentie opvallend duidelijk stijgt. Personen van 50 jaar en ouder krijgen ongeveer 3 maal zo vaak gordelroos als de categorie van 0 tot 50 jaar. Als zou worden aangenomen dat HZ inderdaad per jaar bij gemiddeld 4 op de 1000 personen voorkomt, dat de gegevens van ons onderzoek de verschillen in HZ-frequentie in de diverse leeftijdsklassen juist weergeven en dat het voorkomen in de loop der jaren constant blijft, kan worden berekend dat van de Nederlanders van 50 jaar ongeveer

een zevende, van de 65-jarigen bijna een vierde en van de personen van 80 jaar twee vijfde deze ziekte heeft doorgemaakt in een zodanige vorm dat de huisarts werd giconsultueerd.

Betreffende het voorkomen van gordelroos gerelateerd aan de leeftijd, zou de volgende vuistregel kunnen worden opgesteld: leeftijdsklasse 0-9: 1,5/1000/jaar; 10-49: 3/1000/jaar; 50-64: 6/1000/jaar; 65+ : 9/1000/jaar. Nogmaals moet er op worden gewezen dat dergelijke cijfers slechts een oriënterende betekenis hebben.

HOPE-SIMPSON (1965) vindt in de gegevens over het voorkomen van HZ in de diverse leeftijdsgroepen steun voor de reacteringshypothese, waarbij iemand eerst kandidaat is voor HZ als hij een varicella-infectie heeft doorgemaakt en daardoor virusdrager is geworden. De stijgende frequentie in de eerste twee decennia ziet hij als een afspiegeling van het toenemend deel van de bevolking dat waterpokken heeft gehad. Op de leeftijd van 20 jaar is praktisch iedereen met het varicella-zostervirus besmet geweest; tot 50 jaar bestaat dan een ongeveer gelijke kans gordelroos te krijgen: 'A rate of about 2,5/1000 may therefore be true from childhood to 50 years of age amongst persons who have had varicella'. De opvallende stijging die in de oudere leeftijdsklassen optreedt, wordt door hem als volgt verklaard: Door het groot aantal jaren dat verlopen is sinds het doormaken van de waterpokkeninfectie en door het feit dat ouderen minder vaak in contact komen met een varicella-patiënt zal de hoeveelheid circulerende antilichamen meer kans hebben te dalen tot onder de kritische waarde 'necessary to blanket the explosion' van een gereactiveerd virus. Ook SOELTZ-SZOETS (1965) meent dat de sterke toename van de kans op zoster bij ouderen, het gevolg zou kunnen zijn van een vermindering van de - door een waterpokkeninfectie tijdens de kinderjaren verkregen - immuniteit.

Uit de gepubliceerde gegevens van het 'peilstationonderzoek' te Rotterdam over de leeftijd van de patiënten met waterpokken in 1965 tot en met 1967, blijkt, dat van de 1819 opgegeven gevallen 94% behoorde tot de leeftijdsklasse 0-9, 4% tot de klasse 10-14, 1% tot de klasse 15-19 en slechts 1% tot de klasse 20+. Uitgaande van de veronderstelling dat vrijwel iedereen varicella doormaakt, mag dus met HOPE-SIMPSON worden aangenomen dat men deze ziekte in het algemeen voor het 20e jaar heeft gehad. De observatie van HOPE-SIMPSON dat de kans op HZ daarna ongeveer gelijk blijft tot het 50e jaar om dan duidelijk met de leeftijd te stijgen, is, zoals tabel 8 laat zien, in overeenstemming met het resultaat van ons onderzoek en met de gegevens uit andere publikaties over patiënten van huisartsen.

III.3 GESLACHT

Vrijwel alle studies over de bevindingen bij een aantal HZ-patiënten vermelden het aantal mannen en vrouwen. Slechts enkele auteurs relateren dit gegeven aan de geslachtsverdeling van de (praktijk)populatie (SEILER 1949; BURGOON c.a. 1957; MCGREGOR 1957; LOGAN en CUSHION 1958; HOPE-SIMPSON 1965). In tabel 9 staat het percentage mannelijke zosterpatiënten genoteerd dat kon worden berekend uit publikaties van specialisten. Enkele auteurs stellen nadrukkelijk dat meer mannen dan vrouwen de huid- en oogarts wegens gordelroos consulteren. Uit tabel 9 volgt zonder meer dat deze uitspraak in zijn algemeenheid onjuist is; het percentage mannen

Tabel 9. Percentage mannen onder HZ-patiënten van specialisten

	Aantal patiënten	Mannen %
Ballarini (1936), dermatoloog	876	67
Berggreen en Schüler (1938), dermatologen	2014	55
Lang (1938), dermatoloog	1406	47
Dahl (1946a), dermatoloog	798	61
Björk (1950), ophthalmologen	291	44
dermatologen	233	68
Burgoon e.a. (1957), 4 specialisten	206	51
Hochleitner (1960), dermatoloog	160	48
Leuenberger (1961), ophthalmoloog	110	44
Centrale Medische Registratie (1962-1966), klinische patiënten	253	41
Sóltz-Szöta (1965), dermatoloog	806	47
Boughton (1966), infectieafdeling	123	33
Hauser (1966b), dermatoloog	90	33
Helle (1966), dermatoloog	241	38
Hellgren en Hersle (1966), dermatologen	666	56
Hemmes (1967), ophthalmologen	15	67
dermatologen	256	63

varieerde van 33 tot 68. Tijdens ons onderzoek kwamen van de 1222 HZ-patiënten 33 mannen en 33 vrouwen onder specialistische behandeling, overeenkomend met 6% van de mannen en 5% van de vrouwen. Bij het onderzoek van SEILER was het percentage mannelijke patiënten dat werd verwezen wel aanmerkelijk groter, nl. 20% ten opzichte van 13% van de vrouwen.

De gegevens van huisartsen over het aandeel der mannen in hun HZ-materiaal, lopen veel minder uiteen: SEILER 45% (van 184), BARFORD (1956) 43% (van 72), MCGREGOR 51% (van 81) en ons onderzoek 45% (van 1222). In 3 publikaties wordt het voorkomen per 1000 per jaar, respectievelijk in 106 praktijken gedurende 1 jaar, voor mannen en vrouwen afzonderlijk aangegeven: LOGAN en CUSHION m/v 3,2/3,7, MCGREGOR m/v 4,9/4,4 en HOPE-SIMPSON m/v 3,6/3,2. In een publikatie van het 'Research Committee of The North-East Faculty of The College of General Practitioners' (1962b) wordt erop gewezen dat HZ, voor zover het patiënten betreft die onder de hoede van de huisarts zijn, vaker bij vrouwen voorkomt, behalve in de leeftijdsklasse 15-44. Uit de gegevens van MCGREGOR kan worden berekend dat in zijn praktijk mannen van 15 tot 65 jaar ruim 1½ maal zo vaak de huisarts wegens HZ bezochten als vrouwen van deze leeftijd.

Tabel 10. Percentage mannen per leeftijdsklasse, HZ-patiënten en bevolking van Nederland (per 31.12.65)

	Percentage mannen per leeftijdsklasse								
	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 +
HZ-patiënten	41,9	44,6	55,4	58,2	48,0	37,1	42,1	43,4	31,9
Nederland	51,1	51,2	51,6	50,5	49,0	48,2	46,5	45,3	44,2

Het eigen materiaal werd in tabel 10 gesplitst naar leeftijdsklasse en geslacht en vergeleken met de geslachtsverdeling van de Nederlandse bevolking. Als wordt aangenomen dat de gezamenlijke praktijk van de deelnemende huisartsen niet beduidend afwijkt van de populatie van Nederland, bleek, over alle leeftijdsklassen beschouwd,

van een vrouwenoverwicht sprake te zijn ($P < 0,01$, combinatie toetsingsuitkomsten).* Voor de leeftijdsklassen afzonderlijk zijn de verschillen in het algemeen niet significant. Bij indeling van de patiënten in 2 categorieën, jonger dan 50 jaar en 50 jaar en ouder, bleek dat de vrouwelijke patiënten overwegend ouder waren dan de mannelijke ($P < 0,01$).

Het lijkt waarschijnlijk dat beide geslachten in gelijke mate kans hebben op hz; het percentage patiënten dat hiervoor geneeskundige hulp inroept, zal echter per leeftijdsklasse en geslacht variëren. Men zou kunnen veronderstellen dat vrouwelijke patiënten, ook voor een licht verlopend geval, vaker dan mannen de huisarts bezoeken, o.a. om cosmetische redenen; bij mannen in de produktieve leeftijd zullen de sociale wetten een consult bevorderen.

III.4 LOKALISATIE

Om de segmentgebieden aan te geven waar de zostereruption voorkwam, verdeelde von BAERENSPRUNG (1861) het lichaamsoppervlak in regio's. Hij onderscheidde: zoster facialis (n. trigeminus), occipito-collaris (C_3), cervico-subclavicularis (C_4), cervico-brachialis (C_5-D_2) en brachialis, dorso-pectoralis (D_3-D_7), dorso-abdominalis (D_8-D_{12}), lumbo-inguinalis (L_1), lumbo-femoralis (L_2-L_4) en femoralis, en zoster sacro-ischiadicus en -genitalis (S_1-S_4 , eventueel met L_4-L_5). Sommige auteurs, zoals HOCHLEITNER (1960), gebruiken nog deze nomenclatuur. Anderen groeperen hun zoster materiaal in 3 categorieën: hoofd, romp en extremiteiten. Meestal wordt niet aangegeven door welke segmenten deze onderdelen worden begrensd. Ook de verdeling in gebieden, geïnnerveerd door de n. trigeminus en door de cervicale, dorsale, lumbale en sacrale zenuwen, wordt diverse malen aangetroffen. In enkele publikaties wordt het aantal gevallen per dermatoom opgegeven; de eruptie bij de patiënt werd vergeleken met een, niet nader aangeduid, dermatoomschema.

Daar de eruptie soms slechts een klein deel van een huidsegment bestrijkt, maar zich ook over enkele dermatomen kan uitbreiden, en daar het dermatomenpatroon van de patiënt - gezien de verschillen in mannelijke, vrouwelijke en kinderlijke lichaamsbouw en de individuele variaties - altijd in meer of mindere mate zal afwijken van een standaardschema, is iedere segmentregistratie wat arbitrair. Daarbij komt dat de huidsegmenten elkaar overlappen en dat de diverse dermatoomschemata onderling, afhankelijk van het materiaal waarop ze zijn gebaseerd, nogal verschillen. Het naast elkaar plaatsen en beoordelen van literatuurgegevens over de mate waarin bepaalde segmenten of lokalisatiecategorieën door hz werden getroffen, dient dus met de nodige voorzichtigheid te geschieden.

Twee andere factoren die een vergelijking met gegevens uit de literatuur over de lokalisatie bemoeilijken of onmogelijk maken, zijn de leeftijd van de beschreven patiënten en de selectie die vaak plaats vond. De lokalisatieverdeling bij ouderen verschilt van die bij jongeren; hetzelfde geldt voor de patiënten van huisartsen ten opzichte van de categorie die een specialist consulteert. De specialisten - oogarts, huidarts, internist, zenuwarts, kno-arts, röntgenoloog en kinderarts - behandelen voor-

* Zie blz. 26.

namelijk patiënten van een bepaalde leeftijd of met een bepaalde lokalisatie of complicatie. De naar een specialist verwezen en/of gehospitaliseerde patiënten vormen dus een geselecteerde groep.

Bij ons onderzoek werd de lokalisatie van de eruptie door de registrerende huisarts aangegeven op een mannentekening, die met opzet niet in huidsegmenten was verdeeld (bijlage 1). Na ontvangst van het formulier werd door vergelijking met de dermatoomschemata van HANSEN en SCHLIACK (1962, 1968; figuur 1) het aangedane segment bepaald; bij twijfel werd de huisarts om een aanvullende beschrijving gevraagd. Als de eruptie volgens tekening en tekst meer dan één dermatoom besloeg, werd het bovenste of middelste als lokalisatie gecodeerd. Bij gevallen van HZ duplex (par. III.4.4) werd het eerst getroffen gebied aangehouden. De figuren van HANSEN en SCHLIACK werden gekozen omdat door hen bij het onderzoek naar de plaats van de dermatomen, voornamelijk gebruik werd gemaakt van HZ-ziektebeelden, bevestigd of aangevuld door gegevens van patiënten met worteldrukverschijnselen, dwarslesies, poliomyelitis, of met ziekten van de inwendige organen (Headse zones).

III.4.1 FREQUENTIE PER DERMATOOM

Figuur 2 geeft de spreiding van de gordelroosruptie bij onze 1222 gevallen - en voor mannen en vrouwen van de leeftijdsklassen 0-49 en 50+ afzonderlijk - over de dermatomen aan. Geconstateerd kan worden dat de eruptie zich in meer dan 5% der gevallen lokaliseerde op het voorhoofd (v_1), in het hals-nekgebied (c_3) en op de rompsegmenten d_4 - d_{10} . De onderarm (vnl. c_8 en d_1), de dorsale zijde van het bovenbeen (vnl. s_2 - s_3) en het onderbeen (L_4 - s_2) werden zelden (in 1% van de gevallen) en de hand (vnl. c_7 - c_8), voet (vnl. s_1) en bilplooï (s_4 - s_5) slechts sporadisch (in minder dan $1/2\%$ van de gevallen) aangedaan.

Ook uit de gegevens van HEAD en CAMPBELL (1900), BERGGREEN en SCHUELER (1938) en HOPE-SIMPSON (1965) kon de frequentie worden berekend waarmee de eruptie in

Tabel 11. HZ-lokalisatie, 'vaak' en 'zelden' aangedane dermatomen

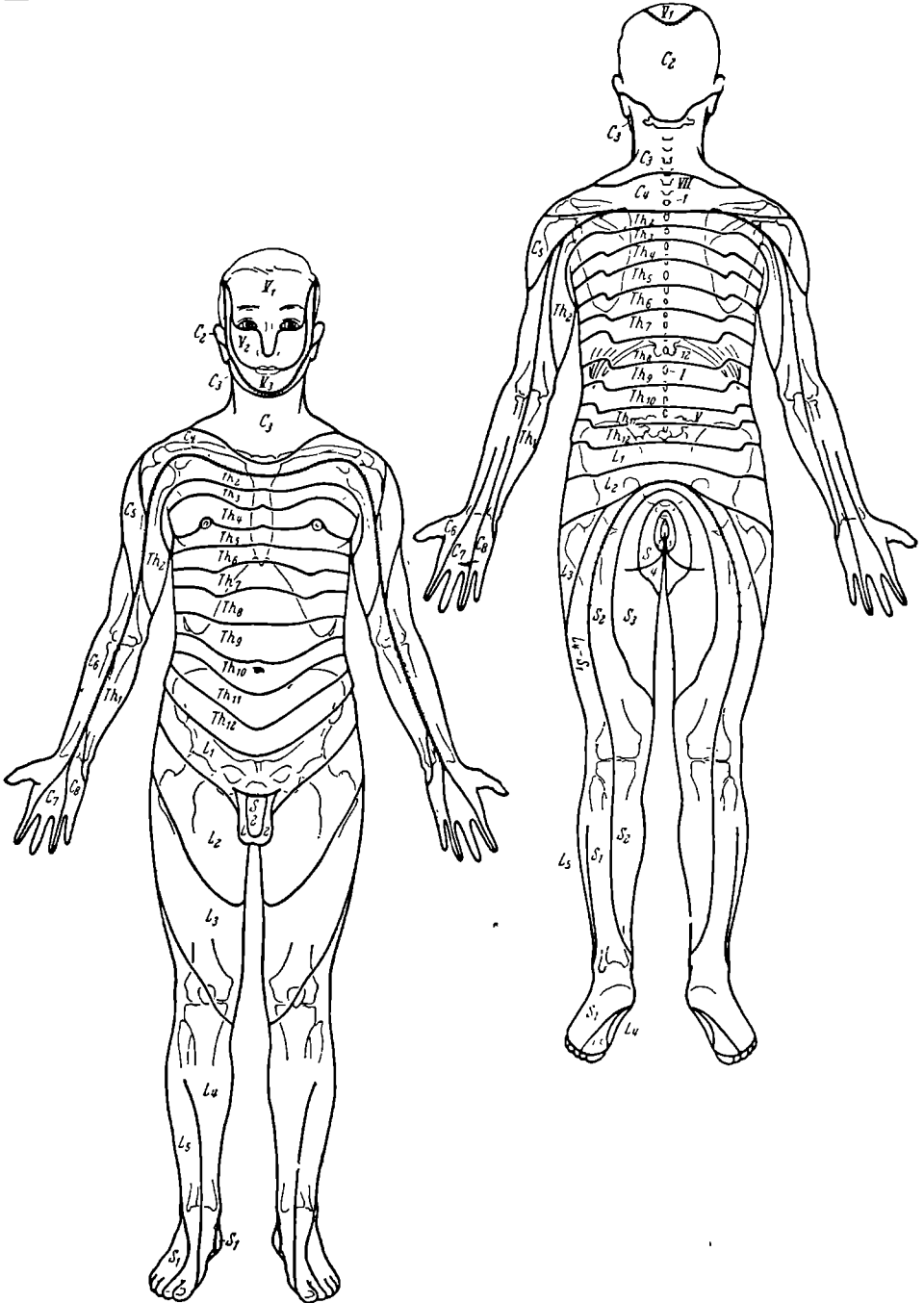
Auteur	Aantal patiënten	Vaak ($\geq 5\%$ van totaal)	Zelden ($\leq 1\%$ van totaal)
Head en Campbell (1900) ¹ , specialisten	392	C ₄ D ₂ -D ₁₂ L ₁ -L ₂	C ₂ C ₃ -C ₈ D ₁ L ₃ -S ₅
Berggreen en Schüler (1938), dermatologen	2014	V ₁ C ₃ -C ₄ D ₂ -D ₅	L ₄ -S ₅
Hope-Simpson (1965), huisarts	179	V ₁ D ₅ -D ₁₀	C ₄ C ₈ D ₁ D ₁₁ L ₄ S ₁ -S ₅
Ons onderzoek	1222	V ₁ C ₃ D ₄ -D ₁₀	C ₄ -C ₈ D ₁ L ₄ S ₁ -S ₅

¹) In deze publikatie wordt HZ trigeminus niet vermeld; In 1899 beschreef Head op 412 patiënten 18 maal een HZ ophthalmicus.

bepaalde dermatomen werd waargenomen. In tabel 11 staan de segmenten genoemd waarin 'vaak' of 'zelden' een zostereruptie voorkwam. In grote lijnen komen deze gegevens overeen met de onze.

HEAD en CAMPBELL zagen in de spinale gangliën twee typen cellen: grote grof-granulaire met lange efferente vezels (aanwezig in de gangliën die sensibele vezels van de extremiteiten, vooral van de hand en voet, krijgen) en kleine peervormige cellen die korte vezels in de columna posterior zenden (vnl. aanwezig in de gangliën d_3 - L_1).

Figuur 1. Dermatoomschema van Hauser & Schliack



uit: K. Hauser en H. Schliack (1962) Segmentale Innervation Thieme, Stuttgart.

Figuur 2. HZ-lokalisatie, aantal per dermatoom (naar geslacht en leeftijd); ♂ □, ♀ ■

Dermatoom	HZ-patiënten van 0 t/m 49 jaar				HZ-patiënten van 50 jaar en ouder		Totaal
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
Voorhoofd V ₁	14	16	31	35	96		
Gelaat	V ₂	3	1	3	2	9	
	V ₃	2	4	3	2	11	
	Oticus	0	2	0	0	2	
Hals	C ₂	0	0	8	2	10	
	C ₃	23	15	11	18	67	
Arm	C ₄	13	11	9	12	45	
	C ₅	4	3	9	10	26	
	C ₆	2	2	2	5	11	
	C ₇	1	1	0	2	4	
	C ₈	1	0	3	2	6	
	D ₁	2	3	0	6	11	
	D ₂	16	9	9	17	51	
Borst	D ₃	4	13	3	13	33	
	D ₄	13	22	7	17	59	
	D ₅	14	24	14	22	74	
	D ₆	20	23	14	29	86	
	D ₇	31	27	15	22	95	
	D ₈	29	24	20	27	100	
Buik	D ₉	38	26	24	17	105	
	D ₁₀	25	28	10	25	88	
	D ₁₁	9	17	5	9	40	
	D ₁₂	6	10	6	10	32	
Been	L ₁	8	7	6	13	34	
	L ₂	13	10	9	14	46	
	L ₃	9	7	6	7	29	
	L ₄	2	3	3	3	11	
	L ₅	1	1	3	3	8	
	S ₁	1	0	0	1	2	
	S ₂	2	2	2	6	12	
	S ₃	0	3	5	6	14	
	S ₄	0	0	1	4	5	
	S ₅	0	0	0	0	0	
	Totaal		306	314	241	361	1222

Zij constateerden dat het zosteragens een affiniteit heeft voor gangliën die veel van deze kleine cellen bevatten en zagen hierin de verklaring voor het gevonden verschil in frequentie waarmee de diverse dermatomen werden getroffen. Gesuggereerd werd, dat de eruptie zou kunnen ontstaan ten gevolge van irritatie van de kleine cellen door afferente impulsen afkomstig van de viscera via het sympathisch zenuwstelsel.

STERN (1937) tekende de eruptie van zijn 46 HZ-patiënten op één diagram; zo ontstond een schematische tekening van een centripetale uitslag zoals dat bij waterpokken voorkomt. HOPE-SIMPSON (1965) merkt in dit verband op: 'The varicella rash is abundant on the trunk and face, sparse on the limbs, rare on the palms and soles, and one cannot assume that chance alone has dictated that the specific ganglionic incidences of zoster shall also follow that pattern.' Hij meent dat het varicella-zoster-virus bij een patiënt met waterpokken van de huidlesies via de sensibele zenuwen naar de spinale en hersengangliën gaat en daar in de nuclei van de neuronen latent aanwezig blijft. Vooral dermatomen die het meest door de waterpokken zijn bedekt, zullen voor een flinke toevoer van virus naar hun sensibel ganglion zorgdragen, zodat in deze gangliën de kans op een aanwezig blijven en later reactiveren van het virus het grootst zal zijn.

In hoeverre reactivering wordt tegengegaan door de grote motorische activiteit in de segmenten waartoe de perifere delen van de extremiteiten behoren, of wordt bevorderd door de sensibele prikkelgolven die worden veroorzaakt door de druk van kleren (boord, riem, beha en corset) kan niet worden nagegaan. De invloed die stoornissen van de viscerale organen zouden kunnen hebben op de lokalisatie van een zosterinfectie, zal in paragraaf VI.1.1 worden onderzocht.

III.4.2 VERDELING IN LOKALISATIECATEGORIEËN

Om het bestaan of ontbreken van een verband tussen de lokalisatie van de eruptie en andere uitkomsten van ons onderzoek te kunnen nagaan, werd een verdeling gemaakt in de lokalisatiecategorïën:

- *voorhoofd*: huidgebied van de n. ophthalmicus, met of zonder aantasting van de r. nasociliaris (neusrug en -punt) (v_1).
- *gelaat*: rest van het gezicht (v_2 - v_3), inclusief HZ oticus;
- *hals*: achterhoofd, nek en hals (c_2 - c_3);
- *arm*: schoudergordel en arm (c_4 - d_2);
- *borst*: proximale deel van de romp (d_3 - d_9);
- *buik*: distale deel van de romp (d_9 - d_{12});
- *been*: lies, been, bil en uitwendige genitaliën (L_1 - s_5).

Deze 7 gebieden worden in tabel 12 nog eens samengevat tot *hoofd* (*voorhoofd* + *gelaat* + *hals*), *romp* en *extremiteiten* om een vergelijking met gegevens van anderen mogelijk te maken. Om dezelfde reden werd ook berekend met welke frequentie de huidvelden, behorend tot de n. trigeminus en de cervicale, dorsale, lumbale en sacrale zenuwen, werden aangedaan. Deze verdeling in 'anatomische' groepen treft men aan in tabel 13.

Uit de tabellen 12 en 13 blijkt dat de eruptie zich bij ongeveer 9% van de patiënten van huisartsen manifesteerde in het gebied van de n. ophthalmicus. Dat SEILER (1949)

Tabel 12. HZ-lokalisatie, verdeling in 'functionele' lokalisatiecategorien

Auteur	Aantal	voorhoofd	gelaat	hals	arm	borst	buik	been	hoofd	romp	extremiteiten
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
<i>Specialisten</i>											
Katayama (1938) dermatoloog	487								29	54	17
Berggreen en Schüler dermatologen (1938)	2014	10	6	12	17	30	12	11	29	43	29
Kass e.a. (1952) dermatologen	72	7							22	60	18
Hochleitner (1960) dermatoloog	160	26	4	12	9	18	16	17	41	33	26
Söitz-Szöts (1965) dermatoloog	806	30							43	40	17
Hauser (1966b) dermatoloog	90	39	1	11	6	24	8	11	51	32	17
<i>Huisartsen</i>											
McGregor (1957)	80								21	64	15
Hope-Simpson (1965)	179	9	6	7	11	34	17	17	22	51	27
Ons onderzoek	1222	8	2	6	13	37	22	13	16	58	26

tot een hoger percentage komt, berust mogelijk op het feit dat 10% van zijn materiaal bestaat uit patiënten die rechtstreeks de specialist (oogarts?) hadden geconsulteerd. De frequentie van deze HZ-lokalisatie varieert in publikaties van specialisten van 6 tot 44%. Dat HZ ophthalmicus bij de klinische patiënten van BOUGHTON (1966), HAUSER (1966b) en HELLE (1966) zo vaak voorkwam wordt verklaard door de grote kans op complicaties en op postherpetische neuralgie bij deze lokalisatie. Ook cosmetische factoren zullen bij de verwijzing en bij de indicatie tot opname een rol hebben

Tabel 13. HZ-lokalisatie, verdeling in 'anatomische' lokalisatiecategorien

Auteur	Aantal patiënten	Trigeminus % (% V)	Cervicaal %	Dorsaal %	Lumbaal %	Sacraal %
<i>Specialisten</i>						
Ballarini (1936) dermatoloog	876 ¹⁾	15 (10)	18	48	3	5
Berggreen en Schüler dermatologen (1938)	2014	16 (10)	25	47	9	2
Burgoon e.a. (1957) 4 specialisten	204	20 (18)	11	55	13	2
Matanic (1964) dermatoloog	90	17	13	42		28
McCallum e.a. (1964) dermatologen	52	29 (19)	17	46	4	4
Boughton (1966) infectieafdeling	123	57 (44)	12	26		7
Hauser (1966b) dermatoloog	90	40 (39)	14	34	10	1
Hellgren en Hersle dermatologen (1966)	666	20 (6)	17	45	11	7
Helle (1966) dermatoloog	241	48 (39)	15	30	7	1
<i>Huisartsen</i>						
Seller (1949)	184	15 (15)	20	53	9	2
Barford (1956)	72	17 (10)	22	49	4	8
Hope-Simpson (1965)	179	15 (9)	15	54	13	3
Ons onderzoek	1222	10 (8)	14	63	11	3

¹⁾ 11% combinaties

vervuld. Bij ons onderzoek werd 28% van de patiënten met HZ op het *voorhoofd* of in het *gelaat* naar een specialist verwezen tegenover 3% van de patiënten met een lokalisatie elders.

Het percentage gevallen waarin de eruptie zich elders op het gezicht bevond - HZ maxillaris, mandibularis, oticus en de zeer zeldzame HZ pharyngis en laryngis - varieert in de verschillende publikaties van 1 tot 13% (BOUGHTON; HELLGREN en HERSLE 1966). Ook hier zijn bovengenoemde selectieve factoren van invloed. Voor een belangrijker deel echter zal deze grote spreiding berusten op de klinische criteria die bij het diagnostiseren van een vesiculeuze uitslag in het gezicht werden gehanteerd. Vooral gevallen van herpes simplex kunnen als HZ zijn geregistreerd. Bij het controleren van de binnengekomen enquêteformulieren van ons onderzoek, werd 35 maal een eruptie in het gezicht niet als HZ geaccepteerd; bij 27 gevallen duiden tekening en tekst op herpes simplex en 8 maal moest impetigo of eczeem worden aangenomen. Deze formulieren werden uit het materiaal verwijderd. Een vesiculeuze eruptie in het gelaat werd alleen als gordelroos gediagnostiseerd als de segmentgrenzen en de mediaanlijn werden gerespecteerd en in de anamnese geen frequente recidiven werden vermeld.

Ook de mate waarin de huid van romp en extremiteiten door het zostervirus werd aangedaan, wisselt van auteur tot auteur. In paragraaf III.4 werd reeds gewezen op de vele factoren die het onderling vergelijken van gegevens over de lokalisatieverdeling bemoeilijken. Daarom wordt hier, met betrekking tot de romp- en extremitetlokalisatie, volstaan met het aangeven van enige tendensen. Vrijwel alle publikaties geven aan dat gordelroos in het huidgebied van de dorsale zenuwen het vaakst werd gezien, en dat de cervicale, lumbale en sacrale velden, in deze volgorde, in veel mindere mate waren aangedaan. Als de 'functionele' dermatoomgroepen worden gerangschikt naar afnemende frequentie van voorkomen van een zosteruitslag, komen onze onderzoekresultaten overeen met de gegevens van de huisarts HOPE-SIMPSON: *borst, buik, been, arm, voorhoofd, hals en gelaat*.

III.4.3 RECHTS/LINKS VERDELING

De gegevens van dermatologen over de verdeling van de eruptie bij een aantal patiënten over de beide lichaamshelften zijn niet eensluidend: BERGGREEN en SCHUELER (1938) vonden bij 49% van 1662 patiënten de HZ rechts gelokaliseerd, LEIDER en CONTRERAS (1957) bij 56% van 215, MATANIC (1958) bij 67% van 90, HOCHLEITNER (1960) bij 44% van 160 en HAUSER (1966b) bij 38% van 90. BERGGREEN en SCHUELER hebben ook de rechts/links verdeling per segmentgroep nagegaan en vonden geen verschillen. HAUSER beweert dat HZ voornamelijk links voorkomt, vooral in die dermatomen die het meest frequent zijn aangedaan (v_1 , c_3 - c_4 en midden-thoracaal). Het toenemend aantal patiënten met een hartaandoening zou hiervan de oorzaak kunnen zijn. Hij meent namelijk dat voor de lokalisatie van HZ een 'Entzündungsbereitschaft' bepalend is; deze zou bij aanwezigheid van een chronische viscerale stoornis reflectoir en meestal homolateraal kunnen ontstaan in de metameren waartoe het zieke orgaan behoort, of in de segmenten c_3 - c_4 en v_1 via de n. phrenicus en de n. vagus ('symptomatische' of 'reflectoire' HZ).

Uit gegevens van huisartsen blijkt, dat HZ op beide lichaamshelften in dezelfde mate

voorkomt: Zowel bij 184 patiënten van SEILER (1949) als bij 185 patiënten van HOPE-SIMPSON (1964) was de eruptie in de helft der gevallen rechts gesitueerd; bij 1202 gevallen van ons onderzoek was dit eveneens het geval (3 maal was een HZ duplex bilateralis aanwezig en bij 17 patiënten was de zijde onbekend). Tabel 14 geeft van onze patiënten het percentage 'rechts' per lokalisatiecategorïe. Voor geen der lokalisaties afzonderlijk kan gesproken worden van een duidelijke voorkeur voor rechts of links, ook niet voor alle lokalisaties tezamen beschouwd (elke $P > 0,10$, tekentoeft).

Tabel 14. Percentage 'rechts' per lokalisatiecategorïe

Lokalisatiecategorïe	Aantal patiënten	Rechts %
Voorhoofd	96	54
Gelaat	22	59
Hals	77	60
Arm	150	48
Borst	437	47
Buik	261	51
Been	159	54
Totaal	1202	50

III.4.4 HERPES ZOSTER DUPLEX EN UITGEBREIDE ERUPTIES

Literatuur

In de literatuur wordt vermeld dat de eruptie zich diverse malen over meer dan één dermatoom lijkt uit te breiden (SOELTZ-SZOETS 1965, in 5% van 806 gevallen). Bedacht moet echter worden dat de dermatoomgrenzen individueel variëren en dat de huidsegmenten elkaar overlappen (LEWIS 1942). De gordelroosuitslag bedekt in het algemeen slechts een deel van een dermatoom; als het hele gebied dat tot één spinaal ganglion behoort, wordt aangedaan, kan de brede zoom, door vergelijking met een dermatoomschema waarop deze overlapping grafisch niet tot uiting komt, ten onrechte de indruk wekken, dat meer dan één segment bij het zosterproces is betrokken.

In een deel van deze gevallen zal wel sprake zijn van virusactiviteit in de segmenten die craniaal of caudaal aansluiten bij het spinale ganglion dat het eerst werd aangedaan. Het virus kan zich via zenuwanastomosen of rechtstreeks in ruggemerg of meningen verbreiden en ook de andere helft van het neurotoom infecteren; zo kan HZ duplex bilateralis symmetrica ontstaan. Het virus zou ook ongeveer gelijktijdig manifest kunnen worden in meer dan één ganglion. Het lijkt echter onwaarschijnlijk dat bij deze ontstaanswijze voornamelijk op elkaar volgende gangliën zouden worden getroffen, tenzij een lokale factor - zoals spondylarthrosis of röntgenbestraling van een deel van de wervelkolom - voor de reactivering mede verantwoordelijk is. Een simultane aantasting van van elkaar af gelegen gangliën ligt meer voor de hand: HZ duplex unilateralis of bilateralis asymmetrica.

In de Duitse literatuur wordt, in navolging van FEYRTER (1954), niet de neurogene maar een hematogene verbreiding van het virus voor alle perifere aspecten van de zosterinfectie, ook voor de segmentale huidruptie, verantwoordelijk geacht. Degene-

ratieve afwijkingen van de wervelkolom of chronische ziekteprocessen van inwendige organen zouden, via segmentale vaatinnervatiestoornissen, bepaalde metameren gevoelig maken voor het varicella-zostervirus (HAUSER 1965). Bij HZ duplex zouden deze lokaliserende invloeden meer dan één segment voor deze infectie toegankelijk hebben gemaakt (HELLE 1966). Het feit dat gordelroos in het algemeen tot één dermatoom beperkt blijft en de segmentgrenzen respecteert, terwijl HZ duplex en HZ generalisatus tot de zeldzaamheden behoren, is echter moeilijk in overeenstemming te brengen met een vasculaire genese van de eruptie. Ook zou men bij hematogene verspreiding verwachten, vaker patiënten met orgaanzoster (par. III.8) aan te treffen.

De zeldzaamheid van HZ duplex wordt geïllustreerd door een aantal casuïstische mededelingen over één of twee patiënten. In artikelen met gegevens over een flink aantal patiënten blijkt de frequentie 2% of minder: COMBY (1922) 2 op 84 patiënten, BALLARINI (1936) 10 op 876, BERGGREEN en SCHUELER (1938) 47 op 2014, GAIS en ABRAHAMSON (1939) 1 op 137, BURGOON e.a. (1957) 1 op 206, HOCHLEITNER (1960) 1 op 160, SOELTZ-SZOETS (1965) 3 op 806, HAUSER (1966b) 1 op 90 en HELLE (1966) 1 op 241.

Eigen onderzoek

Daar ieder dermatoom een grotere uitbreiding heeft dan op een schema met segmenten als van elkaar gescheiden velden staat aangegeven en gezien de variatie die ontstaat als ruim 200 huisartsen hun bevindingen bij meer dan 1200 patiënten in tekening brengen, werd, als het enquêteformulier de indruk wekte dat twee aangrenzende dermatomen waren aangedaan, het bovenste en bij grotere gebieden het middelste segment als lokalisatie aangenomen. Per patiënt werd dus slechts één dermatoom gecodeerd. Wel werden de patiënten met HZ duplex afzonderlijk genoteerd en van de op *voorhoofd* en *gelaat* gelokaliseerde gordelrooseruptions werd bijgehouden hoe vaak de uitslag zich over twee aan elkaar grenzende dermatomen uitstreckte.

HZ duplex, een gelijktijdig bestaan van een eruptie op twee van elkaar gescheiden dermatomen of op de linker en rechter helft van één huidsegment, kwam in ons onderzoek 12 maal voor:

- HZ duplex unilateralis sinistra: 6 maal ($D_2 + D_6, D_2 + V_3, D_3 + C_5, C_3 + D_5, S_3-S_4 + S_1, C_6-D_2 + C_3$ + enkele efflorescenties op D_5 rechts);
- HZ duplex unilateralis dextra: 3 maal ($C_3 + D_4, C_4 + D_3, S_1 + C_4$);
- HZ duplex bilateralis symmetrica: 3 maal (dbz. $D_7, dbz. S_3-S_4, D_9$ re + D_8 li).

Bij 107 van de 118 patiënten met gordelroos op *voorhoofd* of *gelaat* was de eruptie beperkt tot één dermatoom:

- HZ ophthalmicus met efflorescenties op de neus (r. nasociliaris): 4 maal en zonder efflorescenties op de neus: 83 maal;
- HZ maxillaris: 8 maal;
- HZ mandibularis: 10 maal;
- HZ oticus: 2 maal.

Bij 11 patiënten was de eruptie op twee aan elkaar grenzende velden aanwezig:

- HZ ophthalmicus inclusief r. nasociliaris + maxillaris: 3 maal;
- HZ ophthalmicus zonder r. nasociliaris + maxillaris: 3 maal;

- HZ ophthalmicus zonder r. n. ophthalmicus + occipitalis (c_2): 3 maal;
- HZ maxillaris + mandibularis: 1 maal;
- HZ mandibularis + cervicalis (c_3): 1 maal.

HZ ophthalmicus bilateralis en de combinaties $v_1 + v_2 + v_3$, $v_1 + v_3$ en $v_3 + c_2$ die in de literatuur wel, zij het zeer sporadisch, worden beschreven, kwamen bij onze patiënten niet voor.

III.4.5 LOKALISATIE EN LEEFTIJD

Literatuur

Over het lokalisatiepatroon van de eruptie bij patiënten van verschillende leeftijd hebben slechts enkele specialisten gegevens gepubliceerd. BURGOON e.a. (1957) vonden bij jeugdigen tot 20 jaar in 33 van de 37 en bij de leeftijdsklasse 40-59 in 49 van de 75 gevallen de zosterblaasjes op de dorsale en lumbale huidvelden. Van de 806 patiënten van SOELTZ-SZOETS (1965) was 30% jonger dan 50 jaar; deze groep nam slechts 22% van de HZ trigeminusgevallen voor zijn rekening. Uit deze gegevens wordt in deze publikaties geconcludeerd dat gordelroos bij jongeren vaker op romp en extremiteiten en bij ouderen vaker op het voorhoofd is gelokaliseerd.

WINKELMAN en PERRY (1959) zagen bij 5 van 7 patiënten onder de 5 jaar een lokalisatie op een extremiteit en bij 2 op de romp; FRISCHKNECHT (1965) vermeldt dat de eruptie bij 11 kinderen onder de 11 jaar 2 maal op het hoofd, 3 maal op een extremiteit en 6 maal op de romp aanwezig was. In de publikatie van BRUNELL e.a. (1968) over 15 kinderen met HZ beneden de leeftijd van 15 jaar, worden slechts summiere gegevens over de lokalisatie aangetroffen: bij 1 was de uitslag aanwezig op het gezicht (v_3) en waarschijnlijk bij 9 op de romp (thoracale en thoraco-lumbale segmenten) en bij 5 op een extremiteit (cervico-thoracale, lumbale en sacrale segmenten). In grote lijnen komen de bevindingen bij deze kleine aantallen kinderen met zoster overeen met de gegevens van COMBY (1922) over de lokalisatie bij 84 patiënten van 0 tot 15 jaar: hoofd 8%, arm 15%, borst 44%, buik 15% en been 17%. Volgens deze clinici zou de eruptie bij kinderen vaker op een extremiteit worden aangetroffen.

Volgens de literatuur zou HZ ophthalmicus bij jeugdigen een zeldzaamheid zijn. EDGERTON (1945) vond op een totaal van 2250 beschreven patiënten met deze lokalisatie slechts 68 kinderen beneden de leeftijd van 20 jaar. Van de 291 patiënten over wie BJOERK (1950) bij twee klinieken voor oogziekten in Zweden gegevens verzamelde, waren slechts 3 jonger dan 15 jaar. De dermatologen DE MORAGAS en KIERLAND (1957) zagen in hun materiaal de eruptie bij 1 van de 24 patiënten tot 20 jaar en bij 6 van de 53 van de leeftijdsklasse 20-29 in het trigeminusgebied gelokaliseerd; van de oudere patiënten had 14 tot 20% HZ ophthalmicus. Van de 110 patiënten van de oogarts LEUENBERGER (1961) bleek 4% jonger dan 20 en ruim 75% ouder dan 50 jaar. Deze publikaties geven een beschrijving van HZ ophthalmicuspatiënten die om diagnostische of therapeutische redenen bij een specialist onder behandeling kwamen.

Eigen onderzoek

De verdeling van de HZ-patiënten naar leeftijd en geslacht, over 7 lokalisatiecategorien-

Tabel 15. Lokalisatie naar leeftijd en geslacht

	Aantal patiënten	voorhoofd abs. %	gelaat abs. %	hals abs. %	arm abs. %	borst abs. %	buik abs. %	been abs. %	
Leeftijdsklasse									
0-9	86	2 2	2 2	1 1	15 17	40 47	19 22	7 8	
10-29	334	10 3	6 2	28 8	31 9	136 41	92 28	31 9	
30-49	200	18 9	4 2	9 5	22 11	68 34	48 24	31 16	
50-69	410	42 10	6 1	25 6	59 14	145 36	71 17	62 15	
70+	192	24 13	4 2	14 7	27 14	58 30	35 18	30 16	
Totaal	1222	98 8	22 2	77 6	154 13	447 37	265 22	161 13	
Geslacht									
Mannen									
0-49	306	14 5	5 2	23 8	39 13	111 36	78 25	36 12	
50+	241	31 13	6 2	19 8	32 13	73 30	45 19	35 15	
Vrouwen									
0-49	314	16 5	7 2	15 5	29 9	133 42	81 26	33 11	
50+	361	35 10	4 1	20 6	54 15	130 36	61 17	57 16	

en wordt weergegeven in tabel. 15. Bij statistische toetsing van het materiaal ingedeeld in de leeftijdsklassen 0-49 en 50+ kon zowel bij de mannen als bij de vrouwen worden aangetoond dat de lokalisatieverdeling in genoemde leeftijdsklassen niet overeenkwam ($P \leq 0,01$). De leeftijdsgebondenheid was duidelijk aantoonbaar voor de lokalisatie-categorieën *voorhoofd* en *buik*. Bij de jongeren was het *voorhoofd* relatief minder vaak en de *buik* relatief vaker aangedaan dan bij de ouderen ($P < 0,001$).

H_z ophthalmicus werd bij 5 van de 281 zosterpatiënten tot 20 jaar aangetroffen. Deze lokalisatie komt dus bij jeugdigen betrekkelijk weinig voor; het woord 'zeldzaam' is echter niet op zijn plaats. Bij patiënten van 50 jaar en ouder was het voorhoofd in ongeveer 11% de zetel van de eruptie. Alle 7 patiënten bij wie de r. nasociliaris in het proces was betrokken waren ouder dan 50 jaar. Daar oogcomplicaties vooral bij deze uitbreiding van de eruptie zijn te duchten, zal het dus zelden nodig zijn dat een jeugdige patiënt met H_z ophthalmicus om therapeutische redenen naar een specialist wordt verwezen. Naast de geringe frequentie van H_z en vooral van H_z ophthalmicus op jongere leeftijd, verklaart dit feit de zeldzaamheid van de frontale zoster bij kinderen in publikaties van specialisten.

Uit de gegevens van ons onderzoek volgt niet dat bij jeugdigen de eruptie vaker op de *extremiteiten* wordt aangetroffen dan bij ouderen, zoals in de literatuur wordt beweerd. In deze publikaties wordt echter niet aangegeven tussen welke dermatomen de scheiding tussen arm, romp en been werd gelegd.

III.4.6 LOKALISATIE EN GESLACHT

Volgens de cijfers van tabel 15 lijkt een geslachtsverschil aanwezig bij de lokalisatie-categorieën *hals* en *borst*; de mate waarin de andere eruptiegebieden bij mannelijke en vrouwelijke zosterpatiënten van ons onderzoek waren aangedaan, is voor beide geslachten ongeveer gelijk of er is een afwisselend overwicht in de leeftijdsklassen 0-49 en 50+. Bij statistische toetsing kon echter binnen ieder der beide leeftijdsklassen, wat de lokalisatieverdeling van de gordelroos in deze categorieën betreft, geen significant verschil tussen de geslachten worden aangetoond ($P > 0,25$).

Alleen in publikaties van de dermatologen BERGGREEN en SCHUELER (1938) en HELLGREN en HERSLE (1966) werden gegevens gevonden over de lokalisatie bij mannelijke en vrouwelijke patiënten afzonderlijk. Een verdeling in leeftijdsklassen vond niet plaats. De lokalisatieverschillen die uit de gegevens van BERGGREEN over 1389 mannen en 1121 vrouwen met HZ konden worden berekend, komen grotendeels overeen met onze resultaten: *voorhoofd, gelaat, arm en been* waren bij beide geslachten in ongeveer dezelfde frequentie aangedaan; bij mannen werd vaker een eruptie op de *hals* (14%, bij vrouwen 11%) en minder vaak op de *borst* (26%, bij vrouwen 36%) gezien. Terwijl in ons materiaal, wat de lokalisatie op de *buik* betreft, geen verschil tussen de geslachten aanwezig was, werd bij de patiënten van BERGGREEN een zosteruitslag in het huidgebied D_9-D_{12} vaker aangetroffen bij mannen (15%, bij vrouwen 10%). HELLGREN geeft van zijn 374 mannelijke en 292 vrouwelijke gordelroospatiënten een verdeling in 'anatomische' dermatoomcombinaties: trigeminus m/v 19%/21%, cervicaal m/v 15%/21%, dorsaal m/v 48%/41%, lumbaal m/v 11%/12% en sacraal m/v 7%/6%. Bij mannen was dus het cervicale gebied wat minder vaak en de huid die door dorsale zenuwen wordt geïnnerveerd wat vaker aangedaan dan bij vrouwen. Dit komt niet overeen met onze bevindingen: cervicaal m/v 16%/12%, en dorsaal m/v 33%/44%.

Daar van de patiënten van BERGGREEN en van ons onderzoek (figuur 2, blz. 38) de lokalisatiefrequentie per dermatoom voor beide geslachten afzonderlijk bekend is, kon worden nagegaan op welke segmenten de bovengenoemde getalsmatige geslachtsverschillen bij de categorieën *hals* en *borst* berusten.

- Het mannelijke overwicht in de dermatoomgroep *hals* wordt vrijwel uitsluitend veroorzaakt door de frequentie waarmee HZ zich op het achterhoofd (C_2) lokaliseerde; voor wat betreft de eruptie in het derde cervicale dermatoom waren de verschillen tussen de geslachten veel kleiner:

BERGGREEN: HZ C_2 bij 4,0% van de mannen en 1,2% van de vrouwen; HZ C_3 bij 9,9% van de mannen en 9,5% van de vrouwen.

Ons onderzoek: HZ C_2 bij geen der patiënten tot 50 jaar en bij 3,3% van de mannen en 0,6% van de vrouwen van 50 jaar en ouder; HZ C_3 bij 7,5% van de mannen en 4,8% van de vrouwen tot 50 jaar en bij 4,6% van de mannen en 5,0% van de vrouwen van 50 jaar en ouder.

- Wat de lokalisatie op de thorax betreft, bleken bij BERGGREEN de dermatomen D_4-D_7 bij de vrouwen vaker (25,9%) aangedaan dan bij de mannen (14,8%); in ons materiaal werd de eruptie bij de vrouwen relatief vaker (tot 50 jaar bij 26,1%, vanaf 50 jaar bij 22,4%) gezien in de segmenten D_3-D_6 (gebied van de mamma) dan bij de mannen (tot 50 jaar bij 16,7%; vanaf 50 jaar bij 15,8%).

BERGGREEN en SCHUELER menen dat uitwendige factoren mogelijk van invloed zijn op de frequentie waarmee bepaalde huidgebieden door het zostervirus worden aangetast. Bij de man zouden het hoofd, de schouders en het distale deel van de romp en bij de vrouw de borst meer worden 'belast'. Afgezien van het feit dat bij ons onderzoek de eruptie bij beide geslachten ongeveer even vaak op *voorhoofd, gelaat, arm, buik* en *been* werd aangetroffen, maakt een dergelijke 'verklaring' de pathogenese in geen enkel opzicht duidelijk.

III.5 PREËRUPTIEVE KLACHTEN

Literatuur

HZ wordt vaak voorafgegaan door pijn, soms door symptomen van de viscerale organen of door zenuw- en zintuigstoornissen. In de literatuur zijn een aantal casuïstische mededelingen verschenen over onjuiste waarschijnlijkheidsdiagnosen in de preherpetische fase, die tot ongewenste en overbodige, soms tot gevaarlijke diagnostische en therapeutische maatregelen hadden geleid (DETRIE 1956: 'Formes pseudo-chirurgicales du zona intercostal'; SHANBROM e.a. 1960). Daarom wordt aangeraden om bij moeilijk te duiden pijnklachten het karakter en de lokalisatie van de pijn na te gaan, te onderzoeken of halfzijdige segmentale hyperaesthesie bestaat, de regionale lymfklieren te palperen en de leucocyten te tellen.

Van de 137 klinische patiënten van GAIS en ABRAHAMSON (1939) hadden er 86 preëruptieve pijn die gemiddeld 6 dagen voorafging; bij 13 was een constitutionele klacht - dyspnoe, palpitaties, hoofdpijn, misselijkheid, anorexie, bewustzijnsstoornis, malaisegevoelens en diarrheë - het eerste symptoom van de HZ. Bij 42 patiënten ging de gordelroos vergezeld van viscerale verschijnselen; vaak bestonden deze reeds voor de eruptie zichtbaar was. Deze klachten hadden 38 (!) maal tot een onjuiste opname-diagnose geleid. HOCHLEITNER (1960) beschrijft 160 HZ-patiënten die in de periode van 1949-1959 in de dermatologische universiteitskliniek van Innsbruck werden opgenomen. Bij 109 van hen was pijn het initiële symptoom. Diverse patiënten werden met een onjuiste diagnose ingestuurd: pleuritis sicca, ileus, acute buik, nierkoliek, cholelithiasis, pancreatitis, appendicitis, e.d. Beide publikaties hebben betrekking op gordelroospatiënten die zo ziek waren dat opname noodzakelijk of wenselijk leek, of bij wie de verwijzing werd geïndiceerd door de verwarrende symptomatologie. Bij de beoordeling van het percentage en de aard van de aan de HZ voorafgegane verschijnselen moet dus rekening worden gehouden met het feit dat het hier geselecteerd materiaal betreft.

PAMPUS e.a. (1962) berichten dat van 32 patiënten met HZ oticus slechts 5 met de juiste diagnose naar de kno-arts of neuroloog waren verwezen. Een aantal werd opgenomen in de preëruptieve fase met oor-, gezichts- of nekpijn, dysaesthesiën en algemene malaisegevoelens. Het weinig opvallende karakter van de, soms minimale, eruptie op de meatus en in de gehoorgang bemoeilijkte eveneens de herkenning van het ziektebeeld. Bij 6 patiënten werd men eerst door een acuut optredende facialisparese op de blaasjes opmerkzaam gemaakt. De kno-arts BECKER (1955) had soortgelijke ervaringen; van zijn 8 patiënten met HZ oticus was er niet één met de diagnose HZ ingestuurd.

Aan HZ ophtalmicus kan gegeneraliseerde hoofdpijn, soms met misselijkheid en braken, voorafgegaan (CARTER 1951); hyperaesthesie in het gebied van de n. trigeminus en enige conjunctivale vaatinjectie kunnen dan reeds aanwezig zijn.

De huisarts BARFORD (1956) behandelde 72 HZ-patiënten; 44 hadden geen, 21 matige en 7 ernstige preherpetische pijn. Deze ging meestal 2 of 3 dagen (1 maal 10 dagen) aan de uitslag vooraf.

Eigen onderzoek

Bij ons onderzoek werden bij ongeveer de helft der patiënten preëruptieve klachten

Tabel 16. Preëruptieve klachten en consulten naar leeftijd en geslacht

	Aantal patiënten	Preëruptieve klachten abs. %	Preëruptief consult abs. %
Leeftijdsklasse			
0-9	85	15 18	0 0
10-29	330	107 32	12 4
30-49	200	114 57	23 12
50-69	405	239 57	82 20
70+	191	122 64	44 23
Totaal	1211	597 49	161 13
Geslacht			
Mannen			
0-49	305	113 37	18 6
50+	238	133 56	40 17
Vrouwen			
0-49	310	123 40	17 5
50+	358	228 64	86 24

gemeld (vrijwel uitsluitend pijn); 161 patiënten (13%) consulteerden hun huisarts in de aan de eruptie voorafgaande week wegens symptomen die achteraf gezien aan de HZ-infectie moesten worden toegeschreven. Aannemende dat de 36 gevallen met klachten waarvan onbekend is of de huisarts hiervoor werd geraadpleegd, thuis horen in de groep 'klachten +, consult —', was bij ruim een vierde van de patiënten met preherpetische verschijnselen de klacht voldoende reden om geneeskundige hulp in te roepen. Het consulteren-van-een-arts kan als een grove graadmeter worden gebruikt voor de ernst van datgene wat de patiënt bij zichzelf waarneemt.

Om na te gaan of er verband bestond tussen het voorkomen van preherpetische symptomen en consulten en het geslacht en de leeftijd van de patiënt, werd tabel 16 opgesteld. Deze tabel geeft aanleiding tot de volgende opmerkingen:

1. Bij vergelijking van de leeftijdsklassen 0-49 en 50+ blijkt een zeer duidelijk verschil aantoonbaar: zowel mannen als vrouwen van 50 jaar en ouder hadden vaker klachten en stelden zich vaker onder behandeling in de aan de eruptie voorafgaande week, dan de zosterpatiënten jonger dan 50 jaar ($P < 0,001$). Parallel met de leeftijd namen de preherpetische verschijnselen (18 tot 64%) en de ernst ervan, afgemeten naar het inroepen van geneeskundige hulp (0 tot 23%), toe. Dit laatste komt duidelijk tot uiting als het percentage wordt berekend van de patiënten met klachten in de

Tabel 17. Preëruptieve klachten en consulten naar lokalisatie van de eruptie, alle patiënten en patiënten van 50 jaar en ouder

Lokalisatiecategorie	Aantal		Preëruptieve klachten		Preëruptief consult	
	alle pat.	pat. 50+	alle pat. abs. %	klachten pat. 50+ abs. %	alle pat. abs. %	consult pat. 50+ abs. %
Voorhoofd	96	66	55 57	40 61	15 16	11 17
Gelaat	22	10	11 50	4 *	4 18	1 *
Hals	75	38	29 39	18 47	5 7	2 5
Arm	152	84	73 48	50 60	17 11	13 15
Borst	444	203	211 48	122 60	55 12	43 21
Bulk	262	103	125 48	68 66	34 13	30 29
Been	160	92	93 58	59 64	31 19	26 28
Totaal	1211	596	597 49	361 61	161 13	126 21

diverse leeftijdsklassen, die hiervoor hun huisarts consulteerden. Voor de patiënten van 0 tot 10, 10 tot 30, 30 tot 50, 50 tot 70 en 70 jaar en ouder, luiden deze percentages respectievelijk 0, 11, 20, 34 en 36.

2. Bij de patiënten van 50 jaar en ouder werd bij statistische toetsing een zwakke aanwijzing gevonden ($P = 0,07$) voor meer klachten bij vrouwen dan bij mannen; in de leeftijdsklassen 0-49 werd geen verschil gezien. De vrouwen van 50 jaar en ouder consulteerden vaker hun huisarts in de preëruptieve week dan de mannen van die leeftijdsgroep ($P = 0,04$). Men kan zich afvragen of dit berust op een frequenter voorkomen van dergelijke symptomen bij vrouwelijke zosterpatiënten, of op een geslachtelijk verschil in tolerantie resp. op een eerder consulteren van de huisarts bij gelijke klachten; een ziekteverschijnsel kan aanwezig zijn zonder dat het aanleiding geeft tot het spontaan uiten van klachten.

Om te kunnen bepalen of er een relatie bestaat tussen een bepaalde lokalisatie en de kans op preherpetische symptomen, werd voor tabel 17 de frequentie van de klachten en de consulten bij de 7 lokalisatiecategorïën berekend. Om de invloed van de leeftijd grotendeels uit te sluiten worden deze gegevens ook verstrekt voor de patiënten van 50 jaar en ouder afzonderlijk. Deze laatste groep werd nader bekeken; bij de statistische toetsing bleek dat de lokalisatieverdeling in de categorie consulterende patiënten niet overeenkwam met die in de categorie die geen huisarts raadpleegde ($P < 0,01$). Van de tot de leeftijdsklasse 50+ behorende patiënten met *gelaat-hals*-lokalisatie hadden opvallend weinig (6%) en van de patiënten met *buik-been*-lokalisatie relatief veel (29%) zich reeds in de week voor de eruptie tot de huisarts gewend.

Preëruptieve klachten en beloop

Het leek van betekenis na te gaan of de aanwezigheid van preherpetische klachten prognostische betekenis heeft, met name of dit verschijnsel er op wijst dat de HZ-infectie heftig zal verlopen. Het beloop zou als ernstig kunnen worden geklassificeerd bij aanwezigheid van: (a) necrotische efflorescenties en littekenvorming in het dermatoom (par. III.7.1), (b) neurologische uitvalsverschijnselen of zintuigstoornissen (par. IV.2), (c) klachten of verschijnselen van viscerale aard (par. III.8), (d) postherpetische neuralgie (par. IV.1.2) en (e) de noodzaak, morfine voor te schrijven of de patiënt te verwijzen naar een specialist. In tabel 18 wordt van de patiëntengroepen 'preëruptief consult', 'klachten +, consult —' en 'geen klachten' onderzocht in welke mate een ernstig beloop, naar bovenstaande parameters, aanwezig was. Daarbij werd aan de invloed die in dit opzicht kan uitgaan van verschillen in de geslachts- en leeftijdsopbouw van en lokalisatieverdeling bij deze patiëntengroepen, geen aandacht geschonken.

Ten opzichte van alle criteria die als maat voor de ernst van de infectie werden gekozen, blijkt een duidelijk verschil aantoonbaar tussen de groepen 'preëruptief consult' en 'geen klachten' ($P < 0,005$). Dit betekent dat een patiënt die klachten had voordat de eruptie zichtbaar was, zeker als deze een consult noodzakelijk maakten, meer kans heeft op een ernstig verlopende gordelroos. Van de patiënten die hun huisarts in de week voor het eruptiebegin raadpleegden voor met de HZ in verband staande klachten, kreeg ongeveer één op de tien een (objectieve) zenuw- of zintuig-

Tabel 18 Relatie tussen preëruptieve klachten en ernst van de HZ-infectie

	Aantal patiënten ¹⁾	Necrose in dermatoom %	Zenuw- en/of zintuigstoornis objectief %	Zenuw- en/of zintuigstoornis subjectief %	Viscerale symptomen %	Pijn 4 weken na begin duidelijk %	Pijn 4 weken na begin gering %	Morfine nodig %	Verwezen naar specialist %
Preëruptief consult	161	10	12	11	32	31	19	8	14
Preëruptieve klachten, geen consult	436	6	4	6	19	19	11	1	7
Geen preëruptieve klachten	614	4	1	4	13	7	5	½	2

¹⁾ Enkele percentages zijn op wat lagere totalen berekend omdat niet van iedere patiënt alle beloopaspecten bekend zijn.

stoornis en had één op de drie na 4 weken nog duidelijke pijn, tegenover 1% resp. 7% van de patiënten zonder preherpetische klachten.

Het feit dat aan-de-eruptie-voorafgaande-klachten prognostisch als een ongunstig teken moeten worden beschouwd, is klinisch van betekenis, vooral voor het schatten van de kans op zenuw- en zintuigstoornissen en op persisterende pijn. Ook HOPE-SIMPSON (1967) zag een verband tussen preherpetische symptomen en de ernst en duur van postherpetische verschijnselen.

Aard preëruptieve klachten

De meeste patiënten klaagden over pijn in het gebied waar enige dagen later de eruptie uitbrak; soms was de pijn heterolateraal of in een nabij gelegen dermatoom gelokaliseerd. Bij enkelen stond malaise, hyperaesthesie of jeuk genoteerd. Zo al een diagnose werd gesteld, was deze meestal van symptomatologische aard: hoofdpijn, myalgie, lumbago, ischias, neuralgie e.d.

9 patiënten werden in de preherpetische dagen naar een specialist verwezen; bij 3 van hen werd opname noodzakelijk geacht. Een potentieel gevaarlijke ingreep vond niet plaats. Uit de hieronder staande gegevens over deze 9 patiënten volgt, dat de preëruptieve symptomen in het algemeen niet van dien aard zijn, dat de behandelend arts, op een dwaalspoor gebracht, vaak een onjuiste diagnose zou stellen met belangrijke of gevaarlijke consequenties voor de patiënt.

- v 29, HZ oticus re; stijve nek, slikkklachten, gezwollen lymfklieren rechts retromandibulair; geleidelijk ontstond misselijkheid, braken, rechtzijdige hoofdpijn, pijn diep in het oor, duizeligheid, palpitaties; wegens acuut optredende facialisparesie naar neuroloog verwezen, deze zag twee blaasjes in de gehoorgang; daarna volgde opname door kno-arts.
- v 19, HZ oticus re; naar kno-arts verwezen wegens oorpijn en pijn in de hals en rechter schouder, deze zag blaasjes op het trommelvlies; erna ontstond acuut een facialisparesie en een loopoor rechts met gehoorsverlies en evenwichtsstoornissen.
- m 37, HZ D₆ li; 4 weken (!) tevoren naar internist verwezen wegens algemene malaise-gevoelens en pijn in de linker thorax, deze vond geen afwijkingen; het ECG was normaal.

- v 69, HZ D₈ li; opname door uroloog wegens heftige knagende pijn, verdacht voor nierkoliek, met hematurie; op IVP geen afwijkingen, wel werden colondivertikels en een bloedende caruncula urethrae vastgesteld; internist en gynaecoloog werden bij het onderzoek betrokken.
- v 56, HZ D₉ li, [jaren tevoren: hartinfarct]; opname door internist wegens pijn in linker zij, uitstralend naar scapula, drukpijn; huisarts dacht aan een ulcus pepticum, op de röntgenfoto waren geen afwijkingen.
- v 71, HZ D₉ li, [vaak bovenbuikklasten]; naar internist verwezen wegens pijn onder linker ribbenboog, met verergering na het eten en 's nachts; geen afwijkingen gevonden.
- m 51, HZ D₉ li; verwezen voor nieronderzoek wegens pijn in linker nierloge, uitstralend naar navel, vergezeld van hyperaesthesie; tevens werd over pollakisurie en obstipatie geklaagd; behalve sporadisch erythrocyten in het urinesediment werden geen afwijkingen gevonden; met de gordelroos verdwenen de klachten en urineafwijkingen.
- m 32, HZ L₁-L₂ li; 14 dagen (!) tevoren verwezen naar kno-arts en neuroloog wegens slikklachten en moeilijk praten; geen objectieve afwijkingen gevonden; klachten verdwenen snel en zonder therapie (lichte encephalitis?).
- v 50, HZ L₂-L₃ li; naar chirurg verwezen wegens heftige bovenbuikklasten met koorts en malaisegevoelens; deze vond geen afwijkingen die een ingrijpen noodzakelijk maakten.

III.6 ALGEMENE ZIEKTEVERSCHEIJNSELEN

Bij het controleren van de binnengekomen formulieren werden de gegevens omtrent het bestaan van aspecifieke symptomen als volgt gerubriceerd:

- duidelijk, met koorts (vaak met koude rillingen): aanwezig bij 13%;
- matig, zonder koorts (malaisegevoel, subfebriële temperatuur): aanwezig bij 27%;
- geen algemene symptomen.

Bij geen enkele patiënt werden meningeale verschijnselen vermeld.

Tabel 19. Algemene ziekteverschijnselen naar leeftijd en geslacht

Leeftijdsklasse	Aantal patiënten	Algemene ziekteverschijnselen	
		duidelijk, met koorts abs. %	matig, zonder koorts abs. %
0-9	86	7 8	20 23
10-29	329	20 6	73 22
30-49	199	26 13	52 26
50-69	405	70 17	125 31
70+	189	36 19	62 33
Totaal	1208	159 13	332 27
Geslacht			
Mannen			
0-49	304	28 9	66 22
50+	240	32 13	62 26
Vrouwen			
0-49	310	25 8	79 25
50+	354	74 21	125 35

In tabel 19 wordt het voorkomen van specifieke ziekteverschijnselen gerelateerd aan de leeftijd en het geslacht van de HZ-patiënten. De invloed van de leeftijd op het aanwezig zijn van duidelijke verschijnselen was statistisch - bij vergelijking van de leeftijdsklassen 0-49 en 50+ - voor de mannelijke patiënten niet, voor de vrouwelijke patiënten zeer duidelijk aan te tonen ($P < 0,001$). Tussen de geslachten onderling was voor de patiënten van 50 jaar en ouder een significant verschil vast te stellen ($P = 0,02$); voor de patiënten jonger dan 50 jaar was dit niet het geval. Dus vrouwen van 50 jaar en ouder met HZ hadden vaker constitutionele symptomen dan mannen van dezelfde leeftijdsklasse en dan vrouwen jonger dan 50 jaar.

Van deze tabel kan worden afgelezen dat duidelijke algemene ziekteverschijnselen bij jeugdige patiënten, van de leeftijdsklassen 0-9 en 10-29, minder vaak voorkwamen dan bij ouderen. Dit is in tegenspraak met de observatie van BURGOON e.a. (1957) die een algemene reactie vaker bij kinderen dan bij volwassenen zagen. Volgens NATAF e.a. (1960) komen bij jeugdige zosterpatiënten nogal eens meningeale verschijnselen van korte duur voor. Bij de jonge patiënten van COMBY (1922) en FRISCHKNECHT (1965) waren in het algemeen geen koorts of meningeale symptomen aanwezig.

Tabel 20. Algemene ziekteverschijnselen naar lokalisatie van de eruptie, alle patiënten en patiënten van 50 jaar en ouder

Localisatiecategorie	Aantal		Algemene ziekteverschijnselen							
	alle pat.	pat. 50+	duidelijk, alle pat. abs.	met koorts, pat. 50+ abs.	matig, alle pat. abs.	zonder koorts, pat. 50+ abs.	%	%		
Voorhoofd	95	66	22	23	13	20	30	32	22	33
Gelaat	22	10	7	32	2	*	8	38	5	*
Hals	77	39	9	12	7	18	27	35	12	31
Arm	153	85	19	12	13	15	35	23	20	24
Borst	446	203	55	12	39	19	117	26	60	30
Buik	260	103	24	9	15	15	76	29	43	42
Been	155	88	23	15	17	19	39	26	25	28
Totaal	1208	594	159	13	106	18	332	27	187	31

Tabel 20 geeft de frequentie weer van algemene ziekteverschijnselen bij patiënten die behoren tot de 7 lokalisatiecategorieën. In deze tabel wordt dit gegeven eveneens voor de patiënten van 50 jaar en ouder opgegeven om de invloed van de leeftijd voor een deel uit te sluiten. Hoewel de cijfers van alle patiënten tezamen laten zien dat HZ ophthalmicus vaker dan een eruptie elders vergezeld ging van duidelijke algemene symptomen ($P < 0,01$), blijkt uit de kolom van de patiënten van 50 jaar en ouder, dat dit niet berust op een invloed van deze lokalisatie maar op het feit dat de HZ ophthalmicuspatiënt gemiddeld ouder was. Bij de patiënten van de leeftijdsklasse 50+ is, wat de frequentie van algemene ziekteverschijnselen met koorts betreft, geen duidelijk verband met de verschillende lokalisatiecategorieën aan te tonen; ook niet als het *voorhoofd* ten opzichte van de rest van het lichaam wordt beschouwd ($P > 0,25$).

Onze gegevens geven geen steun aan de stelling van HERZBERG in het leerboek van RIECKE (1962), dat HZ van het gezicht, vooral bij frontale lokalisatie, vrijwel altijd met koorts en malaisegevoelens gepaard gaat. Deze uitspraak is waarschijnlijk gebaseerd op waarnemingen bij geselecteerde patiënten; in ons onderzoek hadden 4 van de 7

patiënten bij wie de HZ ophthalmicus gepaard ging met blaasjes op de neus (r. nasociliaris), koorts en 1 had matige ziekteverschijnselen. Ook PAMPUS e.a. (1962) zagen, bij patiënten met HZ oticus van de otologische en neurologische universiteitskliniek te Keulen, bijzonder vaak een duidelijke constitutionele reactie, nl. bij 21 van de 35.

Om na te gaan of een HZ-infectie als deze met koorts e.d. gepaard ging, ook in andere opzichten tot de zwaardere gevallen behoorde, wordt in tabel 21 de frequentie opgegeven van zenuw- en zintuigstoornissen, viscerale symptomen en pijn na 4 weken,

Tabel 21. Relatie tussen algemene ziekteverschijnselen en ernst van de HZ-infectie

Algemene ziekteverschijnselen	Aantal patiënten ¹⁾	Zenuw- en/of objectief %	zintuigstoornis subjectief %	Viscerale symptomen %	Pijn 4 weken duidelijk %	na begin gering %
Duidelijk, met koorts	159	10	11	33	31	18
Matig, zonder koorts	332	5	7	22	20	11
Geen	717	2	4	12	7	6

¹⁾ Enkele percentages zijn op wat lagere totalen berekend omdat niet van iedere patiënt alle beloopaspecten bekend zijn.

bij patiënten met en zonder algemene ziekteverschijnselen. Deze tabel laat zien dat postherpetische neuralgie en andere complicaties inderdaad vaker voorkwamen als ook verschijnselen van constitutionele aard aanwezig waren. De verschillen tussen de patiëntengroepen met koorts en zonder algemene verschijnselen zijn statistisch zeer duidelijk ($P < 0,001$).

III.7 ERNST VAN DE ERUPTIE

III.7.1 NECROSE IN DERMATOOM

Een HZ-eruptie kan met necrose verlopen, er kunnen hemorrhagische vesikels of bullae ontstaan of er kan secundaire infectie met pusvorming optreden. De gevallen waarbij achter vraag 11 van het enquêteformulier stond aangegeven dat necrotische efflorescenties aanwezig waren en de genezing met duidelijke littekenvorming gepaard ging, werden geplaatst in de categorie 'necrose in dermatoom'. Er werd van afgezien, in deze groep gradaties aan te brengen of het voorkomen van hemorrhagische of purulente huidlesies afzonderlijk te coderen; het optreden van secundaire infectie lijkt meer in verband te staan met de algemene en plaatselijke hygiëne dan met de virulentie van het varicella-zostervirus.

Bij 5% der patiënten werd necrose gemeld. Vergelijking van dit getal met de percentages die in de literatuur worden aangetroffen, is niet goed mogelijk, omdat iedere onderzoeker wellicht andere maatstaven aanlegt voor de beoordeling van de ernst van de huidverschijnselen. Ook bij dit aspect heeft de selectie van het materiaal, als het patiënten van specialisten betreft, invloed op de frequentie van voorkomen.

VON BAERENSPRUNG (1861) zag bij 56 gevallen nooit gangreen. Bij 233 HZ-patiënten van de dermatologische polikliniek in Zürich werd 13 maal een necrotisch beloop met littekenvorming opgemerkt (BURCKHARDT en v. SZECHY 1954). BURGOON e.a. (1957) telden op 206 poliklinische en klinische gevallen 2 maal een lokaal gangreen; beide patiënten waren ouder dan 60 jaar. Bij 916 HZ-patiënten van de dermatologische

afdeling van de Mayo-clinics vonden DE MORAGAS en KIERLAND (1957) bij slechts 3 uitgebreide gangreneuze veranderingen beschreven. HOCHLEITNER (1960) nam bij 32% van 160 klinische patiënten necrotische efflorescenties waar; hij wijst erop dat voornamelijk oude patiënten en ernstige gevallen worden opgenomen. Van de 806 zosterpatiënten van de dermatoloog SOELTZ-SZOETS (1965) had eveneens bijna een derde uitgebreide of necrotische huidverschijnselen. Uit zijn gegevens kan berekend worden dat een ernstig lokaal beeld bij ouderen vaker voorkwam (bij 23% van de patiënten tot 50 en bij 37% van de patiënten vanaf 50 jaar) en dat gevallen die met necrose verliepen vaker gepaard gingen met postherpetische neuralgie. Ook HELLE (1966) schrijft dat necrotische of hemorrhagische efflorescenties, die hij bij 5% van 241 klinische patiënten aantrof, voornamelijk bij oudere patiënten voorkomen.

Tabel 22. Necrose in dermatoom naar leeftijd en geslacht

	Aantal patiënten	Necrose abs. %
Leeftijdsklasse		
0-9	86	1 1
10-29	328	10 3
30 - 49	196	11 6
50-69	395	20 5
70+	189	21 11
Totaal	1194	63 5
Geslacht		
Mannen		
0-49	303	15 5
50+	238	16 7
Vrouwen		
0-49	307	7 2
50+	346	25 7

Het voorkomen van necrose en littekenvorming wordt in tabel 22 in verband gebracht met de leeftijd en het geslacht van de HZ-patiënten van ons onderzoek. In overeenstemming met de bevindingen van SOELTZ-SZOETS en HELLE kwam een ernstig lokaal beloop bij ouderen vaker voor dan bij jongeren. Bij 86 kinderen tot 10 jaar werd slechts één geval gemeld: PARROT e.a. (1966) wijzen ook op de zeldzaamheid van necrose bij kinderen met gordelroos. Bij toetsing van het relatieve aantal gevallen met necrose bij patiënten van de leeftijdsklasse 0-49 ten opzichte van klasse 50+, was

Tabel 23. Necrose in dermatoom naar lokalisatie van de eruptie, alle patiënten en patiënten van 50 jaar en ouder

Lokalisatiecategorie	Aantal		Necrose	
	alle pat.	pat. 50+	alle pat. abs. %	pat. 50+ abs. %
Voorhoofd	92	62	6 7	4 6
Gelaat	22	10	2 9	1 *
Hals	76	38	7 9	3 8
Arm	149	82	3 2	3 4
Borst	437	200	23 5	16 8
Bulk	259	102	13 5	7 8
Been	159	90	9 6	7 8
Totaal	1194	584	63 5	41 7

bij de mannen geen, bij de vrouwen een duidelijk verschil aan te tonen ($P < 0,01$). Tabel 22 wekt de indruk dat bij patiënten tot 50 jaar mannen duidelijk meer necrotische efflorescenties hadden dan vrouwen. Dit verschil blijkt statistisch niet significant ($P > 0,10$).

In tabel 23 wordt het voorkomen van een ernstig lokaal beloop bij patiënten behorend tot de verschillende lokalisatiecategorïeën nagegaan. Om een invloed van de lokalisatie los van een leeftijdseffect te kunnen beoordelen, worden de percentages voor alle patiënten en voor de patiënten van 50 jaar en ouder naast elkaar gepresenteerd. Hoewel de procentgetallen ook in de laatstgenoemde groep voor de diverse lokalisaties wat variëren, is er bij dit geringe aantal gevallen geen verband met de lokalisatie te zien.

Tabel 24. Relatie tussen necrose in dermatoom en ernst van de HZ-infectie

	Aantal patiënten ¹⁾	Preéruptief consult	Zenuw- en/of zintuigstoornis	Viscerale symptomen	Spier- of gewrichtsstoornis	Pijn 4 weken na begin		
		%	objectief %	subjectief %	%	%	%	%
Lokale necrose	63	25	15	7	26	11	40	10
Geen necrose	1131	12	3	6	17	8	13	9

¹⁾ Enkele percentages zijn op wat lagere totalen berekend omdat niet van iedere patiënt alle beloopaspecten bekend zijn.

Tabel 24 geeft een overzicht van de mate waarin andere uitingen van de gordelroosinfectie die op een ernstig beloop wijzen, bij patiënten met en zonder lokale necrose aanwezig waren; verschillen in geslacht en leeftijd van en lokalisatieverdeling bij deze twee patiëntengroepen werden niet in ogenschouw genomen.

Op het frequent consulteren van de huisarts in de preherpetische fase door patiënten bij wie de huidaandoening heftig zal verlopen, werd in paragraaf III.5 reeds gewezen. Een duidelijke samenhang blijkt eveneens te bestaan tussen een beloop met necrose en een aantasting van het zenuwstelsel, gemeten naar de aanwezigheid van objectieve zenuw- of zintuigstoornissen en postherpetische neuralgie ($P < 0,001$). Bij één op de zeven patiënten met necrotische huidverschijnselen traden neurologische uitvalsverschijnselen of een aandoening van het gezichts- of gehoorsorgaan op; 40% had na 4 weken nog duidelijke pijn. Als de eruptie zonder necrose verliep, werden deze stoornissen bij 3% resp. 13% der patiënten vastgesteld. Ook HOPE-SIMPSON (1967) zag een samenhang tussen de ernst van de huidlesie en de heftigheid en duur van postherpetische symptomen.

In de literatuur vindt men beschreven dat de gordelroosruptie bij patiënten met een maligne aandoening vaak met necrose verloopt (WRIGHT en WINER 1961; SOKAL en FIRAT 1965), ook bij jeugdige personen (DUVERNE e.a. 1957; KILE 1963; BACON e.a. 1965). Behalve aan de ziekte op zich, wordt ook aan de immunosuppressieve therapeutische maatregelen - cytostatica, bestraling en corticosteroiden - een belangrijke rol toegedacht. GOLD (1966) kon echter geen relatie vaststellen tussen de ernst van de HZ-infectie en het vermogen om complementbindende antilichamen te vormen en RIFKIND (1966) concludeert uit eigen onderzoek en literatuurgegevens, dat de 'anamnestic antibody response' betrekkelijk resistent is 'to most agents used for suppression of immune responses as compared with the primary response' en dat de ernst van de

infectie met het varicella-zostervirus bij patiënten met leukemie berust op de ziekte zelf en niet op de toegepaste therapie. Bij twee kinderen met resp. acute lymfatische leukemie en de ziekte van Hodgkin zagen BRUNELL e.a. (1968) een normaal beloop van de HZ-infectie; de titer van de complementbindende antilichamen kwam overeen met de uitkomsten bij kinderen zonder een maligne ziekte.

In ons materiaal is de groep patiënten met een maligne ziekte, tijdens de HZ bestaand of in de anamnese vermeld, te klein (33 gevallen) en te heterogeen om uit de frequentie van bepaalde aspecten van het gordelroosverloop conclusies te trekken. Van de 6 patiënten met een reticulose (M Hodgkin: 4, M. Kahler: 1 en lymfatische leukemie: 1) werd slechts bij één, een patiënte van 87 jaar, de vraag naar het voorkomen van necrose in het dermatoom bevestigend beantwoord.

III.7.2 HERPES ZOSTER GENERALISATUS EN ABERRANTE BLAASJES

Literatuur

Men spreekt van HZ generalisatus als de segmentale eruptie na enige dagen wordt gevolgd door een op waterpokken gelijkende uitzaaing van blaasjes over het lichaam, waarbij ook in mond en keel en soms op handpalm en voetzool vesikels aanwezig kunnen zijn. Deze efflorescenties zijn niet pijnlijk en niet geïnfecteerd, staan niet in groepjes, genezen sneller dan de initiële gordelrooseruptione en laten in het algemeen geen littekens na. Vooral bij patiënten met een chronisch lijden zou de zosterinfectie nogal eens op deze wijze verlopen, als uitdrukking van een falende immuniteit.

Bij niet geselecteerde HZ-patiënten blijkt dit beloop een zeldzaamheid; vaker worden één of enkele blaasjes in de omgeving van het dermatoom, of sporadisch elders op het lichaam, aangetroffen. Beide beelden gaan in elkaar over. Terecht merkt de huisarts BEAL (1965) - tijdens een discussie in de rubriek 'Correspondence' van de British Medical Journal over de frequentie van de gegeneraliseerde gevallen - op dat dit aantal afhankelijk is van de hoeveelheid en de spreiding der blaasjes die men per definitie wenst voor de diagnose HZ generalisatus.

Men neemt aan dat de aanwezige (partiële) immuniteit - in de vorm van circulerende antilichamen en mogelijk ook op cellulair niveau - ervoor zorgt dat de lesieverwekkende werking van het varicella-zostervirus na reactivering tot één of enkele segmenten beperkt blijft. Virus dat zich aan de aanval weet te onttrekken kan geïsoleerde blaasjes elders doen ontstaan. TOURNIER (1965) meent dat geïnfecteerde leucocyten, die uiteraard de dermatoomgrenzen niet respecteren, voor aberrante blaasjes in de omgeving verantwoordelijk kunnen zijn. Bij falen van de immunologische afweer, door fysiologische (ouderdom) of pathologische (bepaalde chronische ziekten) invloeden, kan via een hematogene verspreiding van virus, HZ generalisatus ontstaan (HAUSNER 1952; CHEATHAM 1953, 1959). Bij volledig tekort schieten van de immuniteit zou bij reactivering een varicella-beeld kunnen optreden zonder voorafgaande segmentale eruptie. 'Im extremen Fall war die Widerstandskraft so stark herabgesetzt, dass es nicht erst primär zu einer Ganglionitis acuta kam, sondern sofort zu einer Virämie, deren äusseres Zeichen der gegeneralisierte Zoster war', schrijft LEHMANN (1966). Dergelijke gevallen zullen niet altijd onder het hoofd HZ worden gerangschikt.

Op grond van eigen ervaring bij een geselecteerd materiaal komen veel klinici tot de uitspraak dat bij patiënten met HZ generalisatus vrijwel altijd een chronische aandoening, bij voorkeur een reticulose, zelden een carcinoom, aanwezig is (RIMBAUD e.a. 1957: 'Affections chroniques anergissantes graves'; MAHOUDEAU e.a. 1963; LEHMANN 1966). Bij het ontstaan zou ook de toegepaste therapie - corticosteroiden, cytostatica en bestraling - van betekenis zijn. Dat bij maligne bloedziekten infiltratieve processen in de omgeving van de spinale gangliën de reactivering zouden hebben bevorderd, wordt in de literatuur meermalen gesuggereerd maar zelden met röntgenologische of pathologisch-anatomische gegevens gedemonstreerd.

Het optreden van HZ generalisatus zou bij bepaalde patiënten als een teken kunnen worden beschouwd, dat het preterminale stadium is bereikt. Bij 17 van 175 klinische en dus geselecteerde HZ-patiënten van MERSELIS e.a. (1964) was disseminatie aanwezig; 11 van hen hadden een ernstige chronische ziekte (reticulose of leukemie: 10, ileitis: 1) die bij 9 kort tevoren met corticosteroiden, röntgenbestraling of cytostatica was behandeld. 4 patiënten stierven binnen 20 dagen na de uitzaaiing van de zoster-eruptie. SOKAL en FIRAT (1965) zagen bij 600 Hodgkinpatiënten 10 maal een HZ generalisatus ontstaan en 4 maal een algemeen vesicleus uitslag zonder segmentale eruptie. 7 van deze patiënten waren binnen een half jaar overleden; slechts één was na twee jaar nog in leven. Van de Hodgkinpatiënten met een gelokaliseerde gordelroosinfectie leefde toen nog de helft. Overlijden van een patiënt met de ziekte van Hodgkin, lymfatische leukemie of lymfosarcoom kort (dagen) na het ontstaan van HZ generalisatus, is ook beschreven door HAUSNER (1952), CHEATHAM (1953, 1959), MOSCOVITZ (1955), SHANBROM e.a. (1960), NORDEN en SWAHN (1961), MAHOUDEAU (1963) en DAYAN e.a. (1964).

Even talrijk echter vindt men in de literatuur patiënten beschreven van alle leeftijden, met een benigne verlopende gegeneraliseerde HZ-vorm, bij wie - ook na zorg-

Tabel 25. Voorkomen van HZ generalisatus

Auteur	Aantal patiënten	HZ generalisatus aantal
<i>Specialisten</i>		
Gale en Abrahamsen (1939), klinische patiënten	137	3
McCallum (1952), dermatoloog	79	6
Burckhardt en v. Széchy (1954), dermatologen	233	3
Hill (1954), klinische patiënten	35	11
Burgoon e.a. (1957), 4 specialisten	206	4
De Moragas en Klerland (1957), dermatologen	916	11
Hochleitner (1960), klinische patiënten	160	31
Merselis e.a. (1964), klinische patiënten	175	17
Buckler en Jones (1965), klinische patiënten	63	21
Sóltz-Szöts (1965), dermatoloog	806	7
Boughton (1966), klinische patiënten	123	28
Hauser (1966b), dermatoloog	90	3
Helle (1966), klinische patiënten	241	20
<i>Huisartsen</i>		
Seller (1949)	184	7
McGregor (1957)	81	1
Moynihn (1964)	23	4
One onderzoek	1193	7

vuldig onderzoek en langdurig volgen van de patiënt - geen andere ziekte kon worden ontdekt. Van 31, met een HZ generalisatus in het ziekenhuis opgenomen, patiënten van HOCHLEITNER (1960) hadden er slechts 2 een reticulose. Bij geen van 20 klinische patiënten van HELLE (1966) was een andere aandoening aanwezig. CAYREL (1922), WOLF (1953), POULSEN (1955), GARRET (1958) en BOUGHTON (1966) beschrijven het voorkomen van gegeneraliseerde zoster bij gezonde kinderen van 1 tot 5 jaar, met ongestoord beloop.

De frequentie waarmee hematogene uitzaaiing bij HZ voorkomt, wordt in de literatuur zeer verschillend opgegeven (tabel 25). Het percentage varieert in de verschillende publikaties van 1 (SOELTZ-SZOETS 1965) tot 34 (BUCKLER en JONES 1965). Ter verklaring van dit grote verschil kan dienen, dat veel gepubliceerde gegevens betrekking hebben op geselecteerde patiënten die vaak juist om het zeldzame beloop of wegens het samengaan met een reticulose naar een specialist werden verwezen of werden opgenomen; ook het vage onderscheid tussen 'aberrant' en 'generalisatie' speelt hierbij een rol. Sommige auteurs observeerden deze uitzaaiing voornamelijk bij ouderen (HOCHLEITNER en bij HZ ophthalmicus (HILL 1954; BUCKLER en JONES).

Eigen onderzoek

Bij ons onderzoek werd door de registrerende huisartsen 7 maal op 1193 gevallen een generalisatie en bij 53 patiënten (4%) het voorkomen van één of enkele blaasjes buiten het dermatoom gemeld. 29 maal bleef de betreffende vraag onbeantwoord. Bij de codering werd het bestaan van HZ generalisatus alleen aangenomen als een aantal blaasjes diffuus over beide lichaamshelften verspreid, gelijk met of enige dagen na de segmentale eruptie, optrad. De kwalificatie 'aberrant' werd slechts gegeven als één of enkele efflorescenties ver buiten de dermatoomgrenzen aanwezig waren. Gezien het opvallende karakter van een algemeen uitslag, zal waarschijnlijk iedere patiënt met HZ generalisatus als zodanig zijn geregistreerd; aberrante blaasjes zullen meermalen aan de aandacht zijn ontsnapt of niet op de tekening zijn aangegeven, zodat 4% ongetwijfeld als een te laag percentage moet worden gezien.

5 van de 7 patiënten met HZ generalisatus waren ouder dan 60 jaar; één was 13 en één 18 jaar. De segmentale eruptie was op achterhoofd, nek of romp en nooit in het trigeminusgebied gelokaliseerd. Een reeds bestaande chronische ziekte werd geregistreerd bij 3 patiënten: (1) metastasen van een mammacarcinoom (mamma-amputatie 1960, cytostatica 1 jaar voor de HZ gestaakt), chronische bronchitis, reumatoïde artritis; (2) reumatoïde artritis, degeneratieve retina-afwijkingen; (3) diabetes.

Tijdens de gegeneraliseerde HZ-infectie traden bij twee patiënten klachten van de tractus digestivus op (diarree van korte duur). Bij de patiënt met mammacarcinoom-metastasen werd segmentale necrose gemeld en was na 1 maand nog duidelijke pijn aanwezig; 7 maanden na het zosterbegin overleed ze in cachectische toestand. Ook bij de 85-jarige vrouw met artritis en retina-afwijkingen waren necrotische efflorescenties opgetreden en bestond na 4 weken nog pijn. Bij niet één patiënt met een algemeen uitslag ontstond een zenuw- of zintuigstoornis. Tijdens de follow-up-periode, die zich over 3 tot 14 maanden uitstrekte, werden geen (andere) interne aandoeningen gediagnostiseerd.

Generalisatie trad niet op bij de 4 patiënten met M. Hodgkin, waarvan er 2 met cytostatica en 1 met röntgenbestraling en prednison werden behandeld; evenmin bij de patiënt met de ziekte van Kahler, die cytostatica kreeg, noch bij de patiënt met chronische lymfatische leukemie.

De mening van vele clinici dat bij HZ generalisatus vrijwel altijd een chronische aandoening, vooral leukemie of de ziekte van Hodgkin, aanwezig is en dat deze zosterform relatief frequent bij oudere patiënten en bij HZ ophthalmicus zou voorkomen, wordt door de gegevens van dit onderzoek bij patiënten van huisartsen, niet bevestigd. Het blijkt een zeldzame gordelroosvorm, waarvan het beloop niet duidelijk afwijkt van dat bij gelokaliseerde gevallen.

Wat het voorkomen van aberrante blaasjes betreft, in ons onderzoek kwamen sporadische efflorescenties elders bij 346 HZ-patiënten met een reeds bestaande chronische aandoening (par. VI.1) niet frequenter voor dan bij 852 zosterpatiënten zonder interne stoornis (beide groepen ongeveer 4%). In tabel 26 worden enkele gegevens over het beloop bij patiënten met en zonder aberrante blaasjes samengevat.

Tabel 26. Relatie tussen aberrante blaasjes en ernst van de HZ-infectie

	Aantal patiënten ¹⁾	Zenuw- en/of objectief %	en/of zintuigstoornis subjectief %	Viscerale symptomen %	Pijn 4 weken duidelijk %	na begin gering %
Met aberrante blaasjes	53	10	12	34	20	9
Zonder aberrante blaasjes	1132	3	5	17	14	9

¹⁾ Enkele percentages zijn op wat lagere totalen berekend omdat niet van iedere patiënt alle beloopaspecten bekend zijn.

Alle genoemde symptomen, met uitzondering van geringe pijn na 4 weken, vertonen in de groep met aberrante blaasjes een hoger percentage dan in de groep zonder blaasjes buiten het dermatoom. Bij toetsing was er wat betreft de objectieve zenuwstoornissen ($P = 0,02$) en de viscerale symptomen ($P < 0,01$) een verschil tussen beide groepen aan te tonen; bij de subjectieve motorische stoornissen en de duidelijke pijn na 4 weken was het verschil niet van voldoende betekenis ($P > 0,10$).

III.3 VISCERALE SYMPTOMEN

Literatuur

Het is al tientallen jaren bekend dat bij gordelroos ook symptomen kunnen voorkomen die op een aandoening van de inwendige organen wijzen. VAN HARLINGEN (1902) vermeldt, dat BARTH het al in 1872 voor mogelijk hield dat ook viscerale organen door het zosteragens kunnen worden aangedaan. In 1861 schreef VON BAERENSPRUNG naar aanleiding van twee gevallen van zoster cervico-subclavicularis (C_4) met maagklachten: 'Bemerkenswerth scheint mir, dass in zweien dieser Fälle starke gastrische Prodrome und namentlich Brechbewegungen bemerkt sind, die auf eine sympathische Betheiligung des nervus phrenicus und vielleicht des nervus vagus hindeuten.'

Deze viscerale symptomen kunnen berusten op functiestoornissen (gestoorde vege-

tatieve innervatie) of op anatomische veranderingen (rechtstreekse inwerking van het varicella-zostervirus: organotroop) van de organen en weefsels die behoren tot de segmenten waarin de zosterinfectie zetelt. Bij endoscopisch onderzoek zijn, in met de huidruptie corresponderende gebieden, efflorescenties gezien op het slijmvlies van de blaas (DUBOIS 1926; DARGET 1929; GIBBON 1956; LEHMANN en FELKL 1958; MEYER e.a. 1959), de vagina en het rectum (JANSON 1959) en een bronchus (ANDREWS 1957); bij pathologisch-anatomisch onderzoek zijn uitgebreide orgaanveranderingen gevonden (CHEATHAM 1953; KAPLAN en TULLY 1953; PEK en GIKAS 1965). Het virus kan de viscera via zenuwbanen of hematogeen hebben bereikt.

Daar de zosterveranderingen in het zenuwstelsel vaak uitgebreider zijn dan de huidruptie aangeeft, kunnen ook stoornissen ontstaan van organen die segmentaal gezien niet volledig overeenstemmen met de getroffen dermatomen. Daarbij komt dat de gepubliceerde schemata waarop staat aangegeven langs welke achterwortels de afferente vezels van de diverse viscera het ruggemerg bereiken, respectievelijk welke huidzones bij ziekten van inwendige organen hyperalgetisch zijn (Headse zones), onderling verschillen tonen en de vegetatieve innervatie individueel kan variëren.

Voor het vergelijken van de plaats van de voor de viscerale symptomen verantwoordelijk geachte organen met de lokalisatie van de eruptie, wordt in deze studie voornamelijk gebruik gemaakt van de gegevens van HANSEN en SCHLIACK (1962), omdat ook het gehanteerde dermatoomschema van hen afkomstig is. In tabel 27 wordt tevens

Tabel 27. Heads zones bij ziekten van de inwendige organen

Volgens Hansen en Schliack (1962)		Volgens Wyburn-Mason (1957)			
hart, pericard	C ₈ -D ₄	II	hart	C ₈ -D ₄	
longen, bronchi	D ₃ -D ₉	re/II	longen	D ₂ -D ₅	
pleura	D ₃ -D ₁₀	re/II	oesofagus	D ₄ -D ₅	
oesofagus	D ₅ -D ₆	?	maag, duodenum	D ₄ -D ₆	
maag	D ₅ -D ₉	II	lever, galblaas	D ₇ -D ₈	re
pylorus	D ₅ -D ₉	re/II	pancreas	D ₈	II
duodenum	D ₆ -D ₁₀	re	jejunum, ileum	D ₉ -D ₁₀	
jejunum	D ₈ -D ₁₁	II	appendix, colon ascendens	D ₁₀	
ileum	D ₁₀ -D ₁₁	re	epididymis	D ₁₀	
pancreas	D ₇ -D ₉	II	ovarium, testis, bijnier	D ₁₀ -D ₁₁	
lever, galblaas	D ₆ -D ₁₀	re	blaas- en uterusfundus	D ₁₁ -L ₁	
milt	D ₇ -D ₉	II	nier	D ₁₁ -L ₁	
coecum, appendix	D ₉ -D ₁₂	re	colon transversum	L ₂ -L ₃	
colon ascendens	D ₁₀ -L ₁	re	sigmoid, rectum	S ₂ -S ₅	
colon transversum	D ₁₁ -L ₁	re/II	blaas- en cervix	S ₂ -S ₅	
colon descendens, sigmoid, rectum	D ₁₁ -L ₁ en S ¹ -S ₃	II	prostaat, urethra	S ₂ -S ₅	
nier	D ₉ -D ₁₂	re/II			
ureter	D ₉ -L ₂	re/II			
genitaliën	D ₁₀ -L ₁	re/II			
peritoneum	D ₅ -D ₁₂	?			
blaas, urethra	S ₂ -S ₅	?			

Bij aandoeningen van organen in thorax en bovenbuik kunnen ook de huidgebieden die worden geïnnerveerd door de n. trigeminus en door de 3e en 4e cervicale zenuwen hyperalgetisch zijn.

de lijst van WYBURN-MASON (1957) opgenomen. Deze schrijver vond - bij 8 eigen en 44 gepubliceerde gevallen - dat viscerale stoornissen voornamelijk in die organen voorkomen, die worden 'supplied with afferent fibres by the posterior nerve roots corresponding to the zonal skin areas affected'. SCHWARCZMANN (1964) constateerde

uit de door hem geraadpleegde literatuur dat in meer dan de helft der beschreven gevallen de lokalisatie van de eruptie niet overeenkwam met de aangedane viscera; bij de 19 door hem zelf geobserveerde patiënten bleek dit wel het geval.

Bij gericht onderzoek zouden bij zosterpatiënten dikwijls viscerale stoornissen kunnen worden gevonden, die niet tot klachten aanleiding hadden gegeven. ARNSTEIN (1921) vond longinfiltraatverschijnselen bij patiënten met HZ cervicalis en dorsalis (D_4 - D_9) zonder klachten. Bij 26 jeugdige (23 tussen 20 en 22 jaar) patiënten met HZ thoracalis vonden PASTINSZKY en KENEDI (1963) 14 maal ECG-afwijkingen (ST-depressie met T-topveranderingen: 12 maal; diepe Q-top: 2 maal), die parallel met de HZ ontstonden en verdwenen (behalve de diepe Q-top). HESS en FALTITCHEK (1925, 1931) stelden motiliteits- en secretiestoornissen van de maag vast bij patiënten met HZ thoracalis (vnl. D_8 - D_{10}), zonder subjectieve bezwaren. Ook het omgekeerde, klachten zonder klinisch waarneembare organische afwijkingen of functiestoornissen, komt voor.

Meestal ontstaan de symptomen vlak voor of tijdens de eruptie en bij genezing van de huidverschijnselen verdwijnen ze weer. (DETRIE 1956; DEBRAY en MEHAUT 1963b). Preherpetische viscerale klachten zouden volgens GAIS en ABRAHAMSON (1939) vaak tot onjuiste opname-diagnosen aanleiding geven; zoals reeds in paragraaf III.5 werd medegedeeld, was dit tijdens ons onderzoek slechts enkele malen het geval. De meeste clinici zagen geen verband tussen het optreden van verschijnselen der orgaanstelsels en de ernst en uitgebreidheid van de eruptie of de leeftijd en het geslacht van de HZ-patiënten (MANN 1931; DETRIE 1956; MEYER e.a. 1959). Patiënten met veel pijn zouden wel meer kans hebben op dergelijke stoornissen.

Eigen onderzoek

In een gegeven geval is niet altijd een onderscheid mogelijk tussen een reeds bestaande aandoening die misschien tot HZ heeft gepredisponeerd ('symptomatische' HZ) en gordelroos als primaire stoornis en oorzaak van de orgaanveranderingen (orgaan-zoster). Bij controle van de antwoorden op vraag 15 van het registratieformulier, werden klachten of verschijnselen waarvan verondersteld kon worden dat ze veroorzaakt werden door een preëxistente chronische of acute aandoening, niet als viscerale zosterstoornis aanvaard.

Bij 212 patiënten (18%) stonden verschijnselen van de diverse orgaanstelsels genoteerd; 18 maal konden hierover geen gegevens worden verstrekt. Meestal traden de symptomen simultaan met de eruptie op, soms gingen ze hieraan vooraf. Nooit was er sprake van een ernstige aandoening; 4 weken na het zosterbegin waren alle patiënten, afgezien van een eventuele neuralgie, weer klachtenvrij.

De verschijnselen werden, soms wat arbitrair, verdeeld naar orgaanstelsel:

- Klachten die aan de tractus digestivus moesten worden toegerekend, kwamen verreweg het meeste (bij 15%) voor: 87 patiënten klaagden over misselijkheid, braken, pyrosis, anorexie, bovenbuikpijn of 'gal' (tractus digestivus, proximale deel) en 81 hadden diarree of obstipatie, met buikpijn en soms lokale drukpijn (tractus digestivus, distale deel); bij 9 patiënten bestond tevens een stoornis van een ander orgaanstelsel.
- Bij een veel kleiner aantal - 31, waarvan 4 maal in combinatie met verschijnselen

van de tractus digestivus - stond een aandoening van de tractus respiratorius vermeld. 7 patiënten hadden bronchitis met afwijkingen bij auscultatie in de buurt van de eruptie; bij 12 patiënten stond hoest of verkoudheid genoteerd zonder nadere gegevens. Bij één patiënt (HZ C₃-C₆) ontstond op de 14e dag homolateraal een pneumothorax, waarvoor geen oorzaak werd gevonden. Het is de vraag of er in deze van een samenhang met de HZ-infectie sprake is.

- 3 patiënten, waarvan één tevens maagdarmlklachten had, klaagden over angineuze pijn, uitstralend in de linker arm. Deze symptomen waren reeds in de preherpetische week aanwezig. Eén van hen werd verwezen naar een internist; deze vond geen afwijkingen.
- Symptomen die van de tractus urogenitalis afkomstig konden zijn, stonden aangegeven bij 10 patiënten, waarvan 4 ook klachten van het spijsverteringsstelsel hadden. 3 patiënten hadden in de week voor de eruptie koliekpijn en mictieklachten, waarvan er 2, verdacht voor nierstenen, naar de uroloog werden verwezen. Bij de anderen bestonden gedurende korte tijd cystitisverschijnselen, met frequente en/of pijnlijke mictie en soms met erythrocyten in het sediment.

In tabel 28 wordt het voorkomen van viscerale stoornissen, onderscheiden naar

Tabel 28. Viscerale symptomen naar leeftijd en geslacht

Leeftijdsklasse	Aantal patiënten	Tractus respiratorius	Tractus circulatorius	Tractus digestivus	Tractus urogenitalis	Totaal met viscerale symptomen	Tractus digestivus 'sec' - proximaal		Tractus digestivus 'sec' - distaal		
		abs.	abs.	abs.	abs.	abs. %	abs.	%	abs.	%	
0-9	85	3	0	18	0 [1]	19 22	9	11	6	7	
10-29	332	9 [2] ¹⁾	0	36	0	45 14	11	3	23	7	
30-49	195	3	1	24	1	29 15	15	8	9	5	
50-69	405	10 [1]	0 [1]	65	4 [3]	79 20	31	8	29	7	
70+	187	2 [1]	1	36	1	40 21	21	11	14	7	
Totaal	1204	27 [4]	2 [1]	177	6 [4]	212 18	87	7	81	7	
Geslacht											
Mannen											
0-49	304	8 [1]	1	36	0 [1]	45 15	16	5	18	6	
50+	237	7	1	30	3 [2]	41 17	17	7	11	5	
Vrouwen											
0-49	308	7 [1]	0	40	1	48 16	19	6	20	6	
50+	355	5 [2]	0 [1]	71	2 [1]	78 22	35	10	32	9	

¹⁾ De gevallen waarbij klachten van de tractus digestivus gepaard gingen met symptomen van de andere tractus, werden onder de kolom 'tractus digestivus' bijgeteld en onder de kolom van de andere tractus tussen [] vermeld.

tractus, bij gordelroospatiënten, verdeeld naar leeftijd en geslacht, opgegeven. Uit deze tabel blijkt, dat bij één op de vijf HZ-patiënten van de leeftijdsklassen 0-9 en 50+ viscerale symptomen werden vermeld, voor de helft bestaande uit klachten die aan het proximale deel van het maagdarmsstelsel werden toegeschreven. Bij kinderen echter moeten klachten als misselijkheid, braken, buikpijn en diarree, dikwijls worden op-

gevat als een uitdrukking van de gestoorde algemene toestand en niet als een orgaan-symptoom. Diarrhee, obstipatie e.d. kwamen in ons onderzoek bij ongeveer 7% van de zosterpatiënten voor, ongeacht de leeftijd. Verschijnselen van de andere tractus werden bij een zo klein aantal patiënten geregistreerd, dat geen conclusies kunnen worden getrokken; de indruk wordt gewekt, dat ook klachten van de tractus respiratorius bij patiënten van alle leeftijden in ongeveer dezelfde frequentie aanwezig waren. Bij statistische toetsing blijkt, dat bij vrouwen met HZ van 50 jaar en ouder, vaker symptomen van de tractus digestivus voorkwamen (20%) dan bij vrouwen van de leeftijdsklasse 0-49 (13%) ($P = 0,04$); voor de mannelijke zosterpatiënten is een dergelijk verschil niet aan te tonen. Tevens hadden vrouwen van de leeftijdsklasse 50+ vaker klachten van het maagdarmsstelsel dan mannen van dezelfde leeftijd ($P = 0,03$); dit verschil werd niet gezien in de leeftijdsklasse 0-49.

Tabel 29. Viscerale symptomen naar lokalisatie van de eruptie

Lokalisatie-categorie	Aantal patiënten	Tractus respiratorius	Tractus circulatorius	Tractus digestivus	Tractus urogenitalis	Totaal met viscerale symptomen		Tractus digestivus 'sec' - proximaal	Tractus digestivus 'sec' - distaal
		abs.	abs.	abs.	abs.	abs.	%	abs.	%
Voorhoofd	95	1 [1] ¹⁾	0	8	0	9	9	6	6
Gelaat	22	0	0	3	0	3	14	1	5
Hals	76	2	0	7	0	9	12	3	4
Arm	151	4	1	18	0	23	15	10	7
Borst	440	13 [2]	1 [1]	65	1 [1]	80	18	34	8
Buik	261	7 [1]	0	53	1 [2]	61	23	22	8
Been	159	0	0	23	4 [1]	27	17	11	7
Totaal	1204	27 [4]	2 [1]	177	6 [4]	212	18	87	7

¹⁾ De gevallen waarbij klachten van de tractus digestivus gepaard gingen met symptomen van de andere tractus, worden onder de kolom 'tractus digestivus' bijgeteld en onder de kolom van een andere tractus tussen [] vermeld.

Uit de gegevens van tabel 29 over het voorkomen van viscerale symptomen bij patiënten met verschillende lokalisatie van de eruptie, kan worden berekend, dat stoornissen van de tractus digestivus bij alle lokalisatiecategorieën optreden, maar vrij vaak (20%) bij een zosteruitslag in de dermatomen D_9-D_{12} werden aangetroffen. Dit geldt vooral voor klachten van het distale deel. Het verschil, wat het voorkomen van klachten van het maagdarmsstelsel (distale deel) betreft, tussen de HZ-patiënten met een eruptie op de buik (bij 11% klachten) of elders op het lichaam (bij 6% klachten), is statistisch significant ($P < 0,01$).

Bij een derde van de 81 patiënten met diarrhee of obstipatie waren de efflorescenties lumbo-abdominaal gesitueerd; bij de 992 patiënten zonder tractusstoornissen was de uitslag in 20% der gevallen op de buik gelokaliseerd. Deze bevinding komt overeen met de verwachting; tabel 27 laat zien, dat het grootste deel van het spijsverteringskanaal vanaf het jejunum, zijn afferente vezels via de spinale gangliën D_9-D_{12} naar het ruggemerg zendt. Gezien het frequent voorkomen van klachten als 'gastro-enteritis',

'buikgriep', diarree en obstipatie, zullen zeker niet alle geregistreerde gevallen met de hz-infectie in causale relatie hebben gestaan. Ook het feit, dat niet de lokalisatie van de eruptie, maar de uitbreiding van de zosterinfectie in het zenuwstelsel de plaats van de viscerale zosterverschijnselen bepaalt, vormt een verklaring voor het gegeven, dat symptomen die onder de stoornissen van het distale deel van het spijsverteringsstelsel werden gerangschikt, niet alleen bij patiënten met buiklokalisatie maar ook bij een lokalisatie elders op het lichaam werden aangetroffen.

Bij ongeveer 3% van de patiënten met zosterblaasjes op *arm, borst of buik*, werden klachten van de tractus respiratorius - waartoe ook stoornissen van de bovenste luchtwegen werden gerekend - genoteerd. Bij alle gevallen van bronchitis waren de objectieve verschijnselen (rhonchi) homolateraal aanwezig; bij 5 van de 7 was de eruptie in het met de longinnervatie overeenkomende gebied D_3 - D_9 (tabel 27) gelokaliseerd, bij 1 patiënt in dermatoom D_{10} en bij 1 frontaal. Bij de patiënten met hoest of verkoudheid, zonder nadere omschrijving, waren de efflorescenties bij 11 van de 12 in de dorsale segmenten aanwezig (D_3 - D_9 : 7 maal, D_{10} : 3 maal en D_{12} : 1 maal).

Bij de 3 patiënten met angineuze klachten was de uitslag gezeteld op de linkerhelft van de dermatomen C_4 , D_3 en D_5 , dus in het gebied van de spinale gangliën waarin ook de afferente vezels van het cor arriveren.

Volgens tabel 27 vindt de vegetatieve innervatie van nieren en urinewegen plaats vanuit de segmenten D_9 tot S_5 . Bij de 3 patiënten met voorafgaande kolieklpijnen was de eruptie homolateraal in de dermatomen D_8 , D_9 en D_{10} gelokaliseerd; bij 5 van de 6 patiënten met blaasklachten was de uitslag aanwezig op de huidvelden van de lumbale en sacrale zenuwen.

Uitgezonderd klachten als misselijkheid, braken en anorexie, die bij patiënten van alle lokalisatiecategoricën in ongeveer gelijke mate voorkwamen, bestond dus segmentale overeenstemming tussen de organen die voor de viscerale symptomen verantwoordelijk geacht konden worden en de plaats van de zostereruptie. Dit pleit ervoor dat het merendeel van deze, gelijktijdig met de hz verschijnende en verdwijnende, stoornissen inderdaad wordt veroorzaakt door het varicella-zostervirus.

Tabel 30. Relatie tussen viscerale zoster-symptomen en andere beloopaspecten

	Aantal ¹⁾ patiënten	Preëructief consult %	Duidelijke algemene ziekteverschijnselen %	Necrose in dermatoom %	Aberrante blaasjes %
Met viscerale symptomen	212	24	24	8	9
Zonder viscerale symptomen	992	11	10	5	4

¹⁾ Enkele percentages zijn op wat lagere totalen berekend omdat niet van iedere patiënt alle beloopaspecten bekend zijn.

In tabel 30 worden enkele beloopaspecten van de gordelroosinfectie bij patiënten met en zonder viscerale verschijnselen samengevat. Patiënten bij wie de hz vergezeld ging van tractusstoornissen hadden vaak preëructief reeds klachten; een kwart van hen consulteerde de huisarts in de aan de eruptie voorafgaande week tegenover ongeveer 10% van de patiënten zonder deze verschijnselen. Ook algemene ziekteverschijnselen, een beloop met necrose en aberrante blaasjes kwamen bij deze patiënten vaker voor dan bij de vergelijkingsgroep. De verschillen tussen beide groepen patiënten, met betrek-

king tot het preherpetisch consult en de aanwezigheid van koorts of aberrante blaasjes, zijn significant ($P < 0,01$). Viscerale symptomen traden dus vaker op bij die patiënten bij wie de infectie ook in andere opzichten wat ernstiger verliep.

III.9 SPIER-, GEWRICHTS- EN BOTSTOORNISSEN

G. LEWIS (1958) onderscheidt in zijn artikel 'Zoster sine Herpete', handelend over patiënten met voor HZ zeer suggestieve symptomen maar zonder eruptie, twee pijnsoorten: (1) dermatoompijn, brandend of prikkelend, geassocieerd met hyperaesthesie, oppervlakkig in de huid ervaren en (2) sclerotoompijn, diep-borend van karakter, vanuit spieren, ligamenten, gewrichten of botten ontstaan en meestal gepaard gaande met drukpijn. Bij de meeste zosterpatiënten zouden beide typen voorkomen; de diepe pijn gaat meestal enkele dagen aan de oppervlakkige vooraf. Zijn naamgenoot T. LEWIS (1943) schrijft in zijn boek 'Pain' dat de diepe pijn, ontstaan door prikkeling vanuit spieren, gewrichten, viscera e.d., in het sensorium waarschijnlijk meer collectief en minder gedetailleerd is gerepresenteerd, waardoor deze pijn een diffuus karakter heeft en niet scherp kan worden gelokaliseerd. Subjectief is niet goed te differentiëren of de pijn onderhuids of in dieper gelegen structuren of organen (referred pain) is opgetreden. BETHLEM (1968) verwijst naar de opvattingen van NOORDENBOS over de spontane pijnen bij HZ: deze zijn niet het gevolg van de perifere huidaandoening, doch van een lesie die overal in het afferente systeem gelokaliseerd kan zijn ('centrale pijn').

De subvragen onder vraag 8, 13 en 17 van ons enquêteformulier waren bedoeld om enig inzicht te verkrijgen in het karakter van de zosterpijn en de begeleidende verschijnselen. Het werd echter spoedig duidelijk dat de beleving van de patiënt en de interpretatie ervan door de arts, niet in enkele zinnen zo konden worden samengevat, dat het kenmerkende wordt weergegeven. Patiënten en artsen gebruiken onderling niet goed vergelijkbare omschrijvingen. Beide soorten, zowel de oppervlakkige pijn met hyperaesthesie als de diepe vergezeld van drukpijn, werden vermeld. Vrij vaak strekte de hyperaesthesie zich bij onze patiënten over een groter deel van het dermatoom uit, dan de eruptie. Soms waren pijn en gevoelsstoornissen aanwezig in een hoger of lager gelegen segment.

Bij vraag 17 werd 75 maal (6%) aangegeven, dat spierpijn of -stijfheid aanwezig was; vooral bij een lokalisatie in het nek- en schoudergebied bleek dit het geval: spierklachten waren aanwezig bij resp. 16% en 9% van de patiënten die behoorden tot de lokalisatiecategorieën *hals* en *arm*.

Gewrichts- en botstoornissen

In enkele publikaties wordt gewezen op het voorkomen van acute arthritis met periarticulaire zwelling en bewegingsbeperking, tijdens HZ (BRAIN 1931; FORD 1960) en op het ontstaan van botveranderingen erna (ISEMEIN en FOURNIER 1953; LAYANI e.a. 1959; DAGNELIE 1968). Botatrofie zou vooral bij cervico-brachiale lokalisatie, 4 tot 8 weken na de eruptie relatief frequent op de röntgenfoto zichtbaar zijn. Men ziet deze 'ostéoporose zostérienne' die tot een volledige cysteuze of massieve demineralisatie kan gaan ('d'os de verre') als één der 'phénomènes sympathiques'. Ook stoornissen van de

zweetsecretie, van de pigmentatie en van de vasomotoriek wijzen erop dat het autonome zenuwstelsel bij het zosterproces betrokken kan zijn. Bij blijvende pijn of functieklaften van schouder en arm na gordelroos, is het verstandig een röntgenfoto te laten maken, zeker als de eruptie door lokale vasomotorische of trofische stoornissen werd vergezeld of gevolgd.

18 patiënten van ons onderzoek hadden homolateraal en in hetzelfde segment als de eruptie gewrichts- of botklachten. Bij 12 van hen was de hz-uitslag op de extremiteiten gelocaliseerd, 15 patiënten waren 50 jaar of ouder, 5 hadden de huisarts pre-eruptief geconsulteerd en slechts één patiënt had hemorrhagische en purulente efflorescenties. Meestal bestond er lichte pijn of moeheid van een gewricht met drukpijn, zonder zwelling of functiestoornis, die 4 weken na het begin weer was verdwenen. Een echte zosterarthritis deed zich niet voor.

De gegevens van twee patiënten uit deze groep worden hieronder uitvoerig vermeld:

- v 71, hz c₇-D₂ re, [diabetes]; geleidelijk ontwikkelde zich een shoulder-handsyndroom met een pijnlijke rechter schouder, een beperking van de endorotatie en retroflexie en een gezwollen rechter pols en hand, die pijnlijk was bij druk en functie; de Rose-test was 1 : 256 positief, de BS 11/29 mm.
- m 50, hz c₅-c₆ li; 1 week tevoren pijn in linker schouder; tijdens eruptie bovenarm en schouder pijnlijk bij druk, vooral 's nachts; geleidelijk ontstond (inactiviteits)atrofie van de m. supra- en infraspinatus; de schouderfunctie bleef onbeperkt. Na 4 maanden werd het werk hervat, maar 3 maanden later weer gestaakt wegens verergering van de pijn. Op de röntgenfoto werd toen centraal in de humeruskop een meerkamerige cysteuze holte gezien, waarin de botstructuur geheel was verdwenen; de wanden waren sclerotisch, subcorticaal bestond enige botatrofie. Bij laboratoriumonderzoek werden geen afwijkingen gevonden; de reactie van von Pirquet was positief, de Wassermanreactie negatief. Bij proefexcochleatie 9 maanden na het begin van de eruptie, bleek de cysteuze holte leeg; pathologisch-anatomisch was er sprake van een aseptische botnecrose, de kweek bleef steriel. De foto 1 jaar na het begin toonde progressie: diverse cysteuze ophelderingen met sclerose van de septae en duidelijke verdikking van de cortex tot halverwege de schacht. Bij operatie bleken de bevindingen identiek met die van 3 maanden tevoren.

Bij de eerste patiënt lijkt de zosterinfectie verantwoordelijk voor de ontwikkeling van een shoulder-handsyndroom; een verband met de positieve Rose-test lijkt minder waarschijnlijk. De tweede patiënt moet als een typisch geval van lokale botatrofie ten gevolge van hz worden beschouwd. De literatuurgegevens en de bevindingen bij deze patiënt pleiten ervoor, een gestoorde werking van de sympathicus (lokale circulatie en trofische invloed) en niet een rechtstreekse botbeschadiging door het virus, voor deze afwijking verantwoordelijk te achten.

III.10 THERAPIE

Literatuur

De meeste auteurs die een betrekkelijk groot aantal hz-patiënten zelf behandelden en

controleerden, of de literatuur kritisch bestudeerden, zijn van mening dat het natuurlijke - en in het algemeen benigne - beloop van de gordelroosinfectie door geen enkele therapeutische maatregel wezenlijk wordt gewijzigd; de genezing van de eruptie wordt niet versneld, de duur van de pijn niet bekort (CARTER 1951; KASS e.a. 1952; BARFORD 1956; EPSTEIN en ALLINGTON 1957; DE MORAGAS en KIERLAND 1957; McCALLUM 1963; McCALLUM e.a. 1964; GANEM 1965; NASEMANN 1956b; RHYS-LEWIS 1965; SOELTZ-SZOETS 1965).

EPSTEIN en ALLINGTON vonden in de 'Archives of Dermatology' en in de 'Year Books of Dermatology and Syphilology' van de jaren 1930 tot en met 1956 37 artikelen over 22 verschillende behandelingswijzen, gebruikt bij 1 tot 154 patiënten. Zij schrijven in dit verband: 'It is difficult to draw conclusions from approximately 20 instances of an admittedly selflimited disease . . . Control series were conspicuous by their absence . . . We found it difficult to establish a standard to measure therapeutic results in herpes zoster . . . Important is the reiteration that clinical impressions are valueless.'

Om de waarde van een bepaalde therapie te kunnen bepalen is observatie van een grote groep patiënten tijdens een goed opgezette 'double blind controlled clinical trial' noodzakelijk. Een dergelijk onderzoek naar de betekenis van corticosteroiden voor de bestrijding van pijn tijdens de eruptie en vooral ter voorkoming van postherpetische neuralgie, is tot heden niet gepubliceerd. Deze therapie wordt door sommigen - voor alle hz-patiënten of bij bepaalde indicatie (ouderen, hz ophthalmicus) - met groot enthousiasme gepropageerd (GELFAND 1954; WEINSTEIN en LAMAS 1954; SAUER 1955; SCHEIE en ALPER 1955; LE BEAU e.a. 1959; FREEMAN 1959; LYON 1959; SCHEIE en MACLELLAN 1959; Editor Yearbook Dermatology 1964/1965; ELLIOTT 1964 a-d), door anderen, (1) met verwijzing naar de mogelijkheid van belemmering van de antilichamen- of interferonproductie en de kans op disseminatie van het virus, ernstig ontraden (ASK-UPMARK 1963; MERSELIS e.a. 1964; ROSS 1964; RADO e.a. 1965), (2) wegens de geringe frequentie van postherpetische neuralgie niet geïndiceerd geacht (IRONS 1964) of (3) voor het voorkómen ervan weinig of niet werkzaam bevonden (APPELMAN 1955; CARTER en ROYDS 1957). ELLIOT adviseert dit therapeuticum vroeg in het acute stadium te geven, in een kuur van 3 weken en hoog gedoseerd (1 week 60 mg, 1 week 30 mg en 1 week 15 mg prednison per dag) en uitsluitend aan tevoren gezonde patiënten. Alleen bij degenen bij wie de immunologische weerstand door bepaalde ziekten of ten gevolge van langdurig gebruik van corticosteroiden is verminderd, zou deze behandeling de kans op een ernstig beloop of op generalisatie vergroten.

Eigen onderzoek

Deze studie heeft niet tot doel de waarde van een aantal behandelingswijzen aan te tonen of ten opzichte van elkaar af te wegen. Het onderzoek is opgezet om het natuurlijke beloop van de hz-infectie bij niet geselecteerde patiënten te beschrijven en in cijfers uit te drukken; de resultaten zouden mede kunnen dienen als een standaard waartegen de observaties bij toepassing van een bepaalde therapie tijdens een proefonderzoek, zouden kunnen worden afgemeten. Wel kan uit de antwoorden op vraag 18 van het enquêteformulier een indruk worden verkregen van de wijze waarop de Nederlandse huisarts een gordelroospatiënt behandelt.

Dat gordelroos zich aan de huisarts als een onschuldige huidziekte voordoet, blijkt uit het feit, dat bij driekwart der gevallen geen of slechts een indifferente therapie (poeder of schudsel en APC-tabletten of acetosal) werd voorgeschreven. Een vierde der patiënten kreeg vitamine B preparaten; 21 maal werd morfine en 16 maal werden corticosteroiden per os geïndiceerd geacht.

Dat de pijn bij hz zelden van ernstige aard is wordt geïllustreerd door het kleine aantal patiënten dat morfine ontving. Of een dergelijk medicament wordt voorgeschreven hangt niet alleen af van het karakter en de intensiteit van de pijn en van de wijze waarop deze in een klacht wordt verwoord, maar ook van het incasseringsvermogen van de patiënt en van de therapeutische gewoontes van de behandelend geneesheer. Daar bij dit onderzoek 220 huisartsen waren betrokken, die ieder slechts enkele patiënten behandelden, zal niet iedere patiënt om dezelfde reden morfine hebben gekregen; deze gevallen vormen dus wat de hevigheid van de pijn betreft, geen homogene groep.

Van de patiënten die morfine kregen waren er 14 en van de patiënten die met corticosteroiden werden behandeld waren er 11 60 jaar of ouder. In tegenstelling tot de verwachting werd bij slechts één van de 96 patiënten met hz ophthalmicus bij vraag 18 morfine als therapie vermeld, hoewel volgens de literatuur bij deze lokalisatie een heftige persisterende pijn het meest frequent wordt aangetroffen. 3 van de patiënten met frontale zoster kregen prednison; een klein aantal huisartsen maakte van dit medicament gebruik, waarschijnlijk alleen bij die gevallen waar zij een ernstig ziektebeeld of postherpetische neuralgie verwachtten of aantroffen.

10 van de 161 patiënten die na 4 weken nog duidelijke pijn hadden, kregen morfine en 7 prednison voorgeschreven. Voor de groep met geringe pijn luiden deze getallen respectievelijk 4 en 5. Slechts één van de 14 patiënten met een heftige neuralgie 3 maanden na het begin van de eruptie, had morfine nodig en een ander prednison. Dus zelfs bij patiënten met duidelijke en persisterende pijn was maar zelden morfine noodzakelijk; ook dit wijst op het betrekkelijk milde karakter van de pijn bij gordelroos.

Verwijzing naar een specialist

Voor het totale aantal van 122 patiënten van ons onderzoek, werd 66 maal (5%) het advies van een specialist noodzakelijk geacht. 8 patiënten werden verwezen in de week voor de eerste eruptiedag en 19 in het postherpetische stadium; 17 patiënten werden opgenomen. Bij het onderzoek van SEILER (1949) in Edinburg werd 16% (van 241 gevallen) door een specialist beoordeeld; een aantal van deze patiënten had zich echter op eigen initiatief rechtstreeks tot de specialist gewend. Dat in Nederland een gordelroospatiënt zelden wordt opgenomen, blijkt ook uit gegevens die van de Stichting Medische Registratie (directeur: Dr. O. Fokkens) werden ontvangen: In de jaren 1964 t/m 1966 werd bij 4 tot 5 van de 10.000 uit een ziekenhuis ontslagen patiënten de diagnose hz geregistreerd; van de patiënten met hz als eerste diagnose was 58% 65 jaar of ouder (ons onderzoek: 25%). In 1966 was gordelroos bij 85 van 303927 uit 53 ziekenhuizen ontslagen patiënten de hoofddiagnose en bij 49 een nevendiagnose. Als men aanneemt dat in de bij de Medische Registratie aangesloten ziekenhuizen ongeveer 30% van het totaal aantal in 1966 in Nederland opgenomen patiënten voor-

kwam (rond 1 miljoen patiënten worden jaarlijks in Nederlandse ziekenhuizen opgenomen), dan werden in dat jaar op ruim 12,5 miljoen inwoners schattenderwijs 450 personen voor gordelroos klinisch behandeld.

Terecht komt het 'Research Committee of The North-East Faculty of The College of General Practitioners' (1962b) tot de uitspraak: 'It is a disease almost peculiar to general practice.'

Tabel 31. Leeftijd en geslacht van en lokalisatie en pijn bij verwezen patiënten in vergelijking met alle HZ-patiënten

	Aantal	Leeftijdsklasse		Geslacht	Lokalisatiecategorie			Pijn 4 wkn na begin	
		0-49 %	50+ %	mannen %	hoofd %	romp %	extremiteten %	duidelijk %	gering %
Verwezen patiënten	66	26	74	50	56	23	21	43	18
Alle HZ-patiënten	1222	51	49	45	16	58	26	14	9

Tabel 31 geeft een overzicht van het geslacht en de leeftijd van en de lokalisatie en de aanwezigheid van postherpetische pijn bij de naar een specialist verwezen patiënten en bij het totale aantal dat zich tot de huisarts wendde. Deze tabel laat zien, dat de verwezen patiënten in het algemeen ouder waren, dat bij meer dan de helft de zostereruption op het hoofd (HZ ophthalmicus: 42%) was gelokaliseerd en dat duidelijke pijn na 4 weken bij deze groep patiënten 3 maal zo vaak voorkwam als bij de patiënten die de huisarts consulteerden. Uit deze gegevens blijkt duidelijk dat een specialist uit zijn geselecteerd patiëntenbestand een ander beeld van de gordelroosinfectie - wat leeftijd, lokalisatie, ernst e.d. betreft - moet krijgen, dan de huisarts. Dit verschil wordt veroorzaakt door de verwijzingsindicatie; reeds werd vermeld dat de hulp van een specialist meestal wordt ingeroepen: (1) voor patiënten met HZ ophthalmicus, om een oogandoening uit te sluiten, soms om deze te behandelen, (2) bij ernstige postherpetische neuralgie of bij zenuwuitvalsverschijnselen en (3) bij een zeer uitgebreide, met necrose verlopende of secundair geïnfecteerde, eruptie.

Van de 96 patiënten met frontale zoster werden 28 (29%) naar een oogarts verwezen; 6 van hen werden opgenomen. 22 maal vond de verwijzing tijdens het eruptieve stadium plaats. Van de zosterpatiënten met een lokalisatie elders op het lichaam, kwam slechts 3% onder behandeling van een specialist. 16% van de patiënten met duidelijke pijn na 4 weken en maar 3% van degenen die toen niet meer over pijn klaagden, kwamen bij een specialist terecht. Bij 34 patiënten werd door de registrerende huisarts achter vraag 19 vermeld, dat 1 maand na het begin van de eruptie nog ernstige pijn aanwezig was; 11 (10 eerst nadat de eruptie was gezezen) werden verwezen, 6 van hen werden opgenomen.

HOOFDSTUK IV

Pijn, zenuwuitvalverschijnselen en zintuigstoornissen

IV.1 PIJN

IV.1.1 PIJN TIJDENS DE ERUPTIE

De gordelroos eruptie gaat vrijwel altijd vergezeld van onaangename sensaties, meestal van pijn met hyperaesthesie. Jeugdige patiënten klagen dikwijls over jeuk. Reeds werd vermeld dat segmentale pijn reeds aanwezig kan zijn voordat de uitslag zichtbaar is.

Uit de antwoorden op vraag 13 van ons enquêteformulier blijkt, dat bij 83% der patiënten voor of gelijktijdig met de eruptie pijn aanwezig was. Gradaties kunnen

Tabel 32 Pijn tijdens de eruptie naar leeftijd en geslacht

Leeftijdsklasse	Aantal patiënten	Pijn	
		abs	%
0-9	83	39	47
10-29	330	242	73
30-49	198	178	90
50-69	406	374	92
70+	190	172	91
Totaal	1207	1005	83
Geslacht			
Mannen			
0-49	301	224	74
50+	239	218	91
Vrouwen			
0-49	310	235	76
50+	357	328	92

niet worden aangebracht omdat naar de heftigheid niet werd geïnformeerd. In tabel 32 wordt het voorkomen van pijn, bij patiënten van verschillende leeftijd en geslacht, opgegeven. Bij ongeveer de helft van de patiënten tot 10 jaar, bij driekwart van de leeftijdsklasse 10-29 en bij vrijwel alle zosterpatiënten van 30 jaar en ouder werd pijn geregistreerd. Bij vergelijking van de leeftijdsklassen 0-49 en 50+ blijkt het leeftijds-effect zeer duidelijk ($P < 0,001$). In geen van beide leeftijdsklassen is, wat de pijn-frequentie betreft, een verschil tussen mannen en vrouwen aan te tonen.

Tabel 33 laat de frequentie van de eruptieve pijn bij de verschillende lokalisatie-categorieën zien. Dat, over alle patiënten beschouwd, bij patiënten met hz ophthalmicus wat vaker pijn werd opgegeven, is een gevolg van het reeds eerder vermelde feit, dat deze lokalisatiecategorie relatief meer ouderen telt. Uit de cijfers van de kolom over de zosterpatiënten van 50 jaar en ouder blijkt, dat pijnklachten bij alle lokalisaties in gelijke mate voorkwamen.

Het bij ons onderzoek gevonden percentage patiënten met pijn tijdens de eruptie-fase komt goed overeen met de bevindingen van andere auteurs: ΚΑΤΑΥΛΑΜΑ (1938):

Tabel 33. Pijn tijdens de eruptie naar lokalisatie, alle patiënten en patiënten van 50 jaar en ouder

Lokalisatiecategorie	Aantal		Pijn	
	alle pat.	pat. 50+	alle pat. abs. %	pat. 50+ abs. %
Voorhoofd	95	65	87 92	61 94
Gelaat	22	10	19 86	9 *
Hals	77	39	61 79	34 87
Arm	153	86	126 82	80 93
Borst	441	201	360 82	183 91
Buik	260	104	217 84	96 91
Been	159	91	135 85	83 91
Totaal	1207	596	1005 83	546 92

89%, 55% had ernstige pijn; GAIS en ABRAHAMSON (1939): 86%; BURGOON e.a. (1957): 66%; DE MORAGAS en KIERLAND (1957): 76%; PAMPUS e.a. (1962): 100% bij 35 gevallen van HZ oticus; General Practitioner Clinical Trials (1965): 89%, 13% had ernstige pijn. DE MORAGAS en KIERLAND bewerkten de gegevens van 916 patiënten die in de periode van 1935 tot 1949 wegens HZ de dermatologen van de Mayo Clinics bezochten. Ook in dit materiaal neemt het relatieve aantal gevallen met pijn met de leeftijd toe: in de leeftijdsklassen 0-29, 30-49, 50-69 en 70+ werd bij resp. 30% van 77, 67% van 205, 82% van 474 en 91% van 160 patiënten pijn aangetroffen. Het is mogelijk dat lichte pijnklachten niet in alle gevallen consequent werden genoteerd, zodat het voorkomen van pijn in deze publikatie, vooral in de lagere leeftijdsklassen, met een te laag percentage wordt gewaardeerd.

GAIS en ABRAHAMSON, BARFORD (1956) en BURGOON e.a. zagen geen relatie tussen de uitgebreidheid of de ernst van de eruptie en het voorkomen en de intensiteit van de begeleidende pijn. In het eigen materiaal werd bij 59 van 62 patiënten met necrose in het dermatoom, tevens pijn aangegeven.

IV.1.2 POSTHERPETISCHE NEURALGIE

Literatuur

De gepubliceerde gegevens over het voorkomen van pijn nadat de huidverschijnselen zijn verdwenen, zijn onderling niet vergelijkbaar: voor de diagnose postherpetische neuralgie worden verschillende criteria gehanteerd en meermalen wordt dit fenomeen niet nader gedefinieerd. In tabel 34 worden de gegevens uit een aantal studies samengevat. De opgegeven of berekende percentages lopen ver uiteen. Behalve aan het verschil in definitie moet bij het beoordelen van de hoogte van deze percentages worden gedacht aan het feit, dat vaak een geselecteerd materiaal werd bewerkt. Reeds lang is bekend, dat naarmate de gemiddelde leeftijd van de geobserveerde patiënten hoger is, postherpetische neuralgie vaker wordt aangetroffen, heftiger van aard is en langer van duur. Verder zal een aantal patiënten juist wegens de persisterende pijn naar een specialist worden verwezen, terwijl ook patiënten met een heftig lokaal beloop of met HZ ophthalmicus, bij wie vaak posteruptieve pijn aanwezig is, dikwijls bij een specialist terecht komen.

De hoogste percentages worden aangetroffen in de (retrospectieve) studie van DE

Tabel 34. Voorkomen van postherpetische neuralgie (literatuur)

Auteur	Aantal patiënten	Postherpetische neuralgie %	Definitie en bijzonderheden
<i>Specialisten</i>			
Keas e a (1952) dermatologen	72	18	heftige pijn langer dan 30 dgn
Burckhardt en v Széchy (1954) dermatologen	142	8	korter dan 1/2 jaar (11 patiënten) langer dan 5 jaar (1 patiënt)
Sauer (1955) dermatoloog	76	22	pijn langer dan 30 dgn
Burgoon e a (1957) 4 speciallsten	206	10	pijn langer dan 5 wkn (19 van de 20 met pijn ouder dan 40 jr)
de Moragas en Kierland (1957) dermatologen	916	49 29 25	pijn langer dan 1 mnd pijn langer dan 1/2 jaar pijn langer dan 1 jaar
Hochleitner (1960) dermatoloog	160	18	
Shanbrom (1960) internist	24	58	pijn gedurende 10 dgn tot 9 mnd (patiënten met maligne bloedziekten)
Sóltz-Szóts (1965) dermatoloog	606	5	pijn langer dan 6 wkn
<i>Huisartsen</i>			
Barford (1956)	72	7	pijn langer dan 6 wkn
French (1956)	200	3	ernstige, niet op therapie reagerende pijn
General Practitioner (1965)	223	12	

MORAGAS EN KIERLAND (1957). Volgens de hun ter beschikking staande gegevens had de helft van de (poliklinische) zosterpatiënten na 1 maand nog pijn en bij een vierde duurde de neuralgie langer dan 1 jaar. Ook wat de postherpetische pijn betreft, bleek bij deze patiënten een duidelijk verband met de leeftijd te bestaan: van de patiënten van 0 t/m 29, 30 t/m 49, 50 t/m 69 en van 70 jaar en ouder was na 1 maand bij resp. 3, 28, 58 en 74% en na 1 jaar nog bij 3, 8, 28 en 48% pijn aanwezig.

Slechts enkele auteurs hebben nagegaan of er een relatie bestond tussen een bepaalde lokalisatie en het optreden van postherpetische klachten. BURGOON e.a. (1957) zagen bij hun 206 patiënten geen verband, in tegenstelling tot DE MORAGAS EN KIERLAND die bij HZ trigeminus vaker een resterende neuralgie van langere duur vonden. 40% van de patiënten met deze lokalisatie had na 1 jaar nog pijn; voor alle patiënten tezamen bedroeg dit percentage 25. Deze invloed van de lokalisatie was bij patiënten van alle 10-jaarsgroepen vanaf 30 jaar aanwezig. Uit de gegevens van SOELTZ-SZOETS (1965) blijkt geen overtuigend verschil tussen de frequentie van pijn-langer-dan-6-weeken bij hoofdlokalisatie en het voorkomen in het totale materiaal (bij 6% resp. 5%). TATLOW (1952) vroeg 58 patiënten die tussen 1941 en 1948 klinisch wegens HZ ophthalmicus waren behandeld, schriftelijk naar het nog aanwezig zijn van pijn en gevoelsstoornissen. 47 antwoordden; hiervan hadden 10 'painful sensations' die bij 9 met hyperaesthesie gepaard gingen. Na HZ oticus zag HARRISON (1954) bij 12 gevallen geen duidelijke neuralgie; PAMPUS e.a. (1962) troffen bij 25 patiënten die jaren na de gordelroosinfectie voor een follow-up-onderzoek verschenen, nog 4 maal oor- en gezichtspijn aan.

RUSSEL e.a. (1957) zagen geen correlatie tussen het voorkomen van postherpetische neuralgie en de ernst van de eruptie; zij meenden wel een verband te zien met de

leeftijd en het geslacht (60 van 100 patiënten die wegens pijn na zoster naar de neuroloog of de neurochirurg waren verwezen, waren vrouwen). Zij stellen dat bij deze patiënten van een lage pijndrempel sprake is. Vele factoren kunnen hiervoor verantwoordelijk zijn. Behalve inactiviteit zien zij als mogelijke oorzaak dat 'their parents failed to establish a healthy indifference to minor traumata and other painful states'. Neuralgie werd vaker aangetroffen bij hen 'who sit at home, doing little but nursing and protecting the sensitive area'. In dit verband kan ook worden gewezen op de bevindingen van BARFORD (1956). 4 van de 5 patiënten uit zijn huisartspraktijk bij wie de pijn langer dan 6 weken aanhield, waren emotioneel labiel. TATLOW merkt naar aanleiding van zijn follow-up-onderzoek op: 'The impression left is that it is the worrying, anxious type with sensory loss who may develop abnormal pain sensations'.

Eigen onderzoek

Bij 1116 hz-patiënten konden de huisartsen-medewerkers vraag 19, die betrekking had op 3 tot 4 weken na het ontstaan van de uitslag nog bestaande klachten of afwijkingen, beantwoorden. Op dat tijdstip hadden 161 patiënten (14%) nog pijn (geclassificeerd als 'duidelijk') die bij 34 (3% van het totaal) als heftig werd aangeduid; naar de intensiteit werd echter bij vraag 19 niet uitdrukkelijk geïnformeerd. Bij 100 patiënten (9%) werd vermeld dat slechts 'zo nu en dan nog wat pijnsteken' werden gevoeld of dat de 'pijn praktisch verdwenen' was (geclassificeerd als 'gering'). 106 maal konden geen gegevens over eventueel nog bestaande zustersymptomen worden verstrekt, omdat de patiënt niet meer voor controle of behandeling was verschenen. Het ligt voor de hand aan te nemen, dat deze categorie geen of maar weinig patiënten met pijn van enige betekenis telt. De berekende percentages zijn dus waarschijnlijk iets te hoog.

Als volgens het enquêteformulier na 1 maand nog klachten of afwijkingen, verband houdend met de hz-infectie, aanwezig waren, werd de betreffende huisarts 3 maanden na het begin van de eruptie schriftelijk gevraagd of nog pijnklachten (heftig/matig/geen) bestonden. Over 88% van de patiënten van de groep 'duidelijk pijn na 4 weken' en over 68% van de groep 'geringe pijn na 4 weken' werden deze follow-up-gegevens verkregen (tabel 35). 14 patiënten hadden na 3 maanden nog heftige en 65 matige

Tabel 35. Aanwezigheid van pijn 3 maanden na eruptiebegin bij patiënten met pijn na 4 weken.

Pijn 4 weken na begin	Aantal patiënten	Pijn 3 maanden na begin heftig abs.	matig abs.	geen abs.	onbekend abs.
Duidelijk	161	14	58	71	20
Gering	100	0	8	60	32
Geen	855	0	1	7	847
Onbekend	106	0	0	0	106

pijn. Wanneer deze getallen worden betrokken op het totale aantal hz-patiënten van ons onderzoek - daarbij aannemende dat het bekende aantal met nog bestaande pijn overeenkomt met het werkelijke aantal - kwam 3 maanden na het begin bij slechts 1% pijn van betekenis en bij 5% matige pijn voor. Daar echter niet de zekerheid kan

bestaan, dat alle gevallen van postherpetische neuralgie van deze duur werden geregistreerd, zijn deze percentages mogelijk iets te laag.

Van 13 van de 14 patiënten met uitgesproken neuralgie na 3 maanden is de toestand van een half jaar na het begin van de eruptie bekend. 7 patiënten hadden nog duidelijke pijn, die bij 3 als heftig werd aangegeven; 5 patiënten klaagden alleen zo nu en dan over matige pijn en bij 1 patiënt waren de klachten verdwenen.

Onder andere om een indruk te krijgen van de duur van de postherpetische neuralgie, werd eind april 1966 bij iedere huisarts die formulieren had ingezonden over HZ-patiënten bij wie de eruptie in 1965 was ontstaan, schriftelijk geïnformeerd, of deze patiënten op 1.5.66 nog onder behandeling waren wegens pijn of andere klachten. Over 825 van de 924 HZ-patiënten-1965 werden gegevens ontvangen. In tabel 36

Tabel 36 Aanwezigheid van pijn op 1 mei 1966 bij HZ-patiënten met eruptiebegin in 1965

Eruptiebegin 1965	Aantal patiënten	Pijn 4 wkn duidelijk abs	na begin gering abs.	Pijn 3 mndn heftig abs	na begin matig abs	Pijn op 1 5 66 heftig abs	matig abs.	Leeftijden in jaren
Januari+februari	106	11	13	1	8	0	0	
maart+april	114	10	13	0	7	0	2	19,50
mei+juni	159	19	15	4	10	1	3	71,66,67,67
juli+augustus	176	27	14	0	10	0	3	64,72,75
september+oktober	150	19	15	2	8	0	4	55,66,70,81
november+december	120	18	10	1	5	0	10	62,65,66,67,68 68,71,76,77,78
Totaal	825	104	80	8	48	1	22	

worden deze patiënten gerubriceerd naar eruptiemaand en worden de aantallen vermeld van hen die 4 weken en 3 maanden na het begin en op 1.5.66 nog pijnklachten hadden. Een matige postherpetische neuralgie bleek aanwezig bij 14 van 270 patiënten 4 tot 8 maanden na de eruptie, bij 6 van 335 patiënten 8 tot 12 maanden en bij 2 van 220 patiënten 12 tot 16 maanden erna. Slechts één patiënt (m 71 HZ D₉ re eruptiebegin juni 1965) had op 1.5.66 nog heftige pijn.

Verband met leeftijd

Het voorkomen van pijn 4 weken resp. 3 maanden na het begin, wordt in tabel 37 afgezet tegen de leeftijd en het geslacht van de HZ-patiënten. Uit deze gegevens blijkt:

1. Bij jeugdigen kwam pijn van betekenis, 4 weken na het eruptiebegin, nog maar zelden voor. Met het toenemen van de leeftijd nam de frequentie ervan toe; van de patiënten van 70 jaar en ouder had een derde na 1 maand nog duidelijke pijn. Ook kwam bij ouderen vaker geringe pijn voor. Statistisch zijn de verschillen tussen de leeftijdsklassen 0-49 en 50+ zeer duidelijk ($P < 0,001$).
2. Heftige pijn na 3 maanden werd niet aangetroffen bij patiënten jonger dan 50 jaar; ook matige pijn werd bij deze leeftijdsklasse maar sporadisch vermeld. Van de patiënten van 50 jaar en ouder had ongeveer 2% heftige en 9% matige pijn. Ook wat het voorkomen van neuralgie na 3 maanden betreft, is het verschil tussen de leeftijdsklassen 0-49 en 50+ statistisch evident ($P < 0,001$).

18 van de 23 HZ-patiënten-1965 die op 1.5.66 nog wegens pijn onder behandeling

Tabel 37. Postherpetische neuralgie naar leeftijd en geslacht.

	Aantal patiënten		Pijn 4 weken na begin		Aantal ¹⁾ patiënten	Pijn 3 maanden na begin		matig na begin	
	abs.	%	duidelijk abs.	gering %		abs.	%	abs.	%
Leeftijdsklasse									
0-9	75		1	1	0	0	0	0	0
10-29	291		4	1	7	2	3	1	1
30-49	180		15	8	14	8	6	3	3
50-69	368		82	21	51	13	32	8	8
70+	162		59	32	28	15	24	13	13
Totaal	1116		161	14	100	9	65	5	5
Geslacht									
Mannen									
0-49	265		8	3	8	3	3	1	1
50+	227		49	22	24	11	14	6	6
Vrouwen									
0-49	281		12	4	15	5	6	2	2
50+	343		92	27	55	16	42	12	12

¹⁾ Totaal aantal patiënten van ons onderzoek, ongeacht bekendheid van gegevens over toestand 3 maanden na eruptiebegin.

waren, waren 65 jaar of ouder; slechts 1 was jonger dan 50 (een 19-jarige vrouw met HZ oticus).

Uit de gegevens van dit huisartsen-onderzoek blijkt duidelijk dat postherpetische neuralgie weinig voorkomt en meestal van korte duur en geringe intensiteit is. Een heftige maandenlang persisterende pijn werd slechts sporadisch en alleen bij oudere patiënten aangetroffen. BAILEY (1952) acht het mogelijk dat op oudere leeftijd hypoxie ten gevolge van cerebrale arteriosclerose - via een verlaging van de drempel voor de prikkeloverdracht in de synapsen - de 'self-contained pain circuits' in en boven de thalamus activeert en continueert. RUSSEL e.a. zijn van mening dat niet zozeer de leeftijd als wel een gebrek aan activiteit voor het frequent (!) voorkomen van posteruptieve pijn bij ouderen verantwoordelijk is.

Onze resultaten zijn niet in overeenstemming met de sombere uitspraken die men in de literatuur, over de frequentie, de ernst en de duur van de pijn na zoster, tegenkomt. Er is alle aanleiding om de prognose met betrekking tot de pijn, ook bij oudere patiënten, gunstiger te stellen. Deze constatering heeft praktische consequenties. Als ELLIOT (1964d) aanraadt aan (alle) HZ-patiënten in het acute stadium corticosteroiden te geven in een hoge dosering, omdat 'post-herpetic neuralgia may last months or years; and it is this very common sequel which we are trying to prevent', moet deze motivering als onjuist worden beschouwd. De dermatologen BURCKHARDT en v. SZECHY (1954) merken over de gevallen met postherpetische neuralgie op: 'Da Sie schwer zu beeinflussen sind, und im Laufe der Jahre viele Ärzte aufsuchen, herrscht eine übertriebene Ansicht über deren Häufigkeit.'

Verband met geslacht

Uit de gegevens van tabel 37 over de frequentie van posteruptieve pijn bij mannelijke en vrouwelijke HZ-patiënten, gesplitst in 2 leeftijdsklassen, blijkt, dat heftige pijn na 3 maanden bij beide geslachten in gelijke mate voorkwam; dit geldt ook voor matige

pijn bij de jongeren (0 t/m 49 jaar). Bij de patiënten van 50 jaar en ouder kwamen klachten over pijn van geringe intensiteit 3 maanden na het eruptiebegin bij de vrouwen frequenter voor dan bij de mannen ($P = 0,02$). Wat betreft het voorkomen van pijn 4 weken na de eerste eruptiedag, werden geen duidelijke verschillen tussen de geslachten gezien ($P > 0,05$); wel werd door de vrouwen van 50 jaar en ouder wat frequenter over geringe pijn geklaagd dan door de mannen. Ook onder de 22 hz-patiënten-1965 die op 1.5.66 nog onder behandeling waren wegens matige pijn, kwamen meer vrouwen (15) voor dan mannen (7).

Een verklaring voor het verschijnsel, dat neuralgie van betekenis bij beide geslachten in ongeveer dezelfde frequentie en lichte pijn vaker bij vrouwelijke patiënten werd vermeld, zou kunnen zijn, dat onaangename subjectieve gevoelens bij vrouwen reeds bij een lager intensiteitsniveau aanleiding geven tot (het uiten van) klachten. Een zelfde verschijnsel werd ook opgemerkt in paragraaf III.5: Het relatieve aantal patiënten van 50 jaar en ouder die de preëruptieve klachten zodanig ervaarden dat zij zich onder behandeling van hun huisarts stelden, was bij de vrouwen groter dan bij de mannen.

Verband met lokalisatie

Bij de patiënten van ons onderzoek werd hz ophthalmicus wat vaker dan een eruptie elders op het lichaam, door pijn gevolgd en deze bleef ook langer bestaan. Om na te gaan of dit frequentieverschil berust op een invloed van de lokalisatie, of een gevolg is van het feit dat de patiënten met frontale zoster gemiddeld ouder waren dan de patiënten met een uitslag op de rest van het lichaam, wordt in tabel 38 het voorkomen

Tabel 38. Posttherapeutische neuralgie naar lokalisatie van de eruptie, alle patiënten en patiënten van 50 jaar en ouder

Lokalisatie-categorie	Aantal		Pijn 4 weken na begin							
	alle pat.	pat. 50+	alle abs.	pat. %	duidelijk pat. abs.	pat. 50+ %	alle abs.	pat. %	gering pat. abs.	pat. 50+ %
Voorhoofd	88	63	17	19	14	22	12	14	10	16
Gelaat	22	10	2	9	1	*	3	14	1	*
Hals	69	37	5	7	4	11	6	9	6	16
Arm	149	86	21	14	19	22	11	7	8	9
Borst	409	194	63	15	56	29	39	10	31	16
Buik	242	102	33	14	31	30	20	8	15	15
Been	137	78	20	15	16	21	9	7	8	10
Totaal	1116	570	161	14	141	25	100	9	79	14

Lokalisatie-categorie	Aantal ¹⁾		Pijn 3 maanden na begin							
	alle pat.	pat. 50+	alle abs.	pat. %	heftig pat. abs.	pat. 50+ %	alle abs.	pat. %	matig pat. abs.	pat. 50+ %
Voorhoofd	96	66	3	3	3	5	9	9	7	11
Gelaat	22	10	0	0	0	*	2	9	0	*
Hals	77	39	1	1	1	3	1	1	1	3
Arm	154	86	2	1	2	2	13	8	12	14
Borst	447	203	7	2	7	3	24	5	21	10
Buik	265	106	1	0	1	1	10	4	9	8
Been	161	92	0	0	0	0	6	4	6	6
Totaal	1222	602	14	1	14	2	65	5	56	9

¹⁾ Totaal aantal patiënten van ons onderzoek, ongeacht bekendheid van gegevens over toestand 3 maanden na eruptiebegin.

van postherpetische neuralgie gerelateerd aan de lokalisatie bij alle patiënten en bij de patiënten van de leeftijdsklasse 50+. Uit deze gegevens kan niet worden geconcludeerd dat, als patiënten behorend tot dezelfde leeftijdsklasse (50+) met elkaar worden vergeleken, posteruptieve pijnklachten bij HZ ophthalmicus vaker werden opgegeven dan bij patiënten met een eruptie elders op het lichaam (elke $P > 0,25$). Dit resultaat is niet in overeenstemming met de in het begin van deze paragraaf vermelde gegevens van DE MORAGAS en KIERLAND.

Verband met beloopaspecten

In hoofdstuk III werd reeds gewezen op het bestaan van een relatie tussen de aanwezigheid van preëruptieve klachten, algemene ziekteverschijnselen en lokale necrose, en het persisteren van de pijn:

- Van de patiënten die de huisarts wegens preëruptieve klachten consulteerden, had na 4 weken 31% duidelijke en 19% geringe pijn, tegenover resp. 7% en 5% van de patiënten die voor het uitbreken van de huidverschijnselen geen klachten hadden (tabel 18, blz. 50).
- Van de patiënten met koorts en malaisegevoelens had na 4 weken 31% duidelijke en 18% geringe pijn, tegenover resp. 7% en 6% van de patiënten zonder algemene ziekteverschijnselen (tabel 21, blz. 53).
- Van de patiënten met necrose en littekenvorming in het dermatoom had na 4 weken 40% duidelijke en 10% geringe pijn, tegenover resp. 13% en 9% van de patiënten zonder lokale necrose (tabel 24, blz. 55).

Een verband tussen een heftig beloop van de huidverschijnselen en het optreden van posteruptieve pijn werd ook vastgesteld door SOELTZ-SZOETS (1965): Van 261 HZ-patiënten met een uitgebreide eruptie, hemorrhagische blaasjes en/of necrotische efflorescenties, had 10% na 6 weken nog pijn; dit percentage bedroeg voor de 545 patiënten met geringe huidlesies slechts 2. DE MORAGAS en KIERLAND, RUSSEL e.a.

Tabel 39. Gegevens over geslacht, leeftijd, lokalisatie en beloop van patiënten met en zonder postherpetische neuralgie

	Aantal patiënten ¹⁾	Geslacht vrouwelijk %	Leeftijd 50+ %	Lokalisatie voorhoofd %	Preëruptief consult %	Duid. alg. ziekteversch. %	Necrose in dermatoom %	Vervezen naar specialist %
Duidelijke pijn 4 weken na begin	161	65	88	11	30	29	15	16
Geringe pijn 4 weken na begin	100	68	79	12	29	27	6	11
Geen pijn 4 weken na begin	855	53	41	7	9	9	4	3
Heftige pijn 3 mndn na begin	14 ²⁾	* 8	* 14	* 3	* 4	* 5	* 4	* 5
Matige pijn 3 mndn na begin	65	74	86	14	31	36	18	?

¹⁾ Enkele percentages zijn op wat lagere totalen berekend omdat niet van iedere patiënt alle beloopaspecten bekend zijn.

²⁾ Klein aantal patiënten, absolute aantallen cursief gedrukt

en THELWALL-JONES (1957) zagen geen relatie met de ernst of de uitgebreidheid van de eruptie.

Om een indruk te geven van een aantal kenmerken en beloopaspecten - die in deze paragraaf en in hoofdstuk III reeds zijn besproken - worden gegevens van de patiënten met duidelijke pijn en geringe pijn 4 weken na het begin en met heftige pijn en matige pijn na 3 maanden, in tabel 39 vergeleken met die van de patiënten die 1 maand na het begin van de HZ-infectie geen klachten meer hadden.

IV.2 ZENUWUITVALSVERSCHIJNSELEN EN ZINTUIGSTOORNISSEN

In aansluiting op de beschadiging van het spinale ganglion of van de daarmee overeenkomende sensibele gangliën van de hersenzenuwen, kan het varicella-zostervirus het centrale zenuwstelsel op diverse manieren aantasten. In hoeverre het virus rechtstreeks of via vaatprocessen verantwoordelijk is voor de lesies van de neuronen of hun uitlopers, op welke wijze het virus het zenuwweefsel penetreert en zich hierin verspreidt - diffuse invasie of lokale uitbreiding om het primair aangedane ganglion; via perivasculaire ruimten of langs ascenderende en descenderende neurieten - en welke lokale of algemene factoren de uitbreiding van het ontstekingsproces bevorderen, is nog grotendeels onbekend. Bepaalde ziektebeelden zouden ook door een allergische reactie van het zenuwstelsel op het virus kunnen worden verklaard. Dat een ander latent aanwezig virus zou worden geactiveerd, wordt onwaarschijnlijk geacht.

Bij pathologisch-anatomisch onderzoek is gebleken, dat uitgebreide lesies van het zenuwstelsel vaker voorkomen dan men op grond van de klinische symptomen zou verwachten; de bevindingen bij liquoronderzoek wijzen op een frequent aanwezig zijn van meningeale prikkeling of van meningitisverschijnselen. Gordelroos is een ziekteproces dat zich in wezen niet beperkt tot het sensibele ganglion en het daarbij behorende dermatoom; het histologisch beeld kan elementen bevatten van een neuroganglio-radiculo-meningo-myelo-encephalitis, terwijl ook afwijkingen en functiestoornissen zijn aangetoond van de weefsels en organen die door de aangedane neuronen worden geïnnerveerd. De stoornissen van het zenuwweefsel en van de zintuigen moeten dus niet als een complicatie maar als een integraal deel van het ziektebeeld worden gezien.

In de literatuur worden, wat de aandoeningen van het centrale zenuwstelsel betreft, vier klinische syndromen onderscheiden (GORDON en TUCKER 1945; COPE en JONES 1954; ACERS 1964); niet altijd is een bepaald ziektebeeld in één van deze categorieën onder te brengen:

1. Segmentale 'lower motor neuron' lesie: mononeuritis of poliomyelitis, waardoor een slappe paralyse ontstaat van de spierelementen die tot het aangedane segment behoren, met verlaagde tot opgeheven reflexen.
2. Segmentale, vaak unilaterale, lesie van de verticale zenuwbanen in de columna posterior of lateralis: (meningo)myelitis, meestal zich uitend in een spastische monoplegie distaal van het aangedane segment, met of zonder sensibiliteitsstoornissen.
3. Diffuse meningo-encephalitis resp. encephalo-myelitis.
4. Herniplegie zonder andere tekenen van een diffuse hersenbeschadiging, dus een

lokale encephalitis.

De ziektegevallen die behoren tot de groepen 1 en 2 hebben in het algemeen een goede prognose. Wel vergt het herstel vaak maanden en zijn soms na 1 jaar nog lichte restverschijnselen aanwezig. Als bijzondere vorm van groep 1 beschrijven STAMMLER en STRUCK (1958-59) en KNOX e.a. (1961) de (peracute) ontwikkeling van een Guillain-Barré-Landry-syndroom enige dagen tot weken na het begin van de zostereruptione, met een van distaal naar proximaal toenemende, craniaal voortschrijdende, symmetrische slappe parese en sensibiliteitsstoornissen ten gevolge van een polyneuritis of -radiculitis. Soms bestaan tevens verschijnselen die wijzen op een aandoening van het autonome zenuwstelsel, van het myelum of van de hersenzenuwen. 7 van de 13 in de literatuur beschreven patiënten overleden, waarvan 6 binnen 2 weken; de overigen herstelden vrijwel volledig.

De aandoeningen van de hersenen, groep 3 en groep 4, zijn zeldzaam en blijken vaak fataal. Bij vraag 15 van het enquêteformulier werd geïnformeerd naar de aanwezigheid van encephalitis, meningitis, myelitis, hemiplegie e.d.; niet éénmaal werd een dergelijke aandoening geregistreerd.

Terwille van de systematiek en wegens verschillen in aard en frequentie worden stoornissen van het zenuwstelsel bij lokalisatie van de hz-eruptie op *romp* en *extremiteiten* (c_4-s_5) en bij lokalisatie op *voorhoofd*, *gelaat* en *hals* afzonderlijk beschreven.

IV.2.1 NEUROLOGISCHE STOORNISSEN BIJ EEN ERUPTIE OP ROMP OF EXTREMITTEIT

Segmentale slappe paralyse

Literatuur

De perifere motorische stoornissen - voor het eerst waargenomen door SIR WILLIAM BROADBENT in 1866 - blijven in het algemeen beperkt tot de segmenten waarin ook de huidverschijnselen aanwezig zijn en worden veroorzaakt door een uitbreiding van het zosterproces naar het ventrale deel van de reflexboog: 'lower motor neuron paralysis'.

Op grond van liquor- en serumonderzoek wordt aangenomen dat een deel van de acuut ontstane 'idiopathische' paralyzen als zoster-aandoening moet worden geclassificeerd; een eruptie is blijkbaar geen obligaat symptoom.

Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werden herhaalde malen ontstekingsverschijnselen en necrose gezien in de motorische voorhoorn en ventrale wortel, ook bij patiënten bij wie klinisch geen parese was vastgesteld. Dit kan als volgt worden verklaard:

1. De aandacht van patiënt en arts wordt voornamelijk in beslag genomen door de eruptie en de pijnklachten en is weinig gericht op het herkennen van een lichte parese. Als bij iedere gordelroospatiënt zorgvuldig de functie en kracht van de spieren, die tot het aangedane segment behoren, zouden worden nagegaan en de reflexen getest, dan zouden motorische uitvalsverschijnselen waarschijnlijk vaker worden gediagnosticeerd, zeker bij extremitet- en buiklokalisatie. Als bij hz van de dermatomen c_3-c_5 dyspnoe bestaat, is een röntgenonderzoek geïndiceerd om een hemiparese van het diafragma te kunnen opsporen.

2. Dysfunctie van een (deel van een) myotoom zal in veel gevallen klinisch latent verlopen en slechts door een minutieus spieronderzoek (electromyografie) kunnen worden herkend omdat (a) de meeste spieren door meer dan één zenuwsegment worden geïnnerveerd, (b) de meeste bewegingen door contractie van meer dan één spier tot stand komen en (c) vrijwel nooit alle motorische neuronen van een voorhoorn door het virus worden verwoest.

TATERKA en O'SULLIVAN (1943) vonden in de literatuur 42 patiënten beschreven met motorische stoornissen bij gordelroos gelokaliseerd op romp of extremiteit; zelf beoordeelden zij twee gevallen. De meeste patiënten waren van middelbare of oudere leeftijd. Een paralyse van de arm (meestal m. deltoideus) werd 20 maal, van het been 6 maal en van de romp (buikwandspieren) 18 maal vermeld. De motorische uitvalsverschijnselen traden altijd homolateraal en in 40 van de 44 gevallen in hetzelfde segment als de eruptie op. In driekwart van de gevallen gingen de huidverschijnselen vooraf; het interval varieerde van 1 dag tot 2 maanden. Het herstel vorderde langzaam, maar de functie was in het algemeen binnen het jaar weer bevredigend: 7 patiënten waren compleet hersteld; bij 36 bestond nog enige atrofie of zwakte, meestal van zo lichte aard dat behandeling niet meer noodzakelijk werd geacht. 1 patiënt was gestorven aan een ascenderende myelitis.

PARKINSON (1948), KENDALL (1957), POPELLA (1958), PARKER en RAMOS (1962), BOUGHTON (1966) en BROSTOFF (1966) verstrekken gegevens over één of enkele patiënten met een slappe parese van schouder of arm met verlaagde of opgeheven reflexen, na een gordelrooseruptie van de dermatomen C_2-D_2 . 1 van de 5 patiënten van KENDALL was slechts 23 jaar; tegelijk met een blaasjesuitslag op C_2-D_2 links werd een zwakte van de mm. deltoideus, biceps en triceps vastgesteld; de reflexen waren niet op te wekken. De volgende dag ontstond een HZ generalisatus en traden meningeale verschijnselen op. Binnen twee maanden was de patiënt volledig hersteld. Bij een andere patiënt was de verlamming contralateraal en in nabij gelegen segmenten gelokaliseerd (eruptie C_7-D_1 links, paralyse van de mm. trapezius, deltoideus, pectoralis, spinatus en serratus rechts). Dit geval is een klinische bevestiging van het feit, dat zosterlesies in het ruggemerg uitgebreider kunnen zijn dan de huidverschijnselen doen vermoeden.

Gevalen van diafragma-paralyse bij HZ C_3-C_5 - via aantasting van de motorische neuronen van de n. phrenicus - worden beschreven door HALPERN en COVNER (1949), PARKER en RAMOS, SPIERS (1963), BROSTOFF en door DAGNELIE (1968). In de meeste gevallen uit deze stoornis zich slechts door kortademigheid bij inspanning of verloopt latent en wordt bij routine-röntgenonderzoek bij toeval ontdekt. Zij kan vergezeld gaan van paretische verschijnselen van de schoudermusculatuur. Bij een patiënt van DAGNELIE werd aanvankelijk, op grond van de bevindingen bij fysisch en röntgenologisch onderzoek, de diagnose longtumor overwogen.

DEBRAY en MEHAUT (1963a) wijzen op de betekenis van het nagaan van de buikhuid-reflexen, de cremasterreflex en de 'reflex medio-pubic' (contractie van biladductoren en buikwand bij krachtige percussie op de symfyse) en van het laten persen, om een (lichte) parese van de buikwandmusculatuur bij gordelroos van de dermatomen D_3-L_1 op te sporen. Bij 17 patiënten met HZ op de romp vonden zij 10 maal een verlamming van de buikwand, meestal van de mm. obliquus abdominus externus en internus en van de m. transversus abdominus. In de literatuur troffen zij 12 soortgelijke gevallen

aan. De eruptie was meestal gelokaliseerd op de onderbuik en ging vergezeld van heftige pijn. Met de ernst van het huidbeloop bestond geen verband. 9 van de 22 patiënten met parese hadden tevens klachten van de tractus digestivus (obstipatie). De verlamningsverschijnselen ontstonden meestal dagen tot weken na het begin van de eruptie. Ook THELWALL-JONES (1957) en MEYER (1957) beschrijven patiënten met een parese van de buikwand bij HZ van de onderbuik.

Een slappe verlamming van de spieren van het been, bij gordelroos gelokaliseerd in de huidgebieden L_1-S_2 werd vastgesteld en gepubliceerd door o.a. SEILER (1949), McINTYRE (1950), LASCELLES (1955), DEREUX e.a. (1959) en BOUGHTON.

Van 39 patiënten met perifere verlammingen uit de boven aangehaalde literatuur sinds de publikatie van TATERKA en O'SULLIVAN, is de leeftijd bekend: 27 waren 60 jaar of ouder, 11 vielen in de leeftijdsklasse 40-59 en 1 patiënt was 23 jaar.

In de literatuur werden slechts drie publikaties aangetroffen waarin van een vrij groot aantal HZ-patiënten wordt opgegeven bij hoeveel van hen verlammingen optraden: GAIS en ABRAHAMSON (1939) beschreven het voorkomen van viscerale manifestaties bij 137 klinische patiënten met een zostereruptie op romp of extremiteiten; zij vonden bij 2 een postherpetische 'lower motor neuron paralysis' van de buikwand-musculatuur. SEILER zag onder 184 gevallen (85% C_2-S_5) 1 maal en BOUGHTON bij 123 klinische patiënten (43% C_2-S_5) 2 maal een slappe paralyse.

Eigen onderzoek

Om een indruk te krijgen van de frequentie van lichte verlamningsverschijnselen werd op het enquêteformulier bij vraag 14 niet alleen geïnformeerd naar het bestaan van een verlamming, maar ook naar het aanwezig zijn van een zwaar gevoel of krachtsvermindering. Naar gelang duidelijke uitvalsverschijnselen met reflexstoornissen aantoonbaar waren, of slechts een gevoel van slapte, zwaarte en machteloosheid werd vermeld, werden de positieve antwoorden op deze vraag verdeeld in de categorieën objectieve en subjectieve motorische stoornis. In het begin van deze paragraaf is reeds uiteengezet dat, als slechts een deel van een myotoom of spier is aangedaan, dikwijls geen objectieve verlamningsverschijnselen aanwezig zullen zijn en bijv. alleen over krachteloosheid zal worden geklaagd. Behalve door uitval van spierelementen kunnen dergelijke gevoelens echter ook worden veroorzaakt door de pijn of door een rechtstreekse inwerking van het virus op spieren of gewrichten, zodat het niet kan worden uitgesloten dat sommige gevallen die als subjectief motorische stoornis zijn geduid, niet berusten op een aantasting van de motorische voorhoorncellen.

Bij de patiënten van ons onderzoek was de eruptie 1027 maal op romp of extremiteiten (C_4-S_5) gelokaliseerd; bij 67 patiënten bleek een subjectieve en bij 7 (minder dan 1%) een objectieve perifere motorische stoornis met verlaagde of opgeheven reflexen aanwezig. Een parese van de arm kwam 2 maal, van het been 3 maal en van de laterale buikwand 2 maal voor. In tabel 40 wordt het voorkomen van paretische symptomen per leeftijdsklasse en lokalisatiecategorie opgegeven. Aantoonbare uitvalsverschijnselen kwamen - uitgezonderd een patiënt van 45 jaar - alleen voor bij patiënten van 60 jaar of ouder, nl. bij 6 (2%) van 316 personen van deze leeftijdsklasse met een HZ-eruptie op romp of extremiteiten. Bij niet één patiënt met een zosteruitslag op de

Tabel 40. 'Lower motor neuron' lesie bij HZ gelokaliseerd op romp en extremiteiten, naar leeftijd en lokalisatie van de eruptie.

Leeftijdsklasse	Aantal patiënten ¹⁾	Perifere motorische stoornis	
		subjectief abs.	objectief abs.
0-9	81	1	0
10-19	175	5	0
20-39	200	12	0
40-59	255	20	1
60+	316	29	6
Totaal	1027	67	7
Lokalisatiecategorie			
Arm	154	15	2
Borst	447	19	0
Buik	265	8	2
Been	161	25	3

¹⁾ Van 24 van deze patiënten is niet bekend of een perifere motorische stoornis aanwezig was.

van 60 jaar of ouder, nl. bij 6 van 316 patiënten (2%) van deze leeftijdsklasse met een thorax, werd een parese van tussenribspieren of diafragma opgemerkt. De verlamingsverschijnselen waren altijd homolateraal en in hetzelfde segment als de efflorescenties aanwezig. Gevoelens van machteloosheid en zwaarte werden voornamelijk aangegeven bij *been*- en *arm*lokalisatie, door oudere patiënten.

4 weken na het begin van de uitslag hadden alle 7 patiënten met een parese nog objectieve afwijkingen; na 3 maanden nog 4. Bij informatie een half jaar na de HZ-infectie bleek, dat bij 2 patiënten nog symptomen aanwezig waren; wel was verbetering opgetreden. Van 61 patiënten met subjectieve motorische stoornissen is de toestand 4 weken na het eruptiebegin bekend: slechts 5 klaagden nog over krachteloosheid en één van hen had nu verlaagde reflexen. Van deze 5 patiënten had er één na 3 maanden nog klachten.

De resultaten van ons onderzoek - de geringe frequentie van motorische uitvalsverschijnselen en de betrekkelijk gunstige prognose ervan - komen overeen met de literatuurgegevens; in het algemeen treedt binnen het jaar een bevredigend functieherstel op.

Tabel 41. Aspecten van het beloop bij patiënten met 'lower motor neuron' lesie en bij alle patiënten met HZ op romp en extremiteiten

	Aantal patiënten ¹⁾	Preëructief consult %	Duidelijke algemene ziekteverschijnselen %	Necrose in dermatoom %
Objectieve motorische stoornis ²⁾	7	* 5	* 2	* 3
Subjectieve motorische stoornis	67	25	25	6
Totaal met lokalisatie op romp/extremiteiten	1027	13	12	5

¹⁾ Enkele percentages zijn op wat lagere totalen berekend omdat niet van iedere patiënt alle beloopaspecten bekend zijn.

²⁾ Klein aantal patiënten; absolute aantallen cursief.

Tabel 41 vermeldt het voorkomen van preherpetische consulten, koorts en necrose, bij patiënten met motorische stoornissen en bij alle patiënten met een eruptie op romp of extremiteit. Alle 7 patiënten bij wie een parese optrad, hadden reeds klachten voordat er blaasjes aanwezig waren; 5 van hen bezochten hiervoor hun huisarts. Bij 3 patiënten met uitvalsverschijnselen werden necrotische efflorescenties opgemerkt. Zelfs bij dit kleine aantal kan van een statistisch significant verschil met de vergelijkingsgroep worden gesproken ($P < 0,01$). Van de categorie met subjectieve symptomen had een kwart zodanige preherpetische klachten dat de huisarts werd geconsulteerd; algemene ziekteverschijnselen met koorts kwamen eveneens bij 25% van deze patiënten voor.

Omdat sommige auteurs mededelen dat neurologische stoornissen slechts zouden voorkomen als (lokaal) een bevorderende factor aanwezig is - WILSON (1941): 'It seems to me that the infection is not likely to spread to the cord except in the presence of an accessory factor.' - werd bij de patiënten met uitvalsverschijnselen nagegaan of pre-existente aandoeningen aanwezig waren:

- m 61, HZ D₁₂ re, [hypertensie, geen therapie]; slappe verlamming buikwand.
- v 63, HZ C₅-C₆ li, [spondylarthrosis cervicalis met klachten (pijn rechterarm)]; parese arm en hand.
- v 75, HZ C₅-C₆ li, [lichte diabetes, geen therapie]; parese arm.
- m 69, HZ D₁₀ li, [chronische bronchitis met emfyseem, varices]; parese buikwand.
- v 45, HZ L₃-L₄ re, [mitraalinsufficiëntie met decompensatio cordis en fibrilleren, ontregelde diabetes, metrorrhagie met anemie (waarvoor curettage en röntgencastratie 14 dagen voor het ontstaan van de eruptie), hyperthyreoidie, varices]; parese been.
- m 68, HZ L₅ re, [2 maanden tevoren licht CO-intoxicatie]; parese been.
- m 71, HZ L₄ li, [subklinische arthrose bovenste lumbale wervels]; parese been (peroneus).

Bij de tweede, vijfde en zevende patiënt zou men de aanwezigheid van een predisponerende factor ter plaatse van de HZ-infectie kunnen aannemen; mogelijk is diabetes in meer algemene zin een bevorderende factor.

Andere neurologische stoornissen

Door de huisartsen-medewerkers werd tijdens de onderzoeksperiode geen enkel geval van myelitis (LHERMITTE en NICOLAS 1927: 'La myélite zostérienne') waargenomen. In de literatuur zijn over deze aandoening, ontstaan door (segmentale) uitbreiding van het zosterproces naar de witte substantie van het ruggemerg, een aantal casuïstische mededelingen verschenen, waaruit blijkt, dat het beloop in het algemeen goedaardig is (GAIS en ABRAHAMSON 1939; SCHOTT en BOREL 1958; McALPINE e.a. 1959; HARRISON 1964). KENDALL (1957) beschrijft 3 typische gevallen; binnen 2 maanden waren deze patiënten volledig hersteld.

Sporadisch worden bij zosterpatiënten neurologische stoornissen op afstand opgemerkt, die niet kunnen worden verklaard door een lokale verbreiding van het varicella-zostervirus vanuit het aangedane segment. Mogelijk ontstaan deze beelden door een

verspreiding via de meningen. Een patiënt van LAURIE (1941) met HZ D₉ rechts, kreeg 3 weken na het begin acuut een facialisparalyse links, zonder oorpijn en zonder blaasjes in gehoorgang of mondholte. GORDON en TUCKER (1945) beschrijven een patiënt bij wie een zostereruptie L₂-L₃ links werd gevolgd door een slappe paralyse van het linker been, paraesthesieën van beide handen en een facialisparalyse; de buikhuidreflexen waren niet op te wekken. ALAJOUANINE en NICK (1950) behandelden een patiënt met gordelroos van het 1e tot 3e lumbale dermatoom die 3 dagen na de huidverschijnselen een paralyse van de linker pharynx, palatum en stemband kreeg.

In ons materiaal kwamen bij 3 patiënten neurologische verschijnselen op afstand voor die op een zosterlesie zouden kunnen berusten:

- m 17, HZ D₂-D₃ li; zwaar en krachteloos gevoel in arm, evenwichtsstoornis met valneiging en horizontale nystagmus naar links.
- v 77, HZ D₁₀ re, [reumatoïde arthritis]; evenwichtsstoornis, lichte ataxie, tremor van de handen.
- v 84, HZ D₁₀ re, [arteriosclerosis cerebri]; dag voor eruptiebegin: parese linker facialis (alleen mondtak, geen pijn in gezicht of oor), slikstoornis, 'door de benen gezakt' (ten gevolge van HZ of cerebro vasculair accident?).

4 weken na het begin van de eruptie waren bij deze 3 patiënten geen klachten of afwijkingen meer aanwezig.

IV.2.2 ZENUWUITVALSVERSCHEIJNSELEN EN ZINTUIGSTOORNISSEN BIJ EEN ERUPTIE OP HET HOOFD

Zeer veel publikaties zijn gewijd aan stoornissen van hersenzenuwen en zintuigorganen die kunnen voorkomen bij HZ trigeminus, HZ oticus en HZ cervicalis. Een uitgebreide beschrijving van de mogelijkheden, van de pathologisch-anatomische bevindingen en van de verschillende theorieën over de pathogenese, valt buiten het kader van deze studie. Bij de bespreking van de bijzonderheden die de huisartsen-medewerkers bij hun patiënten met gordelroos van het *voorhoofd*, het *gelaat* en de *hals* hebben waargenomen, zullen enkele relevante gegevens uit de literatuur worden aangehaald. Gevallen van HZ pharyngis (ix) en laryngis (x) komen in ons studiemateriaal niet voor; reeds werd vermeld, dat tijdens de onderzoeksperiode geen enkele patiënt met encephalitis, meningitis of met hemiplegie werd geregistreerd.

Hier wordt volstaan met de weergave van een door ACERS (1964) samengesteld tabellarisch overzicht, waarin de syndromen die bij HZ cranialis kunnen voorkomen, kort worden beschreven:

SYNDROMES OF HERPES ZOSTER CRANIALIS

Syndrome / Anatomical involvement / Clinical features

1. Otic zoster (Ramsay Hunt syndrome)

Geniculate ganglion, Facial nerve, Auditory nerve

Cutaneous eruption of internal & external ears; VII nerve palsy; loss of taste, anterior tongue; hearing deficit, high tone; tinnitus; deafness, vertigo, nystagmus, etc.

2. Face & neck zoster with ipsilateral cranial nerve paresis (cervical-facial-oculomotor zoster)

Cervical ganglion, Cr III IV VI VII VIII

- Cutaneous eruption of face; ipsilateral ophthalmoplegia; facial palsy; tinnitus & deafness.
3. Combined geniculate & cervical zoster
 - Second cervical ganglion, Geniculate ganglion, VII nerve (perineuritis)
 - Cutaneous eruption of ear & neck; facial palsy with or without other S/Sx of geniculate involvement.
 4. Combined geniculate & trigeminal zoster (trigeminal-facial zoster)
 - Geniculate ganglion, Gasserian ganglion, Chorda tympani & lingual nuclei
 - Combined zoster ophthalmicus with Ramsay Hunt syndrome.
 5. Glossopharyngeal-vagal zoster
 - Hypoglossal nucleus ambiguus
 - Ipsilateral paralysis of palate, pharynx & larynx; loss of taste of posterior tongue; pharyngeal-esophageal vesicles (Jackson's syndrome).
 6. Optic neuritis
 - Optic nerve
 - Ischemic optic neuritis.
 7. Ocular muscle palsies
 - Cr III IV VI
 - Oculomotor pareses; pseudo-Argyll-Robertson pupil.
 8. Herpes zoster ophthalmicus
 - Trigeminal (gasserian)
 - Cutaneous eruption over one or more divisions of Cr V; keratouveitis; postherpetic neuralgia.

Eigen onderzoek

Bij 17% van 189 patiënten met HZ gelokaliseerd op de hoofdhuid (t/m c₃) werden bij de vragen 11 en 14 afwijkingen van de hersenzenuwen en/of van het gezichts- of gehoorsorgaan genoteerd. Vergeleken met het relatieve aantal patiënten met een eruptie op romp of extremiteiten bij wie zenuwuitvalsverschijnselen optraden, is de kans hierop bij hoofdlokalisatie aanmerkelijk groter. Een stoornis van de motorische hersenzenuwen (III, IV, VI en VII) werd bij 12, van de bulbus oculi bij 9 en van het gehoors- en evenwichtsorgaan bij 5 patiënten geregistreerd; 6 maal was een combinatie van zenuw- en zintuigstoornis aanwezig. Van de tot deze lokalisatiecategorie behorende HZ-patiënten van 50 jaar en ouder had 20% (22 van 110) en van de patiënten jonger dan 50 jaar 13% (10 van 79) een dergelijke aandoening. Het verschil tussen deze 2 leeftijdsklassen is niet significant ($P > 0,25$). De genoemde percentages hebben echter betrekking op een verzamelgroep van heterogene afwijkingen bij verschillende zosterlokalisaties, niet gesplitst naar aard of intensiteit. In de volgende paragrafen worden deze patiënten in detail besproken. Daarbij zal blijken dat de invloed van de leeftijd op het ontstaan en op de ernst van een begeleidende stoornis bij HZ ophthalmicus duidelijk, bij HZ oticus echter niet aanwezig is.

In tabel 42 worden de percentages genoemd van de patiënten met bijkomende stoornissen, die reeds preëruptief klachten hadden (28 van de 32) en hiervoor hun huisarts raadpleegden (1 op 3), bij wie duidelijke algemene ziekteverschijnselen aanwezig waren (1 op 3) en bij wie necrose in het eruptiegebied werd vastgesteld (1 op 5). Speciaal wat betreft het consulteren van de huisarts in de week voor de eruptie, is het verschil met de groep zonder afwijkingen statistisch zeer duidelijk ($P = 0,001$). Zoals verwacht kwamen bij patiënten met symptomen die op een uitbreiding van het zosterproces wijzen, vaker koorts en malaise voor en verliep de eruptie ernstiger. Bijna de

Tabel 42 Aspecten van het beloop van de HZ-infectie bij patiënten met en zonder zenuw- en/of zintuigstoornis (lokalisatie op hoofd).

	Aantal patiënten ¹⁾	Preëruptief consult %	Duidelijke algemene ziekteverschijnselen %	Necrose in dermatoom %
Met zenuw- of zintuigstoornis	32	34	34	19
Zonder zenuw- of zintuigstoornis	157	8	17	6

¹⁾ Enkele percentages zijn op wat lagere totalen berekend omdat niet van iedere patiënt alle beloopaspecten bekend zijn.

helft (11 van 24) van de patiënten met een eruptie op *voorhoofd, hals of gelaat*, die preëruptief de huisarts bezochten, kreeg een zenuw- of zintuigstoornis, bij slechts één op de 8 patiënten van deze lokalisatiecategorie, die in de aan de eruptie voorafgaande week geen of lichte klachten hadden en zich niet onder behandeling stelden, trad een dergelijke complicatie op.

Herpes zoster ophthalmicus

Literatuur

EDGERTON (1945) heeft de literatuur over HZ ophthalmicus en de afwijkingen die hierbij kunnen optreden, uitputtend bestudeerd. Hij vond gegevens over 2250 patiënten; bij 49% bleken stoornissen van de bulbus oculi aanwezig. De nu volgende schematische opsomming berust voornamelijk op gegevens uit zijn artikel en uit het boek van NATAF e.a. (1960): *Oeil et Virus*.

KLINIEK VAN HZ OPHTHALMICUS

a Oogleden (meestal bovenooglid)

– zwelling, (meestal bovenooglid)

– ptosis ten gevolge van (a) parese m. levator palpebrae (sympathicus), (b) paralyse m. rectus superior (n. IV) of (c) oedeem (pseudoptosis).

b Conjunctiva

– vaatinjectie, secretie, oedeem.

c Cornea

– anaesthesie tijdens/na eruptie (*cave keratitis neuroparalytica*);

– keratitis

1. tijdens eruptie (echte zostermanifestatie)

– oppervlakkig-ulcreus (meestal *nasaal*, vaak bij jeugdigen, snel herstel),

– diep-parenchymateus (zonder epitheeldefecten, vaak bij ouderen, meer kans op iridocyclitis of necrose);

2. (lang) na eruptie: keratitis neuroparalytica (door irritatie van niinder vitale cornea bij gestoorde innervatie).

d Iris, corpus ciliare

– iritis, uveitis, met nauwe pupil en gestoorde visus (vaak met keratitis).

e Oogdruk

– hypertensie bij (a) iridocyclitis *zostérienne* of (b) acuut of chronisch glaucoom zonder iritis;

– hypotensie (in genezingsstadium van keratitis of iritis).

f Sclera

– (epi) scleritis (zeldzaam, meestal bij keratitis of iritis).

g Sympathische zenuwvoorziening

- syndroom van Claude Bernard - Horner;
- Argyll Robertson pupil (vaak maanden later);
- sympathische ophthalmie (zeldzaam);
- passagère exophthalmus met/zonder drukverhoging, ten gevolge van (a) prikkeling sympathicus of (b) retrobulbaire ontsteking.

h N. facialis (soms met verschijnselen van n. oticus)

- facialisparese, meestal partieel (soms met blaasjes in gehoorgang, smaakstoornissen etc.).

i Oogspieren

- n. III, meest frequent, meestal partiële paralyse met/zonder pupilstoornissen;
- n. IV, zelden geïsoleerd, meestal met stoornis n. III;
- n. VI, meestal compleet;
- oogspierparesen ook mogelijk door vaatproces of myositis.

j N. opticus, retina

- retrobulbaire neuritis, neuritis n. optici, neuroretinitis (soms sluipend beloop, van papiloedeem tot opticusatrofie met volledige blindheid).

h Andere zenuwen, hersenen

- gelijktijdige eruptie in gebied van n. maxillaris en n. mandibularis of in dermatoom op afstand (n. duplex);
- andere hersenzenuwen (n. I);
- contralaterale hemiplegie, eventueel met homolaterale paralyse van hersenzenuwen of oogbolcomplicaties;
- (meningo)encephalitis.

In de vorige eeuw was reeds bekend dat de kans op een aandoening van het oog (voornamelijk keratitis en iridocyclitis) aanzienlijk groter is, als ook in het huidgebied dat wordt verzorgd door de r. nasociliaris van de n. nasalis blaasjes worden aangetroffen. Behalve de huid van neusrug en -punt en het neusslijmvlies, verzorgt deze sensibele zenuwtak ook de cornea, de iris, het corpus ciliare en de chorioidea. HUTCHINSON (1866) en BOWMAN (1867) meenden dat een zosterkeratitis alleen mogelijk is als de r. nasociliaris in het proces is betrokken. HYBORD (1872) die bij 53 n. ophthalmicus-patiënten met een eruptie op de neuspunt 35 maal een aandoening van het voorste oogsegment vaststelde, modificeerde deze regel als volgt: cornea en iris meestal aangedaan als de hele neusvleugel bedekt is met blaasjes en zelden aangedaan als de eruptie zich niet tot de neus uitstrekt. De ernst van de oculaire complicaties zou in directe relatie staan tot de ernst van de uitslag op de neus (BAILEY 1952; EDGERTON). Deze uitbreiding van de frontale zoster komt voornamelijk maar niet uitsluitend bij ouderen voor; sporadisch worden in de literatuur ook kinderen met n. ophthalmicus beschreven, bij wie deze tak is aangedaan, met (TUCKER 1958) of zonder (CABRE 1964) oogpathologie.

LEUENBERGER (1961) acht een nucleaire lesie of een uitbreiding vanuit het ganglion Gasseri als oorzaak van een zosterparese van de oogspieren onwaarschijnlijk; men zou dan vaker een encephalitis of hemiplegie, resp. een aandoening van de n. maxillaris en n. mandibularis verwachten. Hij meent dat het ontstekingsproces zich van de n. ophthalmicus (a) via sensibele zenuwtakjes kan verspreiden naar de motorische zenuwen en de bloedvaten in de fissura orbitalis superior en (b) via de annulus tendineus of de bloedvaten rechtstreeks naar de oogspieren (myositis). Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van twee ogen, 9 resp. 14 dagen na het begin van een n. ophthalmicus

micusinfectie, vond KREIBIG (1959) duidelijke veranderingen van zenuwbundels en vaten (niet te onderscheiden van periarteriitis nodosa) van de orbita. Ook hij veronderstelt, dat een massieve infiltratie van oogspieren verlamningsverschijnselen kan doen ontstaan. Er zou geen verband bestaan tussen de heftigheid van de pijn of de intensiteit, duur en uitgebreidheid van de eruptie en de kans op uitvalsverschijnselen van de oogspieren.

Een facialisparalyse, of een volledig Ramsay Hunt syndroom, dat soms bij HZ ophthalmicus aanwezig is, zou kunnen worden veroorzaakt door een gelijktijdige infectie van twee naburige ganglia; het lijkt echter meer waarschijnlijk, dat een perifere uitbreiding van het ontstekingsproces via rr. communicantes voor dit samengaan verantwoordelijk is.

Over de prognose van de afwijkingen bij frontale zoster bestaat in de literatuur geen eenstemmigheid. EDGERTON drukt zich over bijna alle stoornissen somber uit. NATAF e.a. menen dat een oppervlakkige zosterkeratitis meestal vrij snel en zonder restafwijkingen geneest; keratitis neuroparalytica is zeldzaam, maar verloopt ernstiger. In dit verband is het van belang patiënten met HZ ophthalmicus enige tijd te vervolgen, daar cornea-anaesthesie ook nog posteruptief kan ontstaan. Paretische verschijnselen van de uitwendige oogspieren (dubbelzien) zijn soms binnen een paar dagen weer verdwenen; de pupil- en accommodatiefunctie herstelt veel langzamer. TATLOW (1952) vond bij een na-onderzoek van 29 patiënten, 3 tot 10 jaar na het doormaken van HZ ophthalmicus, bij 6 gestoorde pupilreflexen. Een iridocyclitis heeft meestal een benigne beloop. Als de n. opticus is aangedaan, wordt de prognose wat de visus betreft, dubieus tot infaust geacht (PEMBERTON 1964). Echter, HARRISON (1965) en RAMSELL (1967) hebben patiënten beschreven bij wie - behalve keratitis, iridocyclitis en oogspierparese - een verminderde tot opgeheven visus werd vastgesteld, door retrobulbair neuritis resp. pappilitis ontstaan; binnen een half jaar was de visus weer normaal en de neuritis genezen. DE MORAGAS en KIERLAND (1957) verzamelden gegevens over o.a. 149 HZ ophthalmicuspatiënten. Bij twee van deze patiënten moest, wegens absoluut glaucoom en corneaperforatie, een oog worden geënuceerd en twee maal was blindheid ontstaan door cornealittekenen en glaucoom.

Eigen onderzoek

Bij 17 van de 96 patiënten met frontale zoster werden bij vraag 11 of bij vraag 14 bijzonderheden vermeld, die op een aandoening van de bulbus oculi of van de hersenzenuwen zouden kunnen wijzen. De gevallen waarbij slechts conjunctivitis en/of ooglidzwellings stond vermeld, werden niet als oog- of zenuwcomplicatie gecodeerd. Enkele gegevens over deze 17 patiënten volgen hieronder; bij de eerste 6 patiënten waren ook in het huidgebied van de r. nasociliaris blaasjes aanwezig.

1. v 55, HZ v₁ re, [arthrose, hypochondrie]; dubbelzien; na 4 weken genezen.
2. v 66, HZ v₁ re; iridocyclitis; na 4 weken genezen.
3. v 64, HZ v₁-v₂ re, [diabetes, alleen dieet]; dubbelzien (abducensparese); na 4 weken genezen.
4. v 61, HZ v₁ li; iridocyclitis; na 4 weken?, na 3 maanden genezen.

5. m 65, HZ v₁ re, [bronchitis]; ptosis; na 4 weken nog aanwezig, na 3 maanden genezen.
6. m 51, HZ v₁-v₂ li; keratitis, hees, slijkpijn; na 4 weken keratitis genezen, nog cornea-troebeling, na 3 maanden genezen.
7. m 72, HZ v₁ li, [glaucoom, exoriatie boven linkeroog]; iridocyclitis; na 4 weken genezen.
8. v 72, HZ v₁ li, [dbz. cataract- en glaucoomoperatie, vaatlijden in cerebro]; 1 maand na eruptiebegin enkele dagen drukverhoging, corneahypaesthesie; na 3 maanden genezen.
9. m 23, HZ v₁ re; ooglidoeedeem, chemosis, conjunctivitis, 'oog dicht' (pseudoptosis?); na 4 weken genezen.
10. m 66, HZ v₁ re, [chronische bronchitis, 10 mg prednison per dag]; corneahypaesthesie, keratitis ulcerosa; na 4 weken en 3 maanden nog aanwezig, na 6 maanden genezen.
11. v 58, HZ v₁ re; keratitis, dubbelzien, pupilverwijding; na 4 weken nog aanwezig, na 3 maanden dubbelzien genezen, na 6 en 10 maanden nog keratitis met wijde, traag op licht reagerende pupil.
12. m 71, HZ v₁ re; verminderde visus (nadere gegevens ontbreken); na 4 weken en 3 maanden nog aanwezig, na 8 maanden niet meer onder behandeling.
13. v 45, HZ v₁ li; 'wazig zien' (nadere gegevens ontbreken); na 4 weken genezen.
14. v 78 HZ v₁ li (met erytheem op c₂), [hypertensie, alleen dieet]; gehoor niet goed, slijkpijn, geen nystagmus, niet hees; na 4 weken lichte keratitis, na 3 maanden genezen.
15. m 21, HZ v₁ re; dubbelzien (abducensparese); na 4 weken genezen.
16. m 63 HZ v₁ + c₂ re, [pernicieuze anemie, chronische gegeneraliseerde dermatitis van 4 tot 2 weken voor eruptie prednison]; herpes dendritica 1½ week na eruptiebegin; na 4 weken nog aanwezig, na 3 maanden genezen.
17. v 66, HZ v₁ re, [chronische bronchitis]; lichte facialisparese (mondtak), lichte evenwichtsstoornis; na 4 weken genezen.

Op een totaal van 96 patiënten met HZ ophthalmicus kwam dus 4 maal keratitis (nr. 6, 10, 11 en 14), 3 maal iridocyclitis (nr. 2, 4 en 7), 4 maal een oogspierparese (nr. 1, 3, 11 en 15) en 1 maal een lichte facialisparese met evenwichtsstoornis (nr. 17) voor. Bij de patiënten met visusklachten (nr. 12 en 13) en ptosis (nr. 5 en 9) ontbreken voldoende gegevens voor een duidelijke diagnose. Bij patiënt nr. 8 was gedurende enige dagen een verhoogde oogdruk aanwezig; vroeger had reeds een glaucoomoperatie plaats gevonden. Dat een HZ-infectie aanleiding kan geven tot opvlamming van een latent aanwezig herpes simplexvirus (nr. 16) werd ook door KAHN (1967) beschreven; bij zijn patiënt was de herpes simplexeruptie om de bilplooï gelokaliseerd. ACERS en VAILE (1967) zagen een patiënt met HZ intercostalis links, bij wie 16 dagen later een herpes simplexuitslag op de onderlip (rechts) en 2 dagen hierna een ulcus cornea dendritica (rechts) optrad; 8 jaar tevoren had deze patiënt HZ ophthalmicus links gehad met ulceratie van de cornea. Bij de patiënten nr 7 en 8 kan een reeds bestaande oogaandoening een predisponerende invloed hebben gehad op de lokalisatie van de zostereruptie en op het ontstaan van (lichte) afwijkingen van het voorste oogsegment.

Worden de cijfers over het voorkomen van oogbol- en zenuwafwijkingen van ons onderzoek, met name het percentage patiënten met keratitis, iridocyclitis en oogspierparese, geplaatst naast die uit de literatuur (tabel 43), dan blijkt dat de kans op bij-

Tabel 43 Zenuw- en zintuigstoornissen bij HZ ophthalmicus

Auteur	Aantal patiënten	Keratitis		Iridocyclitis		Parese ultwendige oogspieren		Andere stoornissen	abs
		abs	%	abs	%	abs	%		
Edgerton (1945) literatuurstudie	2250	35		20		13		facialisparese glaucoom scleritis Argyll Robertson pupil stoornis n opticus	110 65 35 23 40
Burgoon e a (1957) 4 specialismen	36	3		1		1			
Hochleitner (1960) dermatoloog	41	5		3		1		glaucoom	3
Leuenberger (1961) ophthalmoloog	110	47	43	51	46	10	9	drukverhoging miosis pupilreflexstoornis	18 6 13
Graeber (1962) ophthalmoloog	48	12		10		12		drukverhoging scleritis	5 2
Boughton (1966) infectieafdeling	49	7		7		0		pupilreflexstoornis	2
Ons onderzoek	96	4	4	3	3	4	4	facialisparese ptosis visusvermindering	1 1 (+1?) 2

komende stoornissen aanmerkelijk kleiner is dan men op grond van bevindingen bij geselecteerde patiënten zou verwachten. Echter, van de 7 patiënten uit het eigen materiaal, bij wie ook in het huidgebied van de r. nasociliaris efflorescenties aanwezig waren, hadden er 6 begeleidende verschijnselen: keratitis: 1 maal, iridocyclitis: 2 maal, dubbelzien: 2 maal en ptosis: 1 maal. Dat huisartsen bij gordelroospatiënten met voorhoofdlokalisatie betrekkelijk zelden de bovengenoemde afwijkingen zien, berust dus op het feit, dat bij slechts een klein deel van deze patiënten de r. nasociliaris mede is aangedaan. In ons onderzoek was dit bij 11% van de 66 HZ ophthalmicuspatiënten van 50 jaar en ouder en bij niet één van de 30 jonger dan 50 jaar het geval.

Tijdens de onderzoeksperiode werden door de huisartsen-medewerkers 28 patiënten met HZ van de eerste tak van de n. trigeminus naar de oogarts verwezen; bij 4 van hen (1 op 7) waren ook blaasjes op de neus aanwezig en bij 10 (1 op 3) bestonden tevens afwijkingen van het voorste oogsegment of van de oogspieren. De oogarts krijgt dus een ander beeld van de ernst van de HZ ophthalmicusinfectie dan de huisarts.

Dat slechts 3 van de 17 patiënten met complicaties jonger waren dan 50 jaar, wordt eveneens verklaard door het feit dat begeleidende afwijkingen vaker voorkomen als de eruptie ook op de neus aanwezig is, welke uitbreiding van het zosterproces in het eigen materiaal uitsluitend bij ouderen werd aangetroffen. Het relatieve aantal patiënten, met HZ ophthalmicus zonder blaasjes op de neus, dat een oog- of zenuwcomplicatie kreeg, was namelijk voor de leeftijdsklassen 0-49 en 50+ ongeveer gelijk (3 van 30 resp. 8 van 59).

De afwijkingen bleken in het algemeen van lichte aard, 4 weken na het begin van de eruptie waren bij 10 van de 17 patiënten - waaronder alle gevallen van iridocyclitis en 3 van de 4 patiënten met dubbelzien - vrijwel geen ziekteverschijnselen meer aan-

wezig. Na 3 maanden bestonden bij 3 patiënten nog objectieve afwijkingen: 2 gevallen van keratitis (nr. 10 en 11), waarvan 1 met pupilstoornis en 1 geval van 'visusvermindering' (nr. 12); bij geen van deze patiënten waren op de neus zosterblaasjes aanwezig geweest. De resultaten van ons onderzoek zijn dus niet in overeenstemming met het literatuurgegeven, dat de ernst en duur van de oogcomplicaties in verband zou staan met de aanwezigheid van een eruptie op de neus.

Op 1 mei 1966 was - van de 60 patiënten die in 1965 HZ ophthalmicus hadden door-gemaakt - nog maar één patiënt onder behandeling; bij een 58-jarige vrouw bestond 10 maanden na het eruptiebegin nog steeds een keratitis (nr. 11).

Op grond van de gegevens, verkregen bij ons onderzoek van patiënten die zich met HZ ophthalmicus tot de huisarts wendden, lijkt het verantwoord, de kans op complicaties, als de eruptie zich niet tot de neus uitbreidt, laag (ongeveer 1 op 8) en de prognose van de oogbol- en zenuwaandoeningen bij frontale zoster betrekkelijk gunstig te stellen.

Herpes zoster maxillaris, mandibularis en oticus

Literatuur

De gangliën van de nn. trigeminus, facialis, glossopharyngeus, vagus en van de n. acusticus, kunnen worden beschouwd als homologen van de spinale gangliën (RAMSAY HUNT 1910). Ieder van deze gangliën kan de (primaire) zetel zijn van een zosterinfectie, vaker dan bij de spinale gangliën wordt meer dan één ganglion aangetast en niet altijd gaat het ontstekingsproces met een eruptie gepaard (O'NEILL 1945).

De gordelroosinfecties van hoofd en hals geven vaak aanleiding tot motorische uitvalsverschijnselen van perifere karakter (facialisparese, palatum- en stemband-paresen), tot stoornissen van het gehoors- en evenwichtszintuig en van de n. vagus (misselijkheid, braken, bradycardie, hik e.d.). Deze complicaties kunnen ontstaan (a) door (gelijktijdige) invasie van meer dan één ganglion, (b) door een lokale meningitis, of, en dat lijkt het meest waarschijnlijk, (c) door virusverspreiding via perifere zenuwanastomosen die bij de craniale zenuwen in uitbundige mate voorkomen. Een zoster-eruptie van het centrale deel van de oorschelp wordt bijna altijd door een stoornis van de n. facialis en/of acusticus gevolgd (HARRISON 1954; RAUCH 1955; PAMPUS e.a. 1962).

Men neemt aan dat de gevallen van HZ oticus, pharyngis en laryngis vaak niet als zodanig worden herkend. De eruptie kan uit slechts enkele blaasjes bestaan die, gezien de lokalisatie, noch door de patiënt noch door de arts worden opgemerkt of die onjuist worden geïnterpreteerd (otitis externa, myringitis, eczeem, aphte e.d.). Als de patiënt wegens uitvalsverschijnselen zijn arts consulteert, kan de uitslag reeds nagenoeg zijn verdwenen (RAMSAY HUNT; SPILLANE 1941). Van de 35 door PAMPUS e.a. beschreven patiënten met HZ oticus, waren er slechts 5 met de diagnose gordelroos verwezen.

Uit klinische waarnemingen, serum- (AITKEN e.a. 1933) en liquoronderzoek is duidelijk geworden dat gangliën en zenuwen zo door het varicella-zostervirus kunnen worden geleed, dat uitvalsverschijnselen ontstaan zonder dat een eruptie optreedt. Een deel van de acute 'idiopathische' unilaterale verlammingen van de aangezichtsspieren, het palatum en de stembanden en van de zonder duidelijke aanleiding optredende stoornissen van het gehoors- en evenwichtsgaan (syndroom van Ménière, labyrinthitis)

worden door een infectie met het varicella-zostervirus veroorzaakt (RAMSAY HUNT; McGOVERN en FITZ-HUGH 1952; BLANK en RAKE 1955; KENDALL 1957). Illustratief zijn in dit opzicht de waarnemingen van de kno-arts DALTON (1960) bij 108 gevallen van perifere facialisparalyse die hij tussen 1954 en 1956 behandelde. 10 Maal was er een lokale oorzaak aanwezig (mastoiditis, fractuur van het os temporale, e.d.). Bij de overige 98 patiënten zag hij klinisch gedemonstreerd dat er geleidelijke overgangen zijn tussen het beeld van de Bellse paralyse en het Ramsay Hunt syndroom. Zijn materiaal bestond namelijk uit: (a) 42 patiënten met facialisparalyse, zonder pijn, (b) 44 patiënten met facialisparalyse, met pijn, (c) 5 patiënten met facialisparalyse, met pijn, met uitvalsverschijnselen van de n. acusticus en (d) 7 patiënten met facialisparalyse, met pijn, met uitvalsverschijnselen van de n. acusticus en met een vesiculaire eruptie (5 maal in en om het oor, 2 maal in de mond-keelholte). Tevens constateerde hij dat, gaande van groep (a) naar groep (d), vaker een complete dan een partiële verlamming werd aangetroffen en de kans op volledig herstel afnam.

Een perifere facialisparese met of zonder stoornis van de n. cochlearis en de n. vestibularis, komt vaak voor bij HZ oticus, maar wordt ook gezien bij HZ trigeminus, pharyngis, laryngis en occipito-collaris (C₂-C₃). De mening van RAMSAY HUNT, dat in al deze gevallen een ontsteking van het ganglion geniculi aanwezig zou zijn, wordt thans - op grond van klinische observaties en pathologisch-anatomisch onderzoek - door de meeste onderzoekers bestreden (DENNY-BROWN 1944; O'NEILL; SHEVICK 1953). Neuritis van de n. facialis, ontstaan door verspreiding van het virus via anastomoserende zenuwvezels, wordt voor een aantal gevallen een betere verklaring geacht.

Over het samengaan van HZ ophthalmicus met facialisparalyse (eventueel met stoornissen van de n. acusticus) werd in de voorgaande paragraaf reeds besproken. De combinatie HZ maxillaris en/of HZ mandibularis en uitval van de n. facialis wordt o.a. beschreven door STERN (1920), SPILLANE, WILSON (1941), O'NEILL, COSTELLO en SCOTT (1949) en KENDALL. Bij de patiënten van BREWIS en NEUBAUER (1948) en van KENDALL bestond tevens hardhorendheid van het perceptietype. PHILLIPS (1963) beschrijft een patiënt met HZ v₃ bij wie duidelijke stoornissen van gehoor en evenwicht en lichte encephalitisverschijnselen optraden, zonder facialisparese. RAMSAY HUNT verstrekt gegevens over 15 patiënten met HZ trigeminus gepaard gaande met facialisuitval; 3 maal bestond tevens hardhorendheid en 2 maal het syndroom van Ménière. De combinatie HZ trigeminus met oorsuizen en gehoorsverlies, maar zonder verschijnselen van de n. facialis, werd 2 maal gezien. Voor zover gegevens over het tijdstip van ontstaan en over het beloop worden vermeld, trad de facialisparalyse meestal dagen tot weken na het begin van de HZ trigeminuseruptie op en vergde de herstelperiode weken tot maanden. Hoe onvollediger de uitvalsverschijnselen, hoe sneller compleet herstel. De prognose van de evenwichtsklachten is gunstig, van de volledige perceptiedoofheid infaust.

De sensibele verzorging van het uitwendige oor is gecompliceerd. Aan de innervatie van het centrale deel van de oorschelp, het gebied rond de concha en de fossa van de antihelix, zijn talrijke artikelen gewijd. Vanaf 1906 heeft RAMSAY HUNT in een aantal publikaties beweerd, dat dit gebied behoort tot de sensibele vezels van het ganglion geniculi. Hoewel de aanwezigheid van deze vezels niet kan worden uitgesloten, wordt thans vrij algemeen aangenomen dat de n. glossopharyngeus en de n. vagus (en de 2e

en 3e cervicale zenuw?) een groot aandeel hebben in de verzorging van deze 'Huntse zone' (ENGSTROEM en WOHLFAHRT 1949; MCGOVERN en FITZ-HUGH). De huid ventraal hiervan, wordt door de auriculotemporale tak van de n. mandibularis van sensibele vezels voorzien, terwijl de oorlel en het laterale en dorsale deel van de oorschelp behoren tot de auriculaire takken van de plexus cervicalis (c₂-c₃). De gehoorgang en het trommelvlies worden ventraal geïnnerveerd door de n. mandibularis en dorsaal door de n. vagus (en n. glossopharyngeus?), die ook een huidveldje bij de omslagplooi oorschelp-mastoid voor zijn rekening neemt. Als een eruptie op het ventro-mediale deel van het oor aanwezig is, behalve over oor- ook over keelpijn wordt geklaagd en bij mond-keelinspectie homolateraal een vesiculeuze of erosieve uitslag zichtbaar is op de achterrand van het palatum molle, de pharynxbogen en de tonsillen, moet dit geval als HZ oticus et pharyngis, ontstaan door een lesie van het ganglion van de 9e hersenzenuw, worden geclassificeerd. Bij de aanwezigheid van slikklachten of heesheid en halfzijdig gelokaliseerde blaasjes midden-achter op de tong, op de epiglottis en in de larynx (en eventueel op trommelvlies, gehoorgang en meatus) is primair de n. vagus en zijn ganglion aangedaan, zeker als ook misselijkheid, braken, bradycardie, hik of passagère tensiestoornissen tot het symptomencomplex behoren.

Voor een korte beschrijving van de afwijkingen die bij HZ oticus kunnen voorkomen, moet uit de omvangrijke literatuur een keuze worden gemaakt. PAMPUS e.a. bewerkten de gegevens van 35 patiënten die, in een periode van 12 jaar, naar de neurologische en kno-afdeling van de universiteit van Keulen werden verwezen met stoornissen van de n. facialis en van de n. acusticus bij een zostereruptie van het oor. Hun bevindingen hebben dus betrekking op geselecteerd materiaal.

De jongste patiënt was 14 jaar; de gemiddelde leeftijd 48 jaar. De eruptie was 30 maal op de 'Huntse zone' en 4 maal op de oorlel gelokaliseerd; het huidgebied van C₂-C₃ was 7 maal, van C₄ 3 maal, van V₁ en V₂-V₃ beide 1 maal bij de uitslag betrokken.

- 21 maal kwam een paralyse en 11 maal een parese van de n. facialis voor, van perifeer (3 takken) karakter. Bij 6 patiënten trad de verlamming gelijktijdig met de eruptie op, bij 16 in de eerste ziekte week en bij 10 in de tweede.
- 22 maal waren stoornissen van de n. cochlearis aanwezig, meestal van lichte aard (nooit volledige doofheid); deze gingen nooit aan de eruptie vooraf.
- 19 maal bleken stoornissen van de n. vestibularis aantoonbaar, die niet altijd tot klachten aanleiding hadden gegeven. Bij 12 van 13 patiënten met misselijkheid en braken waren ook vestibulaire afwijkingen aanwezig.
- 12 maal waren halfzijdig smaakstoornissen van het voorste 2/3 deel van de tong ontdekt.
- 2 maal bestond een abducensparese, 2 maal een verlamming van de tong met atrofie en 2 maal een lesie van de n. vagus (hik, slikstoornis met röntgenologisch aangetoonde parese van de hypopharynx en het proximale deel van de oesophagus).
- 12 maal werd de liquor in de eerste 3 weken onderzocht: bij 11 patiënten bleek deze pathologisch (veel lymfocyten en soms teveel eiwit).

Samenvattend, bleken bij 16 patiënten alle 4 de 'kernsymptomen' aanwezig ('Vollbild': HZ + VII + VIII_c + VIII_v), bij 7 patiënten 3 (HZ + VII + VIII_c of VIII_v; of HZ + VIII_c + VIII_v) en bij 11 patiënten 2 (10 maal HZ + VII; 1 maal HZ + VIII_c). Bij één patiënt met uitvalsverschijnselen van de nn. facialis, cochlearis en vestibularis, maar zonder huiduitslag, werd aangenomen dat er sprake was van een geval van zoster sine herpete (3 'kernsymptomen').

Hoe vollediger het beeld, hoe ernstiger de uitvalsverschijnselen en hoe ongunstiger de prognose. 25 patiënten verschenen 1 tot 13 jaar na het doormaken van de HZ-infectie voor een follow-up-onderzoek (Tussen haakjes wordt het aantal patiënten van deze follow-up-groep vermeld, dat tijdens de HZ-infectie de betreffende stoornis had.): 12 (23) patiënten hadden nog restverschijnselen van

een facialisparese, bij 9 (18) bestond nog hardhorendheid, 11 (15) patiënten hadden aantoonbare vestibulaire stoornissen, zonder klachten en bij 4 (11) was de smaak verminderd. De patiënten met uitvalsverschijnselen van de n. abducens (2), van de n. vagus (2) en van de n. hypoglossus (2) bleken allen genezen.

Eigen onderzoek

Van de 20 patiënten met een zostereruptione in het gebied van de n. maxillaris en/of n. mandibularis, zonder uitslag frontaal, hadden er 5 (lichte) stoornissen die op een aantasting van de n. facialis of n. acusticus wijzen:

- v 71, HZ v₃ li; onwillekeurige bewegingen linker gelaatshelft, restparese n. VII, hypaesthesie v₁-v₂-v₃; na 4 weken nog aanwezig, na 3 maanden genezen.
- m 16, HZ v₂-v₃ re; hardhorend, 'oogprikkeling'; na 4 weken genezen.
- v 49, HZ v₃ li; geringe gehoorsvermindering; na 4 weken genezen.
- m 72, HZ v₃ + IX (tonsil, mondslijmvlies, gehoorgang) re, [hypertensie, angina pectoris na hartinfarct]; lichte facialisparese, tremor rechter hand bij eten, oogbewegingen 'slechter gecoördineerd' en beweging rechter tonghelft subjectief traag; na 4 weken nog lichte facialisparese, na 3 maanden 'bijt soms nog op wang', na 6 maanden genezen.
- m 68, HZ v₂ li; lichte facialisparese (mondtak); na 4 weken nog geringe verschijnselen, na 3 maanden genezen.

Van 10 patiënten beneden de leeftijd van 50 jaar hadden er 2 gedurende korte tijd een geringe gehoorsvermindering. Bij 3 van 10 patiënten van 50 jaar en ouder was de n. facialis aangedaan; binnen 3 maanden waren deze patiënten volledig genezen. De bevindingen bij dit kleine aantal patiënten zijn in overeenstemming met de literatuur: duidelijke uitvalsverschijnselen worden voornamelijk bij ouderen aangetroffen en de prognose is gunstig.

Op een totaal van 1222 HZ-patiënten werden slechts 2 gevallen van HZ oticus opgegeven; beide bij jeugdige personen en beide met duidelijke stoornissen van de nn. facialis en acusticus:

- v 29, HZ oticus (rode vlekjes op schelp, pijn diep in oor en oorschelp en achter oor) re, [otitis media chronica links]; misselijkheid, braken, slikklachten (n. x?), evenwichtsstoornis en duizeligheid zonder nystagmus, hardhorend, facialisparalyse; na 4 weken gehoor en evenwicht hersteld, na 3 en 6 maanden nog lichte facialisparese.
- v 19, HZ oticus (blaasjes op trommelvlies) re, [32 weken gravida, gezinslid kreeg op zelfde dag waterpokken]; facialisparalyse, stoornis van gehoor en evenwicht; na 4 weken nog aanwezig, na 3 maanden otitis media met trommelvliesperforatie, na 9 maanden loopoor dbz. en facialisparese nog aanwezig.

Bij de follow-up op 1 mei 1966 bleek de eerste patiënt (15 maanden na eruptiebegin) niet meer onder behandeling; bij de tweede patiënt (13 maanden na eruptiebegin) waren nog steeds lichte verlamingsverschijnselen van de gelaatsspieren aanwezig.

Uit de gegevens van twee patiënten zijn geen conclusies te trekken met betrekking tot de kans op complicaties en de ernst ervan bij niet geselecteerde gevallen van HZ

oticus. In hoeverre de zeldzaamheid van deze ziekte reëel is of berust op niet-herkennen resp. onjuist-interpreteren, kan niet worden nagegaan. De literatuurgegevens wijzen erop dat ernstige uitvalsverschijnselen van de n. facialis en de n. acusticus bij HZ oticus frequent voorkomen, ook bij jeugdige patiënten. De bevindingen bij onze twee patiënten zijn hiermee in overeenstemming. In dit opzicht wijkt HZ oticus duidelijk af van de gordelroosinfecties, waarbij de eruptie elders op het gezicht of in de nek is gelokaliseerd.

Herpes zoster occipito-collaris

In de voorgaande paragraaf werd erop gewezen dat ook bij gordelroos gelokaliseerd in het 2e en 3e cervicale dermatoom, stoornissen van de hersenzenuwen (voornamelijk n. VII, n. VIII en n. X) kunnen optreden. De bovenste cervicale zenuwen zijn via anastomosen met een aantal craniële zenuwen verbonden; zij innervieren het laterale deel en de dorsale kant van de oorschelp en mogelijk gaan cervicale vezels ook naar de centrale 'Huntse zone'. RAMSAY HUNT (1910) beschrijft 48 patiënten met de combinatie HZ occipito-collaris en facialisparalyse; bij 9 bestond tevens hardhorendheid, bij 2 oorsuizen en bij 1 het syndroom van Ménière. Deze laatste stoornis kan bij HZ cervicalis ook voorkomen zonder dat de n. facialis is aangedaan. Bij patiënten van NASH (1932), McGOVERN en FITZ-HUGH (1952) en HOCHLEITNER (1960) waren tevens symptomen aanwezig die op een lesie van de n. vagus wijzen. De meeste gepubliceerde gevallen betreffen patiënten van middelbare of oudere leeftijd.

In ons materiaal komen 77 patiënten voor die tot de lokalisatiecategorie *hals* behoren; als tevens een eruptie in één der gebieden van de n. trigeminus voorkwam, werd dit geval niet als HZ occipito-collaris gecodeerd. Bij een aantal patiënten waren duidelijke - bij enkele dubieuze - stoornissen van de 7e, 8e of 10e hersenzenuw aanwezig:

- v 62, HZ c₃ re, [hypertensie]; hees (n. X ?); na 4 weken genezen.
- m 66, HZ c₃-c₄ re; lichte slikklachten (n. X ?); na 4 weken genezen.
- m 23, HZ c₃ li; facialisparalyse; tong, wangslimvlies en linker ooglid gevoelloos; na 4 weken 'VII-parese herstelt snel', na 3 maanden ?, na 6 maanden genezen.
- v 67, HZ c₂-c₇ li; preëruptief: anorexie, misselijk, malaisegevoelens, 'slecht zien'; tijdens eruptie: zwaar gevoel en krachteloosheid linker schouder en arm, volledige facialisparalyse, gehoorsvermindering, evenwichtsstoornis; na 4 weken nog hardhorend en duizelig, na 3 maanden facialisparalyse genezen, soms nog wat draaierig maar niet meer onder behandeling.
- m 58, HZ c₃ (en blaasjes op tong met pijn, jeuk oorschelp) re, [reumatoïde arthritis, prednison]; 'hoort soms rechts niet goed'; na 4 weken genezen.
- v 70, HZ c₃-c₄ re, [ziekte van Kahler, urethaan]; hees, slikstoornis (n. X ?), zwaar gevoel rechter schouder; na 4 weken nog hees.
- m 15, HZ c₃-c₄ re; moeelijk slikken van vaste stoffen, stijf gevoel rechter pharynx, 'alsof eten er niet door kan', geen verslikken (n. X ?); na 4 weken genezen.
- v 24, HZ c₃ (en mondslijmvlies, oorpijn, rood trommelvlies) li; gehoorsvermindering links, enige dagen intermitterende en kortdurende klachten van wazig zien links; na 4 weken genezen.

Bij 2 patiënten bestond dus een facialisparese, 1 maal gecombineerd met een gestoorde functie van de n. acusticus. Over hardhorendheid werd door 2 en over slikmoeilijkheden en/of heesheid door 4 patiënten geklaagd. Subjectieve motorische stoornissen van de schoudermusculatuur werden 2 maal vermeld. Bij enkele patiënten met HZ C₂-C₃ stond slikpijn genoteerd; deze klacht werd niet als een uitvalsverschijnsel gecodeerd, daar werd verondersteld dat dit symptoom berustte op een (niet gediagnostiseerde) eruptie van de pharynxmucosa. De bevindingen bij onze patiënten vormen een klinische demonstratie van de anastomosen die tussen de bovenste cervicale en de craniele zenuwen bestaan.

Alle patiënten waren binnen 4 weken vrijwel geheel genezen. Uit de gegevens is niet gebleken dat een bestaande ziekte de kans op complicaties heeft vergroot of de genezing ervan heeft vertraagd. Als de leeftijd van de patiënten met stoornissen van de hersenzenuwen (3 jonger en 5 ouder dan 50 jaar) wordt gezien tegen de leeftijdsverdeling van alle patiënten met een zostereruptie op de *hals* (38 jonger en 39 ouder dan 50 jaar), kan niet worden geconcludeerd dat de leeftijd invloed had op het optreden van complicaties bij HZ occipito-collaris.

HOOFDSTUK V

Herpes zoster en varicella

V.1 WATERPOKKEN IN DE ANAMNESE

Op klinische en epidemiologische gronden wordt aangenomen, dat de na het doormaken van waterpokken resterende immuniteit er de oorzaak van is, dat de reactie van het menselijk lichaam - bij reactivering van het varicella-zostervirus dat als 'provirus' in de neuronen van de sensibele neuronen is achtergebleven, of bij herinfectie - tot één of enkele segmenten beperkt blijft. Ook het feit dat bij gordelroos de antilichamentiter sneller en vaak tot hogere waarden stijgt dan bij waterpokken, is in overeenstemming met de hypothese dat HZ de klinische uiting is van een tweede, meer gelokaliseerde, weefselinvasie bij een partieel immuun individu (TAYLOR-ROBINSON en DOWNIE 1959; TAYLOR-ROBINSON en RONDLE 1959; KAPSENBERG 1967). Men zou dus verwachten dat iedere HZ-patiënt varicella heeft gehad (TOURNIER 1965: 'En fait, pas de zona sans varicelle préalable').

De vraag naar het doorgemaakt hebben van waterpokken wordt echter lang niet altijd positief beantwoord; bij ons onderzoek slechts door 23% (285) der patiënten. 40% (470) meende deze ziekte niet gehad te hebben en bij 467 patiënten werd de vraag met een vraagteken afgedaan. De bevindingen van SEILER (1949) en van het 'Research Committee of The North-East Faculty of The College of General Practitioners' (1962b) komen hiermee overeen: slechts 28% van 184 resp. 24% van 241 HZ-patiënten herinnerde zich waterpokken te hebben gehad. SEILER ondervroeg ook de huisgenoten van de zosterpatiënt op het voorkomen van varicella in de jeugd; 32% van de 442 antwoordden bevestigend. Bij het onderzoek van de Engelse huisartsen fungeerde de volgende patiënt als controle; 25% van hen had varicella doorgemaakt. Wat het voorkomen van waterpokken in de anamnese betreft, was er dus geen verschil tussen de HZ-patiënten en de controlegroepen.

Op de onbetrouwbaarheid van de anamnese in dit opzicht, wordt door diverse onderzoekers gewezen. In de verwachting dat op recente geheugeninhouden meer gerekend kan worden, werd nagegaan hoe op deze vraag werd gereageerd bij de zosterpatiënten tot 20 jaar. In tabel 44 worden enige gegevens uit de literatuur en van ons onderzoek samengevat, die een indruk geven van het voorkomen van waterpokken in de anamnese van jeugdige HZ-patiënten en van jongeren-niet-HZ-patiënten. In de verschillende publikaties loopt het relatieve aantal patiënten resp. personen, dat zich herinnert waterpokken te hebben doorgemaakt, ver uiteen. Ook bij de gordelroospatiënten van deze leeftijdscategorie blijkt het antwoord vaak ontkennend te zijn en het percentage positief reagerenden is bij hen niet groter dan bij jeugdigen zonder HZ.

Waterpokken kan subklinisch of slechts met enkele blaasjes verlopen en zal dus meermalen niet als zodanig worden herkend. Het is mogelijk dat juist in deze gevallen, door een laag immuniteitsniveau, de kans op reactivering van een latent aanwezig gebleven virus groot is.

Tabel 44. Waterpokken in de anamnese, HZ-patiënten tot 20 jaar en jeugdigen zonder HZ

Auteur	Aantal personen	Leeftijdsklasse (leeftijd in jrn)	Waterpokken in anamnese abs. %	interval
<i>HZ-patiënten tot 20 jaar</i>				
School Epidemics Committee (1936)	79	12 t/m 18 ¹⁾	57 72	
Poulsen (1955)	1	1	0	
Winkelmann en Perry (1959)	1	7/12	0	
	6	2 t/m 5	6	
Lumpkin (1961)	1	3/12	1	2 maanden
Research Committee (1962b)	6	0 t/m 9	0	
	40	10 t/m 29	18 45	
Kile (1963)	1	6/12	1	4 maanden
Hope-Simpson (1964)	6	0 t/m 9	6	
Frischknecht (1965)	1	7/12	1	5 maanden
	10	3 t/m 10	5	1-7 jaar
Boughton (1966)	12	1 t/m 14	3	
Brunell (1968)	1	3/12	0	
	14	3 t/m 14	8	1-9 jaar
Ons onderzoek	20	1 t/m 4	5 20	2 jaar bij 3, bij 2:?
	66	5 t/m 9	31 47	
	195	10 t/m 19	72 37	
<i>Jeugdigen zonder HZ</i>				
School Epidemics Committee (1936)				
	jongens 7481	13 t/m 18 ¹⁾	4983 67	
	meisjes 2903	12 t/m 17 ¹⁾	1658 57	
Horton (1948)	651	'jonge volwassenen'	303 46	
Miller (1960)	847	0 t/m 4	240 28	
	847	0 t/m 7	503 59	
Research Committee (1962b)	38	0 t/m 9	11 29	
	73	10 t/m 29	31 42	

¹⁾ 6-8% jonger/ouder

Door enkele auteurs wordt het interval tussen de waterpokkeninfectie en het optreden van gordelroos aangegeven; meestal bedraagt dit jaren. Tabel 44 leert echter, dat kinderen reeds enkele maanden na de primaire infectie HZ kunnen krijgen. TAYLOR-ROBINSON (1960) wijst op het sporadisch voorkomen van gordelroos in de reconvalescentie van waterpokken: bij een jongen van 8 jaar ontstond op de 5e dag van het varicella-exantheem HZ c₃ met hyperaesthesie. Hij citeert ALLEN (1944) die 3 weken na het verschijnen van waterpokken bij een 5-jarige jongen, een zostereruptione rechts op de romp vaststelde en CHEATHAM (1956) die bij sectie van een 4-jarige jongen met een gemetastaseerd neuroblastoom, 17 dagen na het ontstaan van waterpokken, een gordelroosuitslag zag op het dermatoom D₁₀ rechts. Hieruit leidt TAYLOR-ROBINSON af, dat het virus reeds tijdens het bestaan van de varicella-efflorescenties de spinale gangliën infecteert en van hieruit, zij het zelden, meteen een segmentale eruptie kan verwekken. Meestal echter blijft het virus jarenlang in een niet-infectieuze vorm aanwezig.

V.2 AANWEZIGHEID VAN JEUGDIGE HUISGENOTEN

In paragraaf III.2 werd vermeld dat volgens HOPE-SIMPSON (1965) contact met varicella-patiënten een stimulerende invloed zou kunnen uitoefenen op de antilichamenproductie, waardoor bij iemand die jaren geleden waterpokken heeft gehad,

de immuniteit op een voldoende hoog peil blijft om het ontstaan van HZ te voorkómen: 'The peculiar age distribution of zoster may in part reflect the frequency with which the different age groups encounter cases of varicella and, because of the ensuing boost to their antibody production, have their attacks of zoster postponed'.

Waterpokken is voornamelijk een ziekte van de kinderleeftijd; van de 1819 gevallen die in de periode 1965 t/m 1967 door 25 huisartsen aan de GG & GD te Rotterdam werden gemeld ('peilstationonderzoek'), behoorde 94% tot de leeftijdsgroep 0-9 jaar. Als geen kinderen van deze leeftijd in huis aanwezig zijn, is dus de kans op een recent contact met het varicella-zostervirus relatief klein.

Op ons enquêteformulier werd geïnformeerd naar de leeftijd der huisgenoten; van 1167 patiënten zijn deze gegevens bekend. Bij slechts 321 HZ-patiënten (28%) waren kinderen beneden de leeftijd van 10 jaar aanwezig, 785 patiënten hadden alleen oudere huisgenoten en 61 woonden alleen. Van de gordelroospatiënten van de leeftijdscategorieën 0-9, 10-19, 20-39, 40-59 en 60+ hadden resp. 82%, 38%, 50%, 18% en 6% huisgenoten onder de 10 jaar. Slechts een betrekkelijk klein aantal middelbare en oudere zosterpatiënten had dus huiselijk contact met kinderen in de voor waterpokken gevoelige leeftijd.

De resultaten van ons onderzoek vormen een steun voor de veronderstelling, dat één van de redenen waarom ouderen vaker dan jongeren HZ krijgen, is gelegen in het feit, dat bij ouderen de kansen op contact met waterpokkenpatiënten duidelijk zijn afgenomen, waardoor de met de leeftijd dalende antilichamenproductie niet meer exogeen wordt gestimuleerd.

V.3 HERPES ZOSTER NA CONTACT MET EEN GORDELROOS- OF WATERPOKKENPATIENT

In de literatuur worden diverse, vaak casuïstische, mededelingen aangetroffen over het voorkomen van gordelroos na contact met iemand die HZ of varicella had. Sommige auteurs verbinden aan deze observatie de conclusie, dat HZ in het algemeen via een exogene (her)infectie met het varicella-zostervirus ontstaat. Als echter de meeste gevallen op deze wijze werden veroorzaakt, zou (a) HZ een epidemische ziekte zijn met een opeenhoping van gevallen tijdens en na een varicella-epidemie en zou (b) in de anamnese een dergelijk contact vaak worden vermeld, terwijl (c) huisgenoten van een waterpokken- of zosterpatiënt nogal eens zouden worden besmet.

HZ is echter een sporadisch-endemische ziekte, gekenmerkt door geïsoleerde gevallen die over het jaar verspreid voorkomen. Vrijwel nooit wordt een opeenhoping van gevallen in tijd en plaats geconstateerd (SEILER 1949). Een verband met een waterpokkenepidemie wordt in oudere publikaties wel eens gesuggereerd, maar is nooit duidelijk gesignaleerd (GG & GD Rotterdam 1965, 1966, 1967). HOPE-SIMPSON (1965) zag gedurende 16 jaren observatie in zijn praktijkgebied, het kleinste aantal HZ-patiënten tijdens 3 van de 4 jaren dat varicella juist het meest frequent voorkwam. Er is geen invloed van het seizoen; de maximum- en minimummaanden variëren grillig in de verschillende publikaties (LANG 1938; DAHL 1946a; SIMONS 1951), resp. in de onderzoekjaren van longitudinale praktijkobservaties (MCGREGOR 1957; HOPE-SIMPSON).

Anamnese (retrospectief)

Als bij een groot aantal gordelroospatiënten systematisch wordt geïnformeerd naar de mogelijkheid van een besmetting met het varicella-zostervirus in de aan de eruptie voorafgegane weken, wordt slechts sporadisch een eventuele bron vermeld. In die gevallen, waarbij gegevens over het tijdsverloop en de aard van het contact bekend zijn, blijkt de associatie veelal twijfelachtig: het contact had lang tevoren plaats of was slechts van incidentele aard. Het lijkt juist, alleen dan een relatie te veronderstellen als er sprake is van een duidelijk contact (huisgenoot) en het interval minder dan 4 weken bedraagt.

Bij geen van de 184 HZ-patiënten die door SEILER werden ondervraagd, was in de aan de eruptie voorafgaande maand waterpokken of gordelroos in het gezin voorgekomen. 6 maal werd contact met een varicellapatiënt elders, 2 tot 28 dagen voor het begin van de eruptie, en 11 maal met een zostergeval-niet-huisgenoot, 5 weken tot 3 maanden tevoren, vermeld. In het materiaal van BURCKHARDT en v. SZECHY (1954) - 233 poliklinische HZ-patiënten - komt één patiënt voor, bij wie de zostereruptie was ontstaan 14 dagen nadat zijn zoon waterpokken doormaakte. MCGREGOR (1957) zag gedurende 7 jaren observatie in een huisartspraktijk nooit twee gevallen van HZ in één gezin. Bij één van de 81 door hem beschreven HZ-patiënten ontstond gordelroos in aansluiting op waterpokken in het gezin: van drie dochters kregen er twee, 1 week na elkaar, varicella; bij de derde trad 1 week later HZ op. Van de 241 zosterpatiënten uit de publicatie van het 'Research Committee' (1962b) hadden er twee 6 weken tevoren contact met waterpokken gehad. De vraag van BOUGHTON (1966) aan 50 klinische HZ-patiënten of contact met varicella had plaats gevonden, werd 2 maal bevestigend beantwoord; nadere gegevens ontbreken.

HOPE-SIMPSON heeft deze relatie bij zijn 192 patiënten niet kunnen vaststellen. Hoewel hij de mogelijkheid van het ontstaan van HZ via besmetting door een zoster- of varicellapatiënt niet uitsluit, zegt hij: '... for practical purpose zoster-varicella transmission is a one-way traffic.' Een HZ-patiënt kan dus bij gevoelige contacten waterpokken veroorzaken; het omgekeerde is zeldzaam. Dit feit wordt door diverse onderzoekers onderstreept (BRAIN 1931; WESSELHOEFT 1957) en past in de hypothese dat HZ in het algemeen door reactivering en niet door herinfectie ontstaat.

Bij vraag 6 van ons enquêteformulier werd geïnformeerd naar contact met waterpokken of gordelroos in de aan de eruptie voorafgaande weken. Zoals verwacht, werd bij een groot aantal (308) patiënten achter deze vraag een vraagteken geplaatst. 856 patiënten reageerden ontkennend en 58 maal werd deze vraag positief beantwoord:

- a. Contact in de 4 weken voor het eruptiebegin met waterpokken bij huisgenoot: 5 maal, met gordelroos bij huisgenoot: 3 maal.
- b. Contact langer dan 4 weken tevoren met waterpokken bij huisgenoot: 1 maal, met gordelroos bij huisgenoot: 0 maal.
- c. Contact in de 4 weken voor het eruptiebegin met waterpokken bij niet-huisgenoot: 34 maal, met gordelroos bij niet-huisgenoot: 15 maal.

Slechts bij 8 patiënten (a; bij 1% van het totale aantal) zou dus, anamnestic benaderd, een exogene besmetting met het varicella-zostervirus de oorzaak van de HZ-infectie kunnen zijn; bij de gevallen onder b en c lijkt de samenhang minder waarschijnlijk.

Gezinsbesmetting (prospectief)

In de literatuur zijn geen gegevens te vinden over de frequentie van HZ bij huisgenoten van varicellapatiënten. Alleen HOPE-SIMPSON (1964) vermeldt dat hij bij 1287 huisgenoten van kinderen met waterpokken nooit een geval van HZ zag.

Door enkele onderzoekers werd nagegaan in welke mate HZ ontstond bij huisgenoten van zosterpatiënten. SEILER kon na enige maanden (!) observatie slechts bij 2 van de 442 gezinsleden van 182 HZ-patiënten een gordelroosinfectie constateren. BURCKHARDT en v. SZECHY kwamen slechts één geval ter ore: bij de echtgenoot van één van de 233 HZ-patiënten die hun dermatologische polikliniek bezochten, ontstond 14 dagen later een HZ ophthalmicus. Reeds werd vermeld dat MCGREGOR nooit twee gevallen van HZ kort na elkaar in hetzelfde gezin aantroef. Bij één van de 779 huisgenoten van 241 HZ-patiënten, beschreven door het 'Research Committee', trad 10 dagen na contact een gordelroosruptie op. HOPE-SIMPSON zag bij geen der 318 huisgenoten van 192 HZ-patiënten deze aandoening ontstaan.

Bij vraag 20 van ons enquêteformulier werd de huisarts-medewerker verzocht, gevallen van zoster bij gezinsleden, opgetreden binnen enkele weken na het begin van de eruptie bij de geregistreerde patiënt, te signaleren. Bij 209 patiënten kon deze vraag niet worden beantwoord, meestal omdat de HZ-patiënt niet meer voor controle was verschenen. Slechts 3 maal (bij 0,3% van het totale aantal) trad tijdens de eruptiefase een zelfde infectie bij een huisgenoot op (2 van deze gevallen werden reeds onder het hoofd 'anamnese', onder a, vermeld):

- De 58-jarige vader van een 30-jarige man met HZ D_9 rechts, kreeg 14 dagen na het begin van de eruptie bij zijn zoon eveneens HZ (D_{11} re).
- De 50-jarige pseudo-echtgenoot van een 38-jarige vrouw met HZ D_{12} links, kreeg 11 dagen na de laatste eveneens HZ (lokalisatie onbekend).
- Een 88-jarige vrouw, in hetzelfde rusthuis verblijvend als een 70-jarige vrouw met HZ C_6 links, kreeg 14 dagen later eveneens HZ (D_5 links).
- Hoewel niet werd geïnformeerd naar het voorkomen van gordelroos bij contacten-niet-huisgenoten, werd op een formulier nog opgegeven, dat de 74-jarige, aan de overkant van de straat wonende, zuster van een 59-jarige man met HZ D_8 links, 14 (?) dagen later eveneens HZ had.

Het beloop van de gordelroosinfectie, bij de patiënten die mogelijk als besmettingsbron hadden gefungeerd, was normaal. De efflorescenties waren niet necrotisch of hemorrhagisch en er waren geen blaasjes buiten het dermatoom. Voor zover bekend, waren de contactgevallen gezond; ze werden niet met corticosteroiden behandeld.

Zowel uit de literatuur als uit ons onderzoek - anamnestic en prospectief - blijkt dus, dat het ontstaan van HZ bij een gezinslid van een waterpokken- of gordelroospatiënt zeer zeldzaam is. Ook de redactie van de Lancet (Annotations 1960) wijst erop, dat in het algemeen noch waterpokken noch gordelroos aanleiding geven tot het ontstaan van HZ bij contacten. Zij waarschuwt voor het gevaar, dat door de beschrijving van zeldzame besmettingsgevallen in medische tijdschriften, de 'common pattern of behavior' wordt vertroebeld.

DOWNIE (1959) is van mening dat het optreden van HZ bij contacten van patiënten

met een varicella-zosterinfectie niet frequenter is dan door coïncidentie kan worden verklaard. Echter, de mededelingen over het ongeveer gelijktijdig voorkomen van HZ bij één en varicella bij een andere huisgenoot, 2 tot 3 weken na een varicella-zosterinfectie in het gezin (NETTER 1922a; REICH en BAUMAL 1961; WILSON 1962; WILLIAMS, gecit. door HOPE-SIMPSON 1965) zijn te suggestief om een causale relatie uit te sluiten. Het is niet bekend of in dergelijke gevallen uitsluitend de exogene besmetting oorzaak van de eruptie is, of dat door deze (her)infectie het evenwicht tussen gastheer en reeds aanwezig latent virus wordt verbroken, waardoor de kans op reactivering toeneemt.

Belangwekkend in dit opzicht zijn de observaties van WAROT en FOISSAC-GEGOUX (1962) en RADO e.a. (1965). Op een zaal met neurologische patiënten kreeg een patiënt HZ cervicalis, na röntgenbestraling wegens cervicale arthrose. 6 en 18 dagen na het eerste geval kregen twee andere patiënten, die met tuberculostatica en corticosteroiden intralumbaal werden behandeld, eveneens HZ (WAROT en FOISSAC-GEGOUX). RADO e.a. zagen een epidemische verbreiding van het varicella-zostervirus onder volwassenen: op een afdeling van 56 patiënten kregen, na een gordelroosruptie bij een patiënt met een myocardinfarct, 3 patiënten HZ en bij 2 ontstond een varicelliform beeld. Deze 5 patiënten waren opgenomen wegens resp. lupes erythematodes, nephropathie met hepatitis en kaliumdepletie, bronchopneumonie en psoriasis, ziekte van Waldenström en syndroom van Sjögren, en lupes erythematodes; voor deze ziekten werden 4 van hen met corticosteroiden behandeld. Ieder volgend HZ-geval betrof steeds de dichtstbijgelegen patiënt; het interval was telkens ongeveer 18 dagen. Zowel de chronische ziekten waaraan de contactgevallen leden als de behandeling met corticosteroiden zouden verantwoordelijk kunnen zijn voor de epidemische verbreiding van een ziekte, welke in de regel slechts sporadisch voorkomt. Van de 56 patiënten van RADO e.a. kregen er 10 corticosteroiden: 4 reeds langer dan 6 weken en meer dan 40 mg prednison per dag, 6 gedurende een kortere periode en in een lagere dosering. Elk van de eerste 4 patiënten maakte een infectie met het varicella-zostervirus door; geen van de tweede groep werd besmet.

Men neemt wel aan dat corticosteroiden bij langdurig gebruik of bij hoge dosering - via een vermindering van de aanmaak of via een versnelde afbraak van antilichamen - de immunologische verhoudingen in het lichaam verstoren. Bij de patiënten van RADO e.a. bleek echter dat de antilichamenreactie na het optreden van HZ normaal was. RIFKIND (1966) vond dat corticosteroiden bij gemiddelde dosering de antilichamenproductie, met name de anamnestiche reactie, niet belemmeren of vertragen en de 'disappearance rate' van toegediende antilichamen niet vergroten. Volgens RADO e.a. zou de toegenomen gevoeligheid van corticosteroidpatiënten voor virusinfecties kunnen berusten op een vermindering van de cellulaire weerstand, mogelijk ten gevolge van inhibitie van de interferonproductie. KAIN e.a. (1962) merken - naar aanleiding van het ontstaan van HZ bij een patiënt met lupes erythematodes (die reeds lang met corticosteroiden werd behandeld), 14 dagen nadat een Hodgkinpatiënt met HZ generalisatus gedurende een kwartier in een naburig bed had gelegen - op, dat door exogene en endogene factoren (waartoe zij behalve corticosteroidtherapie ook traumata, bestraling, reticulosen en maligne ziekten rekenen) de lokale weefselgevoeligheid zo kan worden vergroot, dat het ontstaan van HZ na herinfectie of reactivering wordt bevorderd.

V.4 WATERPOKKEN NA CONTACT MET EEN GORDELROOSPATIENT

Literatuur

Het is al lang bekend dat een HZ-patiënt bij gevoelige contacten waterpokken kan doen ontstaan. In 1892 heeft VON BOKAY (1909) deze associatie voor het eerst, bij 5 patiënten, beschreven en toen reeds het idee geopperd dat waterpokken en gordelroos verschillende manifestaties zouden kunnen zijn van één aetiologisch agens. Sindsdien is in talrijke publikaties op deze vorm van besmetting gewezen.

Voordat serologische en virologische bewijzen konden worden geleverd voor de identiteit van het HZ- en varicellavirus, hebben diverse onderzoekers zich beijverd om met klinische, pathologisch-anatomische en epidemiologische waarnemingen aan te tonen dat dezelfde verwekker in het spel was en dat de 'waterpokken' die na contact met een gordelroospatiënt ontstond, zich klinisch en immunologisch als gewone waterpokken gedroeg (HOPE-SIMPSON 1954; Annotations Lancet 1960). Vaak is een HZ-patiënt de bron gebleken van een varicella-epidemie (School Epidemics Committee 1938; MOSCOVITZ 1955; MILLER e.a. 1960). COWIE (1925, geciteerd door SEILER 1949) stelde aan 813 varicellapatiënten de vraag of ze contact met HZ hadden gehad; deze vraag werd 9 maal bevestigend beantwoord.

In de literatuur wordt erop gewezen dat de kans op het ontstaan van varicella bij contacten van een HZ-patiënt veel (een derde) kleiner is dan na contact met een varicellapatiënt (Annotations Lancet 1960; CHURCH 1964). Als oorzaken worden hiervoor genoemd:

1. Bij waterpokken zijn vooral de erosieve slijmvliesefflorescenties en waarschijnlijk niet de gedroogde crustae verantwoordelijk voor de (airborn) besmetting van de omgeving (porte d'entrée: nasopharynx). Bij HZ treft men in het algemeen geen eruptie van het mond-, keel- of neusslijmvlies aan, terwijl de huidlesies gelegen zijn in de diepere lagen van de opperhuid en goed zijn bedekt (Leading Article Lancet 1954; WESSELHOEFT 1957; WENNER en TE YOUNG LOU 1963; NASEMANN 1965a; BOUGHTON 1966; HELLE 1966).
2. HZ is meestal op de romp gelokaliseerd en tot één of enkele segmenten beperkt; de verspreidingsmogelijkheden via de efflorescenties zijn bij deze patiënten gering. Gordelroos van de onbedekte delen en gevallen van HZ generalisatus zouden vaker aanleiding geven tot waterpokken bij contacten (WILSON 1962; BUCKLER en JONES 1965; BOUGHTON). MOSCOVITZ constateerde 3 tot 6 weken na opname van een patiënt met chronische lymfatische leukemie, die HZ ophthalmicus had, bij 3 contacten waterpokken en bij één contact gordelroos.
3. De immuniteitsverhoudingen in het lichaam van de, door een vroegere varicella-infectie voorbereide, HZ-patiënt zouden de verspreiding van het virus kunnen belemmeren (HERZBERG, bij RIECKE 1962). De antilichamenproductie komt bij HZ, gerekend vanaf het eruptiebegin, eerder op gang en stijgt vaak tot hogere waarden dan bij varicella.
4. Veel HZ-patiënten leven alleen of uitsluitend met volwassen huisgenoten en zijn dus niet omgeven door kinderen in de voor waterpokken gevoelige leeftijd (SEILER 1949).

Of en met welke frequentie gevallen van waterpokken optreden in de omgeving van een varicella- of hz-patiënt is uiteraard afhankelijk van de aanwezigheid van voor waterpokken gevoelige contacten. Voor de bepaling van deze gevoeligheid is de anamnese een onbetrouwbare steun, zowel door het voorkomen van niet als zodanig herkende aanvallen als door het feit dat een algemeen verspreide onschuldige kinderziekte weinig indruk maakt en nauwelijks herinnering achterlaat bij de patiënt en zijn verzorgers. De leeftijd is een grove aanwijzing; men mag aannemen dat de meeste personen van 10 jaar en ouder waterpokken hebben gehad.

De literatuurgegevens over de besmettelijkheid van waterpokken zijn schaars en niet eensluidend. HOPE-SIMPSON (1965) stelde vast dat bij 60% van de voor waterpokken gevoelige huisgenoten van een varicellapatiënt besmetting optrad. Andere auteurs komen tot lagere percentages: STOCKS (1930, geciteerd door SEILER) zag bij 18% van 151 kinderen van 5 tot 7 jaar binnen 3 maanden (!) na contact met waterpokken dezelfde ziekte ontstaan. Bij een onderzoek in Engeland naar het voorkomen van epidemische ziekten op kostscholen (School Epidemics Committee) bleek, dat varicella voor gemiddeld 18% van 1499 contacten, die (voor zover was na te gaan) deze ziekte niet hadden doorgemaakt, besmettelijk was; bij de verschillende epidemieën varieerde de 'attack-rate' van 7% tot 54%. De onderzoekpopulatie bestond echter voornamelijk uit jongens en meisjes van 12 t/m 18 jaar, zodat ondanks de negatieve anamnese moet worden aangenomen, dat het merendeel van deze pubers reeds waterpokken had gehad. Van de gevoelige contacten zal dus zeker een groter percentage dan 18 besmet zijn.

Ook over de besmettelijkheid van hz, in de zin van het doen ontstaan van waterpokken bij contacten, zijn weinig concrete gegevens te vinden. CARTER (1951) kon heteroanamnestisch nagaan, dat in 8 van de 44 gezinnen, waarvan een gezinslid met hz in het ziekenhuis was opgenomen, 1 tot 2 weken na deze opname een geval van waterpokken was signaleerd. HOPE-SIMPSON (1954) zag in Cirencester gedurende 6 jaar 85 hz-patiënten; bij 6 patiënten werd de hz-infectie gevolgd door een varicella-exantheem bij een gezinslid. GARRETT (1958) beschrijft een geval van hz ophthalmicus bij een kind van 3½ jaar dat verpleegd werd op een zaal met 29 andere kinderen. 4 van hen kregen binnen 3 weken na contact varicella; 6 kinderen hadden reeds waterpokken gehad en waren dus immuun. In de gezinnen van 607 kinderen uit Newcastle upon Tyne, die van de geboorte tot de 7e verjaardag werden gevolgd, werd 30 maal hz bij een oudere huisgenoot gemeld; bij 11 kinderen ontstond 11 tot 24 dagen hierna een waterpokken-eruptie. Huisartsen die deelnamen aan een hz-onderzoek in Engeland (Research Committee 1962b) constateerden bij 779 huisgenoten (628 volwassenen en 151 kinderen) van 241 hz-patiënten, binnen 1 tot 6 (!) maanden na de eruptie, 8 maal waterpokken. Hierbij werd aangetekend, dat de huisarts bij 7 van de 8 gevallen reeds patiënten met waterpokken in de buurt onder behandeling had.

De enige publikatie waarin wat nauwkeuriger gegevens over aantal en leeftijd van de huisgenoten werd aangetroffen, is die van SEILER: in de gezinnen van 9 van 184 hz-patiënten zag hij, 10 tot 26 dagen na het begin van de zosterinfectie, 11 gevallen van waterpokken op een totaal van 442 gezinsleden. 9 van de 45 huisgenoten (20%) van 1 t/m 5 jaar en 2 van de 32 (6%) van 6 t/m 10 jaar bleken besmet. Geen van de 6 baby's tot 1 jaar en geen van de 359 gezinsleden van 11 jaar of ouder kreeg varicella.

Eigen onderzoek

Alleen als een varicella-exantheem binnen enkele weken na een duidelijk contact met een HZ-patiënt ontstaat, lijkt het juist een oorzakelijk verband aan te nemen. Daarom werd bij vraag 20 van ons enquêteformulier uitsluitend geïnformeerd naar het optreden van waterpokken bij huisgenoten, binnen enkele weken na de eerste eruptiedag. Uit de antwoorden op deze vraag bleek dat 34 gezinsleden van 28 gordelroospatiënten, binnen 3 à 4 weken na het zosterbegin, waterpokken hadden gekregen. Op 209 formulieren bleef deze vraag onbeantwoord, meestal omdat de patiënt niet meer voor controle was verschenen. Hoewel vallend buiten de omschreven vraagstelling, werd nog één geval van waterpokken bij een gezinslid vermeld, dat na meer dan 1 maand was ontstaan en 7 gevallen bij niet-huisgenoten binnen 4 weken na contact.

3% der HZ-patiënten van ons onderzoek heeft dus waarschijnlijk gefungeerd als besmettingsbron voor zijn onmiddellijke omgeving; bij minder dan 1% der in totaal 3629 huisgenoten werd waterpokken gerapporteerd. Uit deze lage percentages mag niet worden geconcludeerd dat gordelroos nauwelijks besmettelijk is. Als namelijk het aantal besmettingen wordt nagegaan van de kinderen in de gezinnen van de HZ-patiënten (tabel 45), dan blijkt dat waterpokken werd geconstateerd bij 10% van de kinderen van 0 t/m 4 en bij bijna 3% van de kinderen van 5 t/m 9 jaar. Tevens kan uit tabel 45 worden afgelezen dat bij ruim 13% van de 163 HZ-patiënten met huisgenoten van de leeftijdscategorie 0-4, varicella in het gezin werd gezien.

Tabel 45. Optreden van waterpokken bij huisgenoten van HZ-patiënten (met en zonder jeugdige gezinsleden)

HZ-patiënten	Aantal patiënten	Als besmettingsbron gefungeerd		Huisgenoten 0 t/m 4 jaar		Huisgenoten 5 t/m 9 jaar		Huisgenoten > 10 jaar
		abs.	%	aantal/beesmet	aantal/beesmet	aantal/beesmet	besmet	
Met gezinsleden van 0 t/m 4 jaar	83	11	13,2	116	11 ¹⁾	—	—	—
Met gezinsleden van 0 t/m 4 en van 5 t/m 9 jr.	80	11	13,8	110	11	128	4	—
Met gezinsleden van 5 t/m 9 jaar	104	4	3,8	—	—	144	3	2
Zonder gezinsleden van 0 t/m 9 jaar	672	2	0,3	—	—	—	—	3
Verblijvend in bejaardentehuis e.d.	32	0						
Leeftijd huisgenoten onbekend	42	0						
Totaal	1013	28	2,8	226	22	272	7	5

¹⁾ + 4 secundaire gevallen

Dat het voorkomen van waterpokken bij contacten van HZ-patiënten als een betrekkelijke zeldzaamheid wordt beschouwd, berust dus op het feit, dat bij de meeste zieken met een zosteruitslag geen, voor waterpokken gevoelige, kinderen (meer) in huis zijn. De besmettelijkheid voor jeugdige gezinscontacten tot 5 (10) jaar blijkt vrij aanzienlijk te zijn, een gegeven dat van belang is voor die kinderen voor wie het doormaken van varicella op een bepaald moment gevaarlijk wordt geacht. Daar (a) corticosteroiden bij chronisch gebruik, bij kinderen en volwassenen, de gevoeligheid voor het varicella-zostervirus vergroten, (b) waterpokken in deze gevallen ernstig, zelfs fataal, kan verlopen en (c) het aantal patiënten dat met deze medicamenten wordt behandeld aanzienlijk is, pleiten BRODKIN (1963) en WEINGARTEN (1965) voor isolatie van iedere zosterpatiënt, zeker als deze in een ziekenhuis is opgenomen.

Nagegaan werd of het voorkomen van blaasjes buiten het dermatoom betekenis had voor de mate van besmettelijkheid. Bij 2 van 40 patiënten met aberrante blaasjes en bij geen van de 7 patiënten met HZ generalisatus werden varicella-infecties bij gezinsleden waargenomen; 26 van 947 HZ-patiënten zonder blaasjes buiten de segmentgrenzen hadden waarschijnlijk als besmettingsbron gefungeerd. Uit deze getallen blijkt geen duidelijke toename van de besmettelijkheid als het virus de dermatoomgrenzen overschrijdt ($P > 0,25$).

Tabel 46. Verband tussen lokalisatie van de eruptie en optreden van waterpokken bij huisgenoten

Lokalisatiecategorie	Aantal patiënten	Als besmettingsbron gefungeerd abs. %
Voorhoofd	81	3 4
Gelaat	20	0 0
Hals	61	3 5
Arm	133	0 0
Borst	375	5 1
Buik	219	13 6
Been	124	4 3
Totaal	1013	28 3

In tabel 46 wordt per lokalisatiecategorie nagegaan hoeveel HZ-patiënten bij huisgenoten waterpokken hebben veroorzaakt. Onze gegevens vormen geen steun voor de veronderstelling van WILSON dat gordelroos op de onbedekte huid besmettelijker zou zijn dan een lokalisatie elders. Bij vergelijking van de gecombineerde lokalisatiecategorien *hoofd*, *romp* en *extremiteten*, blijkt geen verband te bestaan tussen deze lokalisaties en het optreden van varicella bij gezinsleden, ook niet als de categorie *hoofd* (onbedekt) alleen wordt vergeleken met de categorie *romp* (bedekt) ($P > 0,25$).

Een eruptie van de lenden- en buikstreek (D_9 - D_{12}) ging relatief vaak met waterpokken bij gezinsleden gepaard. Het lijkt mogelijk dat HZ gelokaliseerd in de lagere dorsale segmenten, via virusuitscheiding langs de tractus digestivus de contacten heeft besmet. Als bij deze HZ-patiënten verschijnselen werden aangetroffen die op een slijmvlieseruptie van het distale deel van het darmstelsel zouden kunnen wijzen (zoals diarree), zou deze veronderstelling aan waarde winnen. Bij geen van de 13 patiënten met *buik*-lokalisatie, die waarschijnlijk als besmettingsbron hadden gefungeerd, waren echter symptomen van het distale deel van de tractus digestivus aanwezig. Bij 3 van hen werden andere viscerale klachten vermeld: adempijn bij bronchitis, hoest en braken.

HOOFDSTUK VI

Herpes zoster en andere aandoeningen

VI.1 PREEXISTENTE CHRONISCHE AANDOENINGEN

Literatuur

In de literatuur wordt veelvuldig de stelling aangetroffen dat (1) acute ziekten, traumata en intoxicaties, (2) aandoeningen van de wervelkolom en bestralingen en (3) chronische interne ziekten het ontstaan van HZ bevorderen en/of de lokalisatie ervan bepalen.

Een aantal clinici vonden bij hun patiënten met gordelroos bijzonder vaak een - soms symptoomarme, soms nog niet herkende - algemene of gelokaliseerde aandoening. Dikwijls was een ziekte aanwezig van een orgaan dat homolateraal was gelegen en door hetzelfde zenuwsegment werd geïnnerveerd als het dermatoom waarin de eruptie was uitgebroken. Deze gevallen werden gerubriceerd als symptomatische, reflectoire of secundaire zoster en geplaatst tegenover de idiopathische, essentiële, primaire vorm, totdat het varicella-zostervirus als oorzakelijk agens van beide typen was aangetoond (BLANK en RAKE 1955) en het accent van de aetiologie naar de pathogenese werd verplaatst. Als de algemene weerstand bij een ernstig lijden of de specifieke weerstand bij bepaalde ziekten en door therapeutische maatregelen daalt, zou de kans op opvlamming van een latent aanwezig zostervirus groter worden, vooral bij ouderen bij wie de immuniteit - in de jeugd door een varicella-infectie verworven en mogelijk door contact met waterpokkenpatiënten tot de middelbare leeftijd op peil gehouden - geleidelijk is verminderd.

Viscerale ziekteprocessen zouden door chronische prikkeling van viscerosensibele en vegetatieve banen met de daardoor veroorzaakte stoornissen in de vasomotoriek, in hun metameer - of via parasymphatische vezels van de n. phrenicus in het 3e en 4e cervicale segment en van de n. vagus in het gebied dat door de n. trigeminus en de 2e cervicale zenuw wordt geïnnerveerd - een 'Entzündungsbereitschaft' en in het spinale ganglion een 'locus minoris resistentiae' doen ontstaan, waardoor activering van een latent virus en manifest worden van een HZ-infectie worden bevorderd (HANSEN en SCHLIACK 1962; HAUSER 1965, 1966b; LITTLE 1966). Naar de mening van SEELENAG (1955) is het echter onwaarschijnlijk, 'jedenfalls völlig unbewiesen', dat een functionele prikkeling van nerveus weefsel door afferente impulsen vanuit de periferie (operatie, trauma, röntgenbestraling, viscerale ziekte) verantwoordelijk zou zijn voor het ontstaan of de lokalisatie van HZ. Als 'segmentlokalisierter Faktor, d.h. eine länger dauernde, meist wohl auf zelliger Infiltration oder interzellulärer Reaktion beruhende Irritation eines Körpersegmentes, betreffend den Sympathikus, das Spinalganglion oder bzw. und das Wurzelgebiet' zouden wel aandoeningen van de wervelkolom (degeneratieve of traumatische afwijkingen), maligne ziekten met metastaseneigingen (mammacarcinoom) en reticulosen in een gegeneraliseerd stadium (ziekte van Hodgkin, leukemie) van betekenis kunnen zijn. In deze gevallen zou op meer

directe wijze, door druk op of infiltratie van uittredende zenuwwortels of voedende bloedvaten, een reactivering kunnen worden begunstigd.

De betekenis van een behandeling met immunosuppressieve middelen voor het ontstaan van (virus)infecties wordt door enkele schrijvers dubieus geacht. CASAZZA e.a. (1966) gingen het optreden van infecties bij patiënten met reticulosen na, in relatie tot de ziekteduur, de activiteit van het proces en de toegepaste therapie. Zij constateerden een opeenhoping van infecties in het vierde (periode tussen diagnose-datum en 10 dagen voor overlijden werd in vieren gedeeld) en terminale (laatste 10 dagen) stadium; wat de activiteit van de ziekte en de behandeling betreft, zagen zij geen verschillen tussen de groepen die wel en geen infecties doormaakten. RIFKIND (1966) vond dat de titer van de complementbindende antilichamen na een HZ-infectie bij 6 patiënten bij wie, in verband met een niertransplantatie de thymus en milt waren verwijderd en die met cytostatica, corticosteroiden en röntgenbestraling waren behandeld, niet verschilde van de titer bij 6 HZ-patiënten die geen immunosuppressieve therapie hadden ondergaan.

CURTIN (1902) is de eerste die op een relatie tussen gordelroos en andere aandoeningen heeft geattendeerd. In 1874 behandelde hij een patiënt met een oesophagus-carcinoom die in een laat stadium een zostereruptie kreeg ter plaatse van de linker ribbenboog (D_8 - D_9). Hij meende dat druk op uittredende zenuwen hiervan de oorzaak zou kunnen zijn. Ook bij patiënten met pneumonie, pleuritis, peritonitis, tuberculose, appendicitis en arthritis zag hij HZ ontstaan in een segment waartoe het zieke orgaan of weefsel behoorde.

Sindsdien werd in veel publikaties van specialisten op een samenhang gewezen. ARNSTEIN (1922) constateerde bij 32 van 36 HZ-patiënten in de anamnese of bij onderzoek een interne aandoening, die soms nog geen klachten had veroorzaakt. In het algemeen trad de eruptie in de, tot het zieke orgaan behorende, Headse zone op. Hij wijst op het geselecteerde karakter van zijn materiaal: een aantal van deze patiënten werd juist vanwege een intern lijden opgenomen en kreeg tijdens de klinische periode HZ. De reumatoloog DE GRAEVE (1959) onderzocht in een tijdvak van 8 jaar 213 HZ-patiënten. Slechts bij twee van hen waren op de röntgenfoto van de wervelkolom absoluut geen afwijkingen aanwezig; in bijna alle gevallen waren spondylarthrotische verschijnselen, congenitale of verkregen misvormingen, kenmerken van spondylitis of van een tumor (bij 6 patiënten) zichtbaar, die echter klinisch meestal latent waren. 16 patiënten hadden tevens diabetes, 83 (lichte) uremie, 12 tuberculose en 53 galblaasklachten. MERSELIS e.a. (1964) bewerkten de gegevens van 175 klinische gordelroospatiënten. Bij 23 van hen was een leukemie of reticulose, bij 12 een carcinoom en bij één een ileitis aanwezig. De 90 door HAUSER (1965, 1966b) beschreven HZ-patiënten hadden bijna allemaal een aandoening van de viscerale organen; de plaats van de eruptie stond met deze stoornissen in een duidelijke segmentale relatie. Bij 6 patiënten werd tevens diabetes, bij 2 een reticulose en bij 6 een maligne tumor vermeld. Opgemerkt dient te worden, dat 80% van deze patiënten ouder was dan 50 jaar en dat de meesten waren opgenomen. HAUSER meent dat het frequent voorkomen van HZ bij ouderen en in de dermatomen V_1 , C_3 - C_4 en midden-thoracaal, door de predisponerende en lokaliserende invloed van chronische ziekten wordt verklaard. Evenals HANSEN en SCHLIACK (1962) adviseert hij: 'Als praktische Konsequenz dieser Ergebnisse sollte

jeder Kranke mit einem H.z. durchuntersucht werden, wobei die Lokalisation des H.z. bereits den Weg der vornehmlich einzuschlagenden Organuntersuchung weist.' Ook LITTLE (1966) is van mening dat alle gevallen van HZ, zeker bij oudere patiënten, als symptomatisch moeten worden beschouwd, totdat door onderzoek een 'underlying pathology' is uitgesloten.

De bevindingen van andere auteurs over de mate waarin chronische interne ziekten bij hun gordelroospatiënten aanwezig waren, contrasteren met bovenstaande gegevens. Bij het onderzoek van SEILER (1949) hadden 21 van de 184 HZ-patiënten, van huisartsen en enkele van specialisten, een chronisch ziekteproces: reumatoïde artritis (10), ulcus duodenie (4), chronische astmatische bronchitis (3), diabetes (2), mitraalstenose (1) en pernicieuze anemie (1). BURCKHARDT en v. SZECHY (1954) vonden op de patiëntenkaarten van 233 gordelroospatiënten van een dermatologische polikliniek slechts één maal een chronische ziekte genoteerd: een patiënt met HZ D₈-D₁₂ had een maagcarcinoom. Eén van de 206 gordelroospatiënten (van 4 specialistische afdelingen) beschreven door BURGOON e.a. (1957), had een lymfoblastoom; andere aandoeningen worden niet vermeld. Bij 916 HZ-patiënten van de Mayo-clinics was de ziekte van Hodgkin de meest frequente preëxistente aandoening: bij 39 (DE MORAGAS en KIERLAND 1957). Van 666 HZ-patiënten van de dermatologen HELLGREN en HERSLE (1966) had 1,7% leukemie en 3% diabetes. De huisarts HOPE-SIMPSON (1965) vond in zijn, kennelijk nauwgezet bijgehouden, kaartstelsel bij 192 HZ-patiënten die hij in de loop der jaren had behandeld, geen enkele chronische ziekte opgetekend. THELWALL-JONES (1957) meent uit de beschikbare gegevens te moeten concluderen: 'There is no conclusive evidence that any of these diseases or the effect of injury or trauma predispose to the development of HZ.'

Eigen onderzoek

Als chronische ziekten in het algemeen, of een bepaalde aandoening in het bijzonder, het ontstaan van HZ bevorderen, zullen deze ziekten ook bij niet geselecteerde patiënten meermalen worden aangetroffen. Om te beoordelen of bepaalde ziekten bij de patiënten van ons onderzoek vaker voorkwamen dan in de Nederlandse bevolking, zijn betrouwbare cijfers nodig over de presentie ('prevalence') van deze aandoeningen in de populatie van Nederland (in 1965 en 1966), onderscheiden naar leeftijd en geslacht. Gegevens die aan deze eisen voldoen, zijn niet beschikbaar. Mede om deze reden werd tijdens de voorbereiding van ons onderzoek overwogen, of het uitvoerbaar zou zijn, de aspirant-medewerkers te vragen na iedere HZ-patiënt een aantal soortgelijke gegevens te registreren van een persoon uit de praktijk van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. Daar de extra belasting - verbonden aan het op aselechte wijze kiezen van deze controle en het verzamelen van de verlangde gegevens - het aantal medewerkers zeker aanmerkelijk zou reduceren, waardoor de betekenis of de betrouwbaarheid van andere uitkomsten zou verminderen, werd hiervan afgezien.

In vraag 4 en 7 van het enquêteformulier werd geïnformeerd naar de aanwezigheid van een chronische ziekte resp. naar het voorkomen van een maligne aandoening in de anamnese. Op 346 formulieren stonden één of enkele ziekten aangegeven. Enkele ziektebeelden of syndromen waarvan uit de literatuur de indruk was verkregen dat ze

bij hz vaker worden aangetroffen of waarvan werd verwacht dat ze de lokalisatie zouden kunnen beïnvloeden, werden afzonderlijk gecodeerd: diabetes, longaandoeningen, hartlijden, reumatoïde arthritis en maligne aandoeningen.

Tabel 47. Voorkomen van preëxistente chronische aandoeningen naar leeftijd en geslacht

	Aantal patiënten	Totaal met preëxistente aandoeningen		a. diabetes		b. longaandoeningen		c. hartlijden		d. reumatoïde arthritis		e. maligne ziekten		Totaal met a - e.	
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Leeftijdsklasse															
0-49	617	59	(10)	3	(0,5)	8	(1)	3	(0,5)	0	(0)	6	(1)	18	(3)
50-69	410	170	(41)	21	(5)	42	(10)	26	(6)	12	(3)	15	(4)	104	(25)
70+	191	117	(61)	21	(11)	19	(10)	30	(16)	7	(4)	12	(6)	81	(42)
Totaal	1218	346	(28)	45	(4)	69	(6)	59	(5)	19	(2)	33	(3)	203	(17)
Geslacht															
Mannen	544	134	(25)	8	(1)	45	(8)	32	(6)	3	(1)	7	(1)	83	(15)
Vrouwen	674	212	(31)	37	(5)	24	(4)	27	(4)	16	(2)	26	(4)	120	(18)

Tabel 47 geeft een overzicht van het voorkomen van preëxistente chronische aandoeningen bij de hz-patiënten van ons onderzoek, onderscheiden naar leeftijd en geslacht. Uit deze tabel blijkt:

1. Bij vrouwelijke patiënten kwamen preëxistente ziekten over het geheel beschouwd vaker voor dan bij mannelijke ($P = 0,01$). Het is bekend dat meer vrouwen dan mannen diabetes en reumatoïde arthritis hebben en dat voor cara het omgekeerde geldt. Dat maligne processen frequenter bij vrouwen werden aangetroffen, berust voornamelijk op de diagnose mammacarcinoom die 15 maal werd vermeld.
2. Zoals verwacht werd, kwamen chronische interne kwalen voornamelijk bij ouderen voor. Ongeveer 4 van de 10 hz-patiënten van 50 tot 70 jaar en 6 van de 10 patiënten van 70 jaar en ouder hadden één of meer aandoeningen die door de huisarts het vermelden waard werden geacht. Hoewel geen vergelijkingsmateriaal ter beschikking staat en deze totalen betrekking hebben op een scala van ziektebeelden, zijn de relatieve aantallen dermate groot, dat deze uitkomst een steun lijkt te vormen voor de veronderstelling, dat (bepaalde) chronische ziekten bij ouderen de kans op hz vergroten. In de volgende paragrafen wordt hierop nader ingegaan.

Dat een specialist uit het door hem beoordeelde materiaal de indruk moet krijgen dat interne ziekten zeer vaak de 'auslösende' factor vormen, wordt bevestigd door het gegeven dat 31 van de 66 verwezen patiënten één of meer preëxistente ziekten hadden; de diagnoses diabetes, cara en hartlijden kwamen ieder 7 maal voor en 3 van deze patiënten hadden een maligne aandoening.

Omdat in sommige publikaties wordt gesuggereerd dat niet zozeer een chronisch ziekteproces als wel een behandeling met immunosuppressieve middelen of röntgenbestraling de kans op hz vergroot, werd nagegaan hoeveel patiënten gedurende weken of maanden voordat de eruptie uitbrak corticosteroiden of cytostatica kregen en/of met röntgenstralen werden behandeld. Dit bleek bij 14 van de 27 patiënten met een carcinoom en bij 4 van de 6 patiënten met een reticulose het geval te zijn; wegens astmatische bronchitis of een dermatose kregen 14 patiënten corticosteroiden, meestal in

een lage dosering. De geringe omvang van deze therapiegroep in verhouding tot het totale aantal met preëxistente aandoeningen, maakt het onwaarschijnlijk dat een behandeling met deze middelen de voornaamste factor zou zijn die het ontstaan van gordelroos bevordert.

Tabel 48 Ernst van de HZ-infectie bij patiënten met preëxistente chronische aandoeningen en bij alle HZ-patiënten van 50 jaar en ouder

	Aantal ¹⁾ patiënten	Preërruptief consult %	Necrose in dermatoom %	Zenuw- en/of zintuigstoornie objectief %	en/of subjectief %	Pijn 4 weken duidelijk %	na begin gering %
<i>Met preëxistente aandoeningen</i>							
Totaal	346	23	8	6	7	27	13
a diabetes 'sec'	26	19	8	8	8	24	28
b longaandoeningen 'sec'	46	27	7	7	4	31	7
c hartlijden 'sec'	31	20	7	0	3	22	15
d reumatoïde artritis 'sec' ²⁾	11	* (3)	* (1)	* (2)	* (2)	* (1)	* (1)
e maligne ziekten 'sec'	24	18	17	4	4	27	13
- Totaal met a - e	203	24	10	6	7	28	12
<i>Alle HZ-patiënten van 50 jaar en ouder</i>							
	602	21	7	5	8	25	14

¹⁾ Enkele percentages zijn op wat lagere totalen berekend omdat niet van iedere patiënt alle beloopaspecten bekend zijn

²⁾ Klein aantal patiënten, absolute aantallen tussen ()

Om na te gaan of de aanwezigheid van een interne ziekte invloed uitoefent op het beloop van de HZ-infectie, worden in tabel 48 de gegevens over (a) de aanwezigheid van preherpetische klachten die een consult noodzakelijk maakten, (b) het voorkomen van necrotische efflorescenties in het eruptiegebied, (c) het optreden van neurologische stoornissen en (d) het bestaan van pijn 4 weken na het eruptiebegin, bij deze patiënten gezamenlijk en bij de patiënten met een bepaalde ziekte afzonderlijk, vergeleken met

Tabel 49. Lokalisatie van de eruptie bij patiënten met preëxistente chronische aandoeningen en bij alle HZ-patiënten van 50 jaar en ouder

	Aantal patiënten	Voorhoofd abs %	Gelaat abs %	Hals abs %	Arm abs %	Borst abs %	Buik abs %	Been abs %
<i>Met preëxistente aandoeningen</i>								
Diabetes 'sec'	26	2 (8)	0 (0)	0 (0)	5 (19)	11 (42)	2 (8)	6 (23)
totaal	45	6 (13)	0 (0)	1 (2)	8 (18)	15 (33)	3 (7)	12 (27)
Longaandoeningen 'sec'	46	4 (9)	0 (0)	2 (4)	8 (17)	17 (37)	9 (20)	6 (13)
totaal	69	7 (10)	0 (0)	2 (3)	12 (17)	25 (36)	15 (22)	8 (12)
Hartlijden 'sec'	31	3 (10)	1 (3)	5 (16)	3 (10)	12 (39)	5 (16)	2 (6)
totaal	59	7 (12)	2 (3)	7 (12)	7 (12)	22 (37)	10 (17)	4 (7)
Reumatoïde artritis 'sec'	11	1 (*)	0 (*)	2 (*)	3 (*)	1 (*)	1 (*)	3 (*)
totaal	19	1 (*)	0 (*)	3 (*)	4 (*)	4 (*)	1 (*)	6 (*)
<i>Alle HZ-patiënten van 50 jaar en ouder</i>								
	602	(11)	(2)	(6)	(14)	(34)	(18)	(15)

de percentages geldend voor alle hz-patiënten van 50 jaar en ouder; dit laatste omdat ongeveer 90% van de patiënten met de met name genoemde ziekten tot deze leeftijdsklasse behoorden. Van deze tabel kan geen duidelijke invloed van een preëxistente aandoening op het beloop worden afgelezen.

Om te controleren of bepaalde ziekteprocessen frequenter aanleiding geven tot gordelroos in het segmentgebied waartoe het zieke orgaan behoort, werd de lokalisatie van de eruptie bij de patiënten met een hart- of longlijden nagegaan; ook van de patiënten met diabetes en reumatoïde artritis werden deze gegevens verzameld, hoewel de eventuele lokaliserende invloed van deze ziekten minder voor de hand ligt. In tabel 49 worden deze gegevens geplaatst naast het lokalisatiepatroon van alle hz-patiënten van 50 jaar en ouder. Voor gegevens over de met bepaalde organen corresponderende dermatomen wordt verwezen naar tabel 27 (blz. 60). Op de betekenis van de inhoud van tabel 49 wordt in de volgende paragraaf, onder de hoofden van de afzonderlijke ziektebeelden, ingegaan.

VI.1.1. RELATIE TUSSEN HERPES ZOSTER EN BEPAALDE ZIEKTEN

Diabetes mellitus

Bij de zosterpatiënten van specialisten komt nogal eens suikerziekte voor: KASS e.a. (1952) bij 7 van 72, DE GRAEVE (1959) bij 16 van 213, HAUSER (1965) bij 5 van 79 en HELLGREN en HERSLE (1966) bij 20 van 666 hz-patiënten. PLASCHKES (1938) zag zo vaak dat gordelroospatiënten manifeste of latente diabetes hadden, dat hij aanraadt in alle gevallen een bloed- en urineonderzoek op glucose te doen.

Bij ons huisartsenonderzoek werd bij 45 van 1218 patiënten achter vraag 4 de diagnose diabetes vermeld, namelijk bij 8 mannen en 37 vrouwen; 42 van hen waren 50 jaar of ouder. Uit tabel 47 (blz. 110) blijkt dat het percentage patiënten met suikerziekte met de leeftijd toeneemt; van de patiënten van 70 jaar en ouder had 11% deze ziekte. Worden de mannelijke en vrouwelijke hz-patiënten van 50 jaar en ouder afzonderlijk beschouwd dan blijkt dat deze stijging wordt veroorzaakt door het relatief grote aantal oudere vrouwen met diabetes: leeftijdsklasse 50-69: diabetes bij 7 van 163 mannen en bij 14 van 247 vrouwen: leeftijdsklasse 70+ : diabetes bij 1 van 78 mannen en bij 20 van 114 vrouwen. Bij een indeling in 10-jaars-groepen is bij de vrouwen een duidelijke toename met de leeftijd aan te tonen ($P < 0,01$, trendtoets van van Eeden); bij de 8 mannen is hiervan niets te zien. In de leeftijdsklasse 50-69 is geen verschil tussen de geslachten aan te tonen wat betreft het aantal diabetesgevallen ($P > 0,25$); bij de patiënten van 70 jaar en ouder is dit verschil zeer duidelijk ($P < 0,001$).

In de Nederlandse literatuur zijn cijfers over het voorkomen van manifeste diabetes schaars. Bij een TNO-bejaardenonderzoek werden gegevens verzameld over 3149 personen van 65 jaar en ouder (VAN ZONNEVELD 1961); in de diverse 5-jaarsklassen werd diabetes opgegeven door 2,5 tot 6,5% van de mannen en 6,0 tot 7,8% van de vrouwen. Aan FULDAUER (1966) was bekend dat in zijn praktijk 9 (4%) van de 241 personen van 65 jaar en ouder suikerziekte hadden. Uitgaande van de leeftijdsopbouw van de 10268 mannelijke en 15151 vrouwelijke leden van de Nederlandse Vereniging van Suikerzieken en van de suppositie dat 1% van de Nederlanders diabetes heeft,

berekende WITTE (1965) de frequentie bij mannen en vrouwen van 3 leeftijdscategorieën:

0 t/m 21 jaar: mannen 0,1% en vrouwen 0,1%; 22 t/m 64 jaar: mannen 1,0% en vrouwen 1,2%; 65 jaar en ouder: mannen 3,1% en vrouwen 6,3%.

In de Angelsaksische literatuur werden meer gegevens gevonden over de 'prevalence' van diabetes. Bij bevolkingsonderzoeken in een aantal steden van Amerika, Canada en Engeland is gebleken dat van bijna 1% van de inwoners (aan patiënt en arts) bekend was dat ze diabetes heeft (BEARDWOOD 1944, Philadelphia: 1%; WILKERSON en KRALL 1947, 1953, Oxford, Mass.: 0,8%; KENNY e.a. 1951, Newmarket: 0,75%; HARKNESS 1962, Halstead: 0,6%; Working Party 1962, Birmingham: 0,6%; POON-KING e.a. 1968, Trinidad: 1,13%); daarnaast kon een even groot percentage door urine- en bloedonderzoek worden ontdekt (SHARP 1964). Tevens werd duidelijk dat de presentie van diabetes in een bepaalde populatie door een groot aantal factoren wordt beïnvloed (onderzoekstechniek, criteria voor de diagnose, geslachts- en leeftijdssamenstelling van de bevolking, ras, etc.). In een viertal publikaties (WILKERSON en KRALL, KENNY e.a., HARKNESS, Working Party) werden gegevens aangetroffen over het voorkomen van bekende diabetes bij ouderen; de presentiepercentages liepen nogal uiteen: 50 t/m 69 jaar: mannen 0,6 tot 1,9% en vrouwen 1,5 tot 3,6%; 70 jaar en ouder: mannen 1,4 tot 5,9% en vrouwen 1,2 tot 5,8%.

Als van de vrouwelijke HZ-patiënten van ons onderzoek het percentage met diabetes in de leeftijdsklassen 50-69 en 70+ (5,7% en 17,6%) wordt vergeleken met de hoogste percentages uit bovenstaand lijstje (3,6% en 5,8%), lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat diabetes bij oudere vrouwen het ontstaan van HZ kan bevorderen.

Om na te gaan of de aanwezigheid van suikerziekte het beloop van de zosterinfectie beïnvloedt, zoals DE GRAEVE meent, werden voor tabel 48 ook van de patiënten met diabetes 'sec' (zonder andere aandoeningen) een aantal gegevens verzameld die een indruk geven van de ernst waarmee het zosterproces verloopt. Als deze gegevens worden vergeleken met de bevindingen bij alle HZ-patiënten van 50 jaar en ouder, blijken er geen duidelijke verschillen te bestaan. Ook het lokalisatiepatroon (tabel 49, blz. 111) komt grotendeels overeen met de spreiding die bij alle patiënten van 50 jaar en ouder werd gevonden. Daar de eruptie wat vaker op de extremiteiten aanwezig was - bij 42-44% van de patiënten met diabetes en bij 30% van de vergelijkingsgroep - werd, om een betere vergelijking mogelijk te maken, van de 24 patiënten met diabetes 'sec' van 50 jaar en ouder nagegaan hoe vaak de zosteruitslag op arm of been was gelokaliseerd. Dit bleek 9 maal het geval; het verschil met de patiënten van dezelfde leeftijdsklasse zonder diabetes is niet significant ($P > 0,25$).

Longaandoeningen

69 patiënten van ons onderzoek hadden een longaandoening, meestal chronische bronchitis en/of enfyseem. Deze ziekten kwamen bij mannen vaker voor dan bij vrouwen en bij ouderen vaker dan bij jongeren (tabel 47, blz. 110); bij 10% van de HZ-patiënten van 50 jaar en ouder was preëxistent een ziekte van de luchtwegen aanwezig.

Bij het TNO-bejaardenonderzoek (VAN ZONNEVELD 1961) bleek dat 4,8% (3,4-7,3%) van de mannen en 3,5% (1,1-5,3%) van de vrouwen van 65 jaar en ouder regelmatig

de huisarts consulteerden wegens een ziekte van de tractus respiratorius; afgaande op de anamnese zouden echter 9,8% van de mannen en 7,4% van de vrouwen bronchitisklachten hebben. FULDAUER (1966) komt bij zijn onderzoek van een veel kleiner aantal bejaarden (243) van dezelfde leeftijdsklasse tot hogere percentages: 17,2% van de mannen en 9,6% van de vrouwen zouden, anamnestic gezien, tot de caragroep behoren. In een recente TNO-publicatie (VAN DER LENDE e.a. 1967) werden cijfers aangetroffen over de presentie van respiratoire symptomen bij mannen en vrouwen van 40 t/m 64 jaar in de gemeenten Vlagtwedde en Vlaardingen in 1965. Cara werd (voorlopig) gedefinieerd als een toestand waarbij geklaagd wordt over 'vrijwel dagelijks hoesten en/of opgeven van sputum gedurende minstens 3 maanden per jaar achtereenvolgend en/of kortademigheid bij het normaal oplopen met andere mensen van dezelfde leeftijd en/of de meeste dagen of nachten last van piepen op de borst en/of aanvallen van kortademigheid'. Als deze zeer ruime, uitsluitend op de anamnese gebaseerde, omschrijving werd aangehouden, bleek cara aanwezig bij 33,0 tot 39,8% van de mannen en 16,4 tot 33,6% van de vrouwen. In meerderheid waren de klachten echter van lichte aard. Vrij ernstige gevallen werden bij 8% en zeer ernstige bij 1 tot 2% van de ondervraagde en onderzochte personen geconstateerd.

Daar op ons enquêteformulier niet werd gevraagd naar de ernst van de klachten en daar zeker niet alle huisartsen-medewerkers bij de diagnostiek van respiratoire symptomen dezelfde criteria zullen hebben gehanteerd, lenen onze uitkomsten zich niet om te worden vergeleken met de, onderling zeer uiteenlopende, presentiepercentages die in de literatuur werden aangetroffen.

Wel kan de categorie patiënten met longaandoeningen worden gebruikt om te onderzoeken of een preëxistente orgaanziekte invloed uitoefent op de lokalisatie van de zostereruptie. HANSEN en SCHLIACK (1962); tabel 27, blz. 60) geven aan dat de hyperalgetische zone zich bij ziekten van longen en bronchi kan uitstrekken over de dermatomen D_3-D_6 . Men zou dus verwachten, bij deze patiënten relatief vaak een *borst*-lokalisatie aan te treffen. In ons studiemateriaal was dit echter niet het geval: tabel 49 laat zien dat de lokalisatieverdeling bij patiënten met longaandoeningen niet opvallend afwijkt van die bij alle zosterpatiënten van 50 jaar en ouder; noch voor de patiënten met longziekten 'totaal' noch voor de patiënten bij wie alleen een longaandoening als preëxistent lijden werd vermeld ('sec') is een verband aan te tonen met de lokalisatie-categorie *borst* ($P > 0,25$).

Hartlijden

Bij 59 hz-patiënten werd op het enquêteformulier achter vraag 4 een aandoening van het hart vermeld:

- doorgemaakt hartinfarct: 14 maal;
- angina pectoris en coronairinsufficiëntie: 16 maal (2 maal met infarct);
- decompensatio cordis: 22 maal (1 maal met infarct, 2 maal met angina pectoris);
- myodegeneratio cordis: 7 maal (1 maal met infarct);
- klepgebrek: 6 maal (2 maal met decompensatie);
- boezemfibrilleren: 4 maal (2 maal met decompensatie).

Uit tabel 47 (blz. 110) blijkt dat 56 van deze patiënten 50 jaar of ouder waren; bij 16%

van de patiënten van 70 jaar en ouder werd een ziekteproces van het hart geregistreerd. In tabel 50 wordt het voorkomen van verschijnselen van coronairsclerose (infarct en

Tabel 50. HZ-patiënten met een hartlijden naar leeftijd en geslacht.

Leeftijdsklasse	Aantal patiënten ¹⁾	Coronairsclerose		Insufficiëntia cordis	
		Infarct	angina pectoris	decompensatie	myodegeneratie
0-49					
Mannen	306	0	0	0	0
Vrouwen	314	0	0	1	0
50-69					
Mannen	163	4	4	6	0
Vrouwen	247	3	2	4	1
70+					
Mannen	78	6	4	2	6
Vrouwen	114	1	4	9	0
Totaal	1222	14	14	22	7

¹⁾ Van 4 van deze patiënten is niet bekend of een preëxistente chronische aandoening aanwezig was.

angina pectoris) en van insufficiëntia cordis (decompensatie en myodegeneratie) weergegeven bij onze mannelijke en vrouwelijke HZ-patiënten van verschillende leeftijd. Deze tabel laat zien dat scleroseverschijnselen van de arteriae coronaria aanwezig waren bij 5% van de mannen en 2% van de vrouwen van 50 t/m 69 jaar en bij 13% van de mannen en 4% van de vrouwen van 70 jaar en ouder. Dit ziektebeeld kwam dus vaker bij mannelijke gordelroospatiënten voor dan bij vrouwelijke ($P < 0,01$ combinatie 2 x 2-tabellen). Insufficiëntia cordis stond in de leeftijdsklasse 50-69 aangegeven bij 4% van de mannen en bij 2% van de vrouwen; voor de leeftijdsklasse 70+ zijn deze percentages resp. 10 en 8. Wat deze afwijking betreft, werd tussen de geslachten geen verschil gezien ($P > 0,25$).

In de publikatie van DE KONING (1966) werden gegevens gevonden over het voorkomen van manifeste hartziekten (myocardinfarct, angina pectoris en coronairsclerose) bij het mannelijk gemeentepersoneel van Amsterdam: van de 4147 ambtenaren van 46 t/m 55 jaar was aan de behandelend en controlerend geneesheer bekend dat 1,6% een dergelijke aandoening had en van de 3276 personen van 56 t/m 65 jaar 5,5%. Deze gegevens hebben betrekking op een geselecteerde groep van hand- en hoofdwerkers, waarbij zij die voor het 65e jaar invalide werden, niet werden meegeteld. EKKER en DE WAARD (1966) brengen verslag uit over een hartonderzoek van 50 Nederlandse huisartsen: van 1.3.65 tot en met 31.5.65 werden alle patiënten met hart- en vaatziekten die de huisarts consulteerden, geregistreerd. De rapporteurs nemen aan dat in deze 3 maanden in deze praktijken het merendeel van de patiënten, die wegens een hart- of vaatlijden de zorg van de huisarts behoeven, werd gezien. Uitgaande van de verkregen gegevens berekenden zij de 'jaarprevalencecijfers' van o.a. coronairthrombose en -sclerose: per jaar zou 3,0% van de mannen en 1,0% van de vrouwen van 45 t/m 64 jaar en 5,3% van de mannen en 3,5% van de vrouwen van 65 jaar en ouder wegens een dergelijke aandoening met de huisarts in contact komen. ERKELENS (1967) calculeerde de frequentie van het atherosclerotisch hartlijden onder de mannelijke bevolking van Nederland in 1960 en komt voor de leeftijdsklassen 50-59, 60-69 en 70+ tot de volgende percentages: 3,5, 5,4 en 6,4. Van de vrouwen van 65 jaar en ouder

zou volgens zijn berekening 5,1% hartklachten van organische aard hebben. Andere morbiditeitscijfers over bepaalde of alle hartaandoeningen werden in de Nederlandse literatuur niet gevonden.

Hoewel de bij ons zosteronderzoek gevonden percentages betrekking hebben op een klein aantal gevallen en de presentiecijfers uit de literatuur niet geheel vergelijkbaar zijn, wordt de indruk gewekt dat een atherosclerotisch corlijden bij oudere mannen de kans op HZ zou kunnen vergroten.

Volgens HANSEN en SCHLIACK (tabel 27, blz. 60) is bij een ziekte van het hart hyperalgesie aantoonbaar in de linkerhelft van de dermatomen C_8-D_8 , C_3-C_4 en V_1 ; soms zijn in deze gebieden ook andere reflectoire (vasomotorische) stoornissen aanwezig. Zij spreken van 'viscerale projectie'. COBLENTZ (1963) beschrijft de lokalisatie bij 65 hartpatiënten met HZ; vooral als decompensatie aanwezig was of het hartlijden ernstig verliep, was de eruptie vaak (15 maal) intercostaal en dan meestal links (14 van de 15) gesitueerd. HAUSER (1965) vond bij zijn patiënten met een zostereruptie op de huidvelden van V_1 , C_3-C_4 en D_2-D_6 links, opvallend vaak een ziekte van het hart. Naar aanleiding van het optreden van zosterblaasjes op de linker thorax en arm bij een patiënt met angina pectoris na een myocardinfarct, citeert HORTON (1965) o.a. SPILLANE en WHITE (1939) die bij 300 patiënten met angineuze klachten 12 maal HZ thoracalis zagen 'tengevolge van een herhaald bombardement van de thoracale gangliën door afferente impulsen vanuit het zieke of ischemische hart.'

In het eigen materiaal is van een lokalisatievoorkeur bij hartpatiënten niets gebleken. Tabel 49 (blz. 111) laat zien dat het *voorhoofd*, de *arm* en de *borst* bij deze patiënten niet vaker zijn aangedaan dan bij alle patiënten van 50 jaar of ouder. Bij de 31 patiënten met een hartlijden als enige preëxistente diagnose, was de uitslag slechts 12 maal links gelegen. Hoewel dus de verdeling in 7 lokalisatiecategorïeën van de groep patiënten met hartziekten van verschillende aard, geen aanleiding geeft een lokaliserende invloed van hartaandoeningen waarschijnlijk te achten, werd toch van de patiënten met een bepaalde diagnose nog nagegaan of de met het hart correspon-

Tabel 51. Lokalisatie van de eruptie in de Heades zone van het hart bij patiënten met een hartlijden en bij alle HZ-patiënten van 50 jaar en ouder

	Aantal patiënten	HZ V_1	HZ C_3-C_4	HZ C_8-D_8
<i>Met hartlijden</i>				
Coronairsclerose				
- infarct	14	0	3 (0)	3 (3)
- angina pectoris	14	4 (0)	2 (0)	5 (3)
Insufficiëntia cordis				
- decompensatie	22	2 (2)	3 (2)	11 (6)
- myodegeneratie	7	0	0	2 (2)
<i>Alle HZ-patiënten van 50 jaar en ouder</i>	602	66	50	240

Tussen (): aantal patiënten met eruptie links.

derende dermatomen vaker de zetel van de HZ-eruptie waren. Uit tabel 51 blijkt dat de blaasjes bij 29% van de patiënten met coronairsclerose en bij 45% van de patiënten met insufficiëntia cordis in de segmenten C_8-D_8 aanwezig waren; bij alle HZ-patiënten van 50 jaar en ouder was dit gebied in 40% der gevallen aangedaan. HZ ophthalmicus plus HZ C_3-C_4 werd bij 32% resp. 17% van de twee groepen hartpatiënten en bij 19%

van de vergelijkingsgroep aangetroffen. Bij 6 van de 17 resp. bij 12 van de 18 hartpatiënten met een zostereruptie in de Headse zone waren de efflorescenties links gelegen. Ook bij deze diagnosegroepen kan dus niet van een uitgesproken voorkeur voor een lokalisatie in bepaalde dermatomen of voor de linker lichaamshelft worden gesproken.

De resultaten van ons onderzoek zijn niet in overeenstemming met de meermalen in de literatuur aangetroffen uitspraak, dat hz bij het bestaan van een hartlijden voornamelijk links wordt aangetroffen in die segmenten waarin door een chronische prikkeling vanuit het zieke orgaan een 'reflectorisch bedingte vasomotorische Irritation' is ontstaan (HAUSER 1966b).

Reumatoïde arthritis

In ons studiemateriaal bleek reumatoïde arthritis aanwezig bij 3 mannelijke en 16 vrouwelijke hz-patiënten, allen ouder dan 49 jaar (tabel 47, blz. 110). Bij 1,2% van de mannen en bij 4,4% van de vrouwen van 50 jaar en ouder werd deze diagnose vermeld. Tabel 49 (blz. 111) laat zien dat de eruptie in meer dan de helft der gevallen aanwezig was op arm of been; bij 6 van de 11 patiënten die, behalve de arthritis, geen andere chronische ziekte hadden, was de uitslag op een extremiteit gelokaliseerd. Dit is meer dan het aandeel van de lokalisatiecategorieën *arm* plus *been* bij de totale groep zosterpatiënten van 50 jaar en ouder (30%).

Hoewel statistisch geen duidelijk verband tussen het aanwezig zijn van chronisch reuma en een hz-eruptie op de extremiteiten kan worden aangetoond ($P = 0,10$), lijkt de mogelijkheid niet uitgesloten dat dit ziekteproces, rechtstreeks vanuit de gewrichten of via een vermindering van de motorische activiteit, in de corresponderende gangliën een toestand doet ontstaan, welke het optreden van gordelroos in de bijbehorende dermatomen bevordert.

Maligne aandoeningen

Literatuur

Er zijn sinds de publikatie van CURTIN (1902) talrijke artikelen verschenen waarin wordt gewezen (1) op de grote kans die patiënten met een carcinoom of met een reticulose of leukemie hebben op hz, (2) op de frequentie waarmee de eruptie zou zetelen in een met het kankerproces corresponderend dermatoom, (3) op de uitzaaiing van de blaasjes die vooral bij patiënten met chronische lymfatische leukemie en met de ziekte van Hodgkin vaak zou optreden, (4) op de sombere prognostische betekenis die deze infectie zou hebben voor het beloop van de reeds aanwezige kwaal en (5) op de mogelijkheid dat hz het eerste symptoom zou kunnen zijn van een nog niet tot klachten aanleiding gegeven hebbende resp. nog niet herkende maligne aandoening. De genoemde predisponerende invloed zou kunnen berusten op een verlaging van de algemene of specifieke weerstand, cellulair of humoraal, of veroorzaakt kunnen worden door druk op of infiltratie van het spinale ganglion en de dorsale wortel. Hz generalisatus werd in paragraaf III.7.2 beschreven. De betekenis die het optreden van gordelroos zou

kunnen hebben voor de diagnose of prognose van een maligne ziekte komt in de paragrafen VI.1.2, VI.2.1 en VI.3 aan de orde.

Vrijwel alle auteurs drukken het voorkomen van HZ bij een bepaalde categorie kankerpatiënten - die gedurende een niet vermeld aantal jaren werd gevolgd - uit in een percentage, vergelijken dit met cijfers die het voorkomen per 1000 van een populatie in 1 jaar aangeven en komen dan tot de conclusie dat de kans op gordelroos bij deze patiënten aanmerkelijk is verhoogd. Deze gevolgtrekking is echter slechts dan verantwoord als zou blijken dat HZ bij deze groep patiënten in een bepaalde periode vaker voorkomt dan bij een niet-geselecteerde bevolkingsgroep met dezelfde leeftijdsverdeling of als bij een aantal niet-geselecteerde HZ-patiënten die bepaalde maligne aandoening per leeftijdsklasse frequenter wordt aangetroffen dan in de overeenkomstige jaarklassen van de populatie. Een dergelijke benadering werd echter in de literatuur niet gevonden en betrouwbare cijfers over de presentie van de diverse kwaadaardige ziekten ontbreken.

De 'Records and Statistics Unit' van het Engels huisartsengenootschap (1960) meldt dat gedurende 1 jaar in 6 huisartspraktijken bij 5,5⁰/₁₀₀ en in 7 andere bij 3,9⁰/₁₀₀ der patiënten maligne neoplasmata werden geobserveerd (oude en nieuwe gevallen tezamen). Daar echter zowel kwaadaardige aandoeningen als HZ vaker bij ouderen worden aangetroffen, is het belangrijker te kunnen beschikken over cijfers die de presentie op oudere leeftijd aangeven. VAN ZONNEVELD (1961) rapporteert dat bij het TNO-bejaardenonderzoek 0,8% (0,5 tot 2,9%) van de mannen en 2,1% (1,3 tot 3,2%) van de vrouwen boven de 64 jaar hun huisarts regelmatig consulteerden wegens een maligne ziekte.

Als bij een groot aantal HZ-patiënten wordt nagegaan of een carcinoom of een kwaadaardige ziekte van het hemopoëtisch en lymfatisch weefsel aanwezig is (geweest), blijkt dit bij slechts enkele patiënten het geval: SEILER (1949), bij 1 van 184, BURCKHARDT en v. SZECHY (1954), bij 1 van 213, BURGOON e.a. (1957) bij 1 van 206, MCGREGOR (1957), bij 2 van 81, DE GRAEVE (1959), bij 2 van 213, HELLGREN en HERSLE (1966), bij 11 van 666 en HOPE-SIMPSON (1965), bij niet één van 192. Bij klinische patiënten of in het materiaal van een bepaalde specialist zullen deze aandoeningen vaker worden aangetroffen. DE MORAGAS en KIERLAND (1957) vermelden bij 39 van 916 HZ-patiënten de ziekte van Hodgkin; over andere maligne ziekten worden geen gegevens verstrekt. Van de 175 door MERSELIS e.a. (1964) beschreven HZ-patiënten die op de interne afdeling van het New York Hospital waren opgenomen, hadden er 23 een reticulose of leukemie en 12 een carcinoom. Van de 79, voornamelijk klinische, patiënten van HAUSER (1965) hadden er 5 een maligne aandoening.

Eigen onderzoek

Door de huisartsen-medewerkers werd - achter vraag 4 of 7 - bij 27 patiënten een carcinoom en bij 6 een maligne ziekte van het bloed- of lymfstelsel vermeld. Van de HZ-patiënten van 50 jaar en ouder had 6,1% van de vrouwen en 2,1% van de mannen een maligne kwaal (ghad). Dit lijken hoge percentages, echter, bij slechts 18 patiënten (waarvan 4 jonger dan 50 jaar) was het maligne proces ten tijde van de eruptie nog actief. De percentages vrouwelijke en mannelijke gordelroospatiënten met een actieve

kwaadaardige ziekte - resp. 3,0 (11 van 361) en 1,2 (3 van 241) - wijken niet duidelijk af van de resultaten van het TNO-bejaardenonderzoek.

Hieronder volgen enkele gegevens over: diagnose, activiteit tijdens ontstaan van gordelroos en lokalisatie van het carcinoom, bij 12 patiënten. Voor de conclusie omtrent het al dan niet bestaan van een verband tussen de lokalisatie van de zosterblaasjes en de plaats van het maligne proces, werd gebruik gemaakt van tabel 27 (blz. 60). De gegevens van 15 patiënten met een mammacarcinoom en van 6 patiënten met een reticulose of leukemie worden in de volgende paragrafen afzonderlijk behandeld.

- v 82, HZ D_4 re, [1938: operatie wegens carcinoom van het corpus uteri; geen activiteit]; niet in Headse zone.
- v 50, HZ D_{10} li, [operatie wegens maagcarcinoom; activiteit onbekend]; onder Headse zone.
- v 68, HZ s_2 li, [vanaf 1955; huidcarcinoom lateraal linker bovenbeen; actief]; in Headse zone.
- v 55, HZ, v_1 re, [1962: operatie wegens carcinoom van het corpus uteri; geen activiteit; diabetes]; niet in Headse zone.
- m 29, HZ D_8 - D_7 re, [seminoom rechts, longmetastasen, hydrothorax rechts; cytostatica; actief; chronische bronchitis]; in Headse zone van metastasen (7 maanden na de HZ-infectie overleden).
- m 55, HZ v_1 li, [longcarcinoom; activiteit onbekend; diabetes]; niet in Headse zone.
- v 68, HZ D_9 li, [1957: operatie wegens cervixcarcinoom; geen activiteit]; niet in Headse zone.
- m 86, HZ D_2 (zijde onbekend), [operatie wegens huidcarcinoom rechts temporaal; activiteit onbekend]; niet in Headse zone.
- v 59, HZ D_{11} li, [1963: schildkliercarcinoom: actief]; niet in Headse zone.
- m 67, HZ D_9 li, [eind 1965: bronchuscarcinoom links boven, HZ 2 weken na bestraling; actief]; in Headse zone, op grens van bestraald gebied.
- m 77, HZ D_8 re, [1965: operatie wegens pancreascarcinoom, metastasen in cavum Douglasi; actief]; in Headse zone, maar heterolateraal.
- m 69, HZ D_{11} li, [prostaatcarcinoom; waarschijnlijk actief]; in Headse zone.

Bij 6 van deze 12 carcinoompatiënten was het proces tijdens het uitbreken van de gordelroosruptie (waarschijnlijk) actief; bij 5 van hen was de uitslag in de Headse zone gelokaliseerd. Dit was geen enkele maal het geval bij de patiënten bij wie geen activiteit meer aanwezig was of bij wie gegevens over de activiteit ontbraken. Het lijkt dus mogelijk dat een carcinoom in een floride stadium invloed uitoefent op de lokalisatie van de zosterflorescenties. Deze voorzichtig geformuleerde conclusie wordt door de gegevens van patiënten met borstkanker enigermate gesteund.

(1) Mammacarcinoom

Literatuur

Het voorkomen van HZ bij patiënten met een mammacarcinoom trekt reeds gedurende een twintigtal jaren de aandacht. Sommige onderzoekers zijn van mening dat een

predisponerende invloed uitgaat van de tumor of van de chirurgische ingreep (SERVE 1951, geciteerd door SEELENTAG 1955); anderen nemen aan dat de behandeling met röntgenstralen er de oorzaak van is dat na borstkanker vaker gordelroos zou optreden (SCHMITT 1954; RUEBE 1955). ELLIS en STOLL (1949) zagen 24 HZ-gevallen bij patiënten met mammacarcinoom na bestraling; bij 19 van hen was de eruptie binnen het jaar na de behandeling en bij 13 in het bestraalde gebied opgetreden. De röntgenoloog SEELENTAG (1955) kreeg in een periode van 4 jaar 4800 patiënten toegezonden ter bestraling, wegens een maligne aandoening (waaronder 171 patiënten met een mammacarcinoom) of degeneratieve afwijkingen van de wervelkolom. Hij zag slechts 11 maal HZ ontstaan, 1 maal bij een patiënt met borstkanker 1 $\frac{3}{4}$ jaar na diagnose en behandeling; in zijn artikel wordt niet vermeld hoe lang de bestraalde patiënten onder controle bleven. In geen enkel geval was er een samenhang tussen het bestraalde gebied en de lokalisatie van de zostereruptie. Hij acht de predisponerende of lokaliserende invloed van röntgenbestraling onwaarschijnlijk en hecht meer betekenis aan degeneratieve afwijkingen van de wervels. Evenals DE GRAEVE (1959) en VICH (1966) vond SEELENTAG bij bijna alle HZ-patiënten - ook bij de patiënt met gordelroos na mammacarcinoom - verschijnselen van spondylosis en spondylarthrosis. Ook metastasen in de buurt van de spinale gangliën zouden bevorderend kunnen werken op de reactivering van een latent virus. Deze uitzaaingen worden echter slechts zelden in de met het eruptiedermatoom corresponderende wervels gevonden: ELLIS en STOLL vonden deze metastasen bij 2 van hun 24 zosterpatiënten.

Bij de 23 door GREMMELE en SCHULTE-BRINKMANN (1966) beschreven patiënten, die na een behandeling met ioniserende stralen gordelroos kregen, kon evenmin met zekerheid een causale relatie tussen de bestraling en de activering van het varicella-zoster-virus worden vastgesteld. In de jaren 1958 t/m 1964 werden in de bestralingskliniek van de Düsseldorfer universiteit 6655 patiënten behandeld; bij slechts 8 patiënten ontstond HZ tijdens of na de eerste bestralingsserie en bij 15 na 2 of meer series. Alle zosterpatiënten hadden een maligne aandoening; bij 20 patiënten was het tumorproces actief en bij 16 van hen bestond een segmentale overeenstemming tussen de plaats van het primaire gezwel of van een metastase en het HZ-segment (bij 4 van de 5 patiënten met borstkanker was dit het geval). Bij 4 patiënten (2 met een mammacarcinoom) waren röntgenologische tekenen aanwezig van een wervel- of schedelbasis-destructie in de omgeving van de door het zoster-virus getroffen gangliën.

PENDERGRASS en KIRSH (1949) hebben de status van 406 poliklinische patiënten met een mammacarcinoom nagegaan en zagen op 16 kaarten een HZ-infectie vermeld; deze was 3 $\frac{1}{2}$ maand tot 3 $\frac{1}{2}$ jaar na het herkennen en behandelen van het maligne proces opgetreden. Bij 11 patiënten bleek de eruptie aan dezelfde kant ontstaan als de tumor; over de aangedane dermatomen worden geen gegevens verstrekt. Het door deze onderzoekers berekende percentage van 3,9 zegt even weinig over de kans op HZ na mammacarcinoom als de cijfers van GROSS en VEILLON (6 HZ-gevallen bij 203 patiënten) en van SERVE (13 HZ-gevallen bij 561 patiënten) (zie SEELENTAG). Als namelijk een groot aantal vrouwen van bijv. 50 t/m 64 jaar gedurende 5 jaar zou worden gevolgd, zou, schattenderwijs, uitgaande van een HZ-frequentie van 6/1000/jaar (par. III.2), 3% een gordelroosinfectie doormaken.

Eigen onderzoek

Uit de antwoorden op vraag 4 en vraag 7 van ons enquêteformulier bleek, dat 15 hz-patiënten waren behandeld wegens een mammacarcinoom. Van de vrouwelijke patiënten van 30 t/m 49 jaar had 2,1% (2 van 94), van die van 50 t/m 69 jaar 2,4% (6 van 247) en van de vrouwen van 70 jaar en ouder 6,1% (7 van 114) borstkanker gehad.

Om te kunnen beoordelen of een maligne mammatumor bij onze patiënten vaker (in de anamnese) voorkwam dan in de populatie, zijn cijfers nodig over de presentie van mammacarcinoom bij vrouwen van dezelfde leeftijdsklassen. Deze zijn niet beschikbaar. Bij een morbiditeitsonderzoek door 106 Engelse huisartsen (LOGAN en CUSHION 1958) is gebleken dat 5 van de 1000 vrouwen van 65 jaar en ouder hun huisarts gedurende de observatieperiode van 1 jaar minstens één maal hadden geconsulteerd wegens mammacarcinoom (oude en nieuwe gevallen). In Zweden werden in 1961 per 1000 vrouwen van 65 jaar en ouder 2 nieuwe gevallen van borstkanker aan de Kanker Registratie opgegeven (RINGERTZ e.a. 1965). Daar geen gegevens werden gevonden over de gemiddelde ziekteduur van patiënten met een kwaadaardig borstgezwel, kunnen deze 'incidence'-cijfers niet worden gebruikt om de 'prevalence' te berekenen of te benaderen. Wel geven ze, tezamen met overlevingspercentages beschouwd - MEINSMAN (1965) stelde voor vrouwen met borstkanker een vijfjaarsoverlevingspercentage van 46 vast en citeert uit een recent Amerikaans rapport een percentage van 57 - enigermate een indruk van deze presentie.

Nederlandse morbiditeitscijfers van mammacarcinoom zijn niet bekend, ook niet aan het Bureau van de Centrale Kanker Registratie. Aan het Radio-therapeutisch Instituut (RTI) te Eindhoven (arts-registrator: M. Verhagen-Teulings) werden gegevens gevraagd over de presentie van borstkanker bij vrouwen in de gemeenten Eindhoven en Helmond op 31.12.66. Sinds 1958 worden alle patiënten met deze aandoening, die door chirurgen van deze steden worden behandeld, aan dit instituut gemeld en periodiek wordt in het bevolkingsregister van de tot het rayon behorende gemeenten nagegaan welke van deze patiënten zijn overleden of naar een andere stad zijn vertrokken. Aan het RTI was bekend, dat van de (op 31.12.66 in leven zijnde) vrouwelijke inwoners wegens mammacarcinoom waren behandeld:

In de leeftijdsklasse 30-49: Eindhoven 49 (0,2%) van 22968, Helmond 11 (0,2%) van 5779;
in de leeftijdsklasse 50-69: Eindhoven 118 (0,7%) van 16442, Helmond 40 (1,0%) van 3856;
in de leeftijdsklasse 70+ : Eindhoven 32 (0,9%) van 3705, Helmond 15 (1,6%) van 934.

Daarbij werd de notitie gemaakt, dat de Eindhovense aantallen mogelijk wat te laag en de Helmondse getallen mogelijk wat te hoog waren. Als zou worden aangenomen, dat de relatieve aantallen vrouwen met borstkanker in Eindhoven en Helmond ongeveer de presentie aangeven van mammacarcinoom in Nederland in de drie leeftijdsklassen, dan kwam bij de vrouwelijke hz-patiënten van ons onderzoek deze aandoening duidelijk vaker voor dan in de populatie.

Hieronder volgen enkele relevante gegevens van de 15 patiënten met hz na mammacarcinoom, voorzover deze werden geregistreerd resp. konden worden achterhaald:

1. v 70, HZ D_1-D_2 li, [1961: operatie wegens mammacarcinoom links; geen activiteit].
2. v 58, HZ D_{12} re, [1959: operatie wegens mammacarcinoom, zijde niet bekend; geen activiteit].
3. v. 73, HZ C_3 re, [1964: operatie wegens mammacarcinoom links; geen activiteit].
4. v 85, HZ D_2-D_4 re, [1959: mammacarcinoom links, 1965: operatie en bestraling, uitgebreide huidmetastasen; prednison; actief]; 2 maanden na begin van de eruptie overleden.
5. v 70, HZ S_2 li, [1959: operatie wegens mammacarcinoom links; geen activiteit].
6. v 76, HZ D_{10} li, [1964: operatie wegens mammacarcinoom, zijde niet bekend; waarschijnlijk actief, alkalische fosfatase verhoogd]; 3 maanden na begin van de eruptie overleden.
7. v 61, HZ D_{10} re, [1961: operatie wegens mammacarcinoom rechts, 1964: metastasen rechter long en 3e lumbale wervel; actief].
8. v 45, HZ D_4 li, [1963: operatie wegens mammacarcinoom links; geen activiteit].
9. v 80, HZ D_7 re, [1965: operatie wegens mammacarcinoom links; laatste bestraling 4 maanden voor begin eruptie; activiteit onbekend].
10. v 62, HZ D_3 re met generalisatie, [1960: operatie wegens mammacarcinoom rechts, 1963: metastasen rechter oksel en supraclaviculair; actief; chronische bronchitis en reumatoïde artritis]; 7 maanden na begin van de eruptie overleden.
11. v 61, HZ D_9 re, [1960: mammacarcinoom links, huid-, bot- en hersenmetastasen, geen tekenen van wervelmetastasen; endoxan, prednison; actief].
12. v 61, HZ S_1 re en C_3-C_4 re (duplex), [1960: operatie wegens mammacarcinoom rechts, metastasen supraclaviculair rechts; actief].
13. v 79, HZ D_1-D_2 li, [1964: mammacarcinoom rechts; geen activiteit].
14. v 59, HZ D_7 li, [1965: operatie wegens mammacarcinoom; zijde niet bekend; geen activiteit].
15. v 43, HZ D_4-D_5 li, [1965: operatie wegens mammacarcinoom links; geen activiteit].

Bij 7 van de 15 patiënten was de zosteruitslag en het operatielitteken aan dezelfde kant van het lichaam gelegen; van 3 patiënten is de zijde van het carcinoom niet bekend. Volgens het dermatoomschema van HANSEN en SCHLIACK behoort de mamma, inclusief de oksel, tot de segmenten D_3-D_6 . Bij slechts 4 patiënten was de eruptie in deze dermatomen gelokaliseerd. Berekend over alle vrouwelijke HZ-patiënten van 50 jaar en ouder was dit gebied in 22% van de gevallen aangedaan (figuur 2, blz. 38). Uit deze gegevens blijkt dus niet dat de efflorescenties bij patiënten met een mammacarcinoom in de anamnese voornamelijk worden aangetroffen in de met de mamma corresponderende dermatomen.

Wordt de lokalisatie nagegaan bij de 6 patiënten met tekenen van activiteit van het tumorproces, dan blijkt dat de eruptie bij 2 van hen (nr. 4 en 10) in de dermatomen D_3-D_6 aanwezig was en bij patiënt nr. 12 (cn mogelijk bij patiënt nr. 7) in hetzelfde segment als de metastasen. Van 2 van deze patiënten (nr. 6 en 11) ontbreken gegevens over de plaats van de metastasen. Het is dus mogelijk, dat bij aanwezigheid van een mammacarcinoom of van metastasen, de lokalisatie van de HZ-infectie wordt beïnvloed door de plaats van de tumor.

(2) *Reticulosen en leukemieën*

Na de publikatie van SPIEGLER (1908) over het voorkomen van HZ bij een patiënt met leukemie, wees FISCHL (1914) als eerste op de grote kans op generalisatie van de zoster-eruptie bij deze patiënten (beiden gecit. door MARQUEZ 1938). Sindsdien hebben diverse onderzoekers de ziektegeschiedenissen van patiënten met een maligne ziekte van het hemopoëtisch en lymfatisch weefsel op het voorkomen van gordelroos nagegaan. De resultaten van een aantal studies worden in tabel 52 weergegeven.

Het lijkt geen twijfel dat bij patiënten met een maligne ziekte van het bloed- en lymfstelsel relatief vaak een HZ-infectie optreedt. Omdat echter in geen enkele publikatie wordt vermeld hoe lang de patiënten werden gevolgd, kunnen deze literatuurgegevens niet zonder meer worden vergeleken met cijfers die het voorkomen van HZ in een populatie gedurende een bepaalde periode aangeven.

In de meeste gevallen trad de eruptie - jaren nadat een reticulose of leukemie werd gediagnostiseerd - op bij patiënten die in een goede algemene toestand verkeerden en die werden behandeld met cytostatica, corticosteroiden of röntgenstralen (KLIMA en

Tabel 52. Voorkomen van HZ bij patiënten met een reticulose of leukemie (literatuur)

Auteur	Gegevens van	Ziekte van Hodgkin	Chronische lymfatische leukemie	Chronische myelode leukemie	Ziekte van Kahler	Andere diagnose
Craver en Haagensen (1932)	?	72 : 3 ¹⁾	108 : 1	90 : 0		lymfosarcoom 59 : 3
Hoffmann (1956)	9 Jaar	57 : 3	33 : 1	34 : 2	9 : 0	
Klima en Herzog (1956)	10 Jaar		201 : 16			
Williams e.a. (1958)	31 Jaar	1992 : 83			179 : 5	lymfosarcoom 1733 : 43 leukemie 1864 : 31
Shanbrom e.a. (1960)	?					Z. v. Hodgkin, Z. v. Kahler en chron. leukemie 303 : 24 acute leukemie 81 : 0
Wright en Winer (1961)	5 Jaar	107 : 10			55 : 1	lymfosarcoom en reticulo- sarcoom 159 : 5 niet geklassificeerde lymfomen 164 : 1 53 : 1
Hampel (1963)	12 Jaar		134 : 4			
Heine (1965)	14 Jaar	239 : 11	120 : 11	70 : 6	46 : 2	
Keidan en Mainwaring (1965) (kinderziekenhuis)	14 Jaar					Z. v. Hodgkin en leukemie 133 : 4
Sokal en Firat (1965)	?	600 : 45				
Casazza e.a. (1966)	sterfgevallen van 12 Jaar	51 : 8				
Stenfert Kroese en de Jong (1966)	?		48 : 2			
Bichel en Thorling (1967)	30 Jaar	345 : 26				

¹⁾ Aantal met maligne ziekte : aantal met HZ

HERZOG 1956; SHANBROM e.a. 1960). Sommige klinici menen uit hun gegevens te moeten concluderen, dat het ontstaan van HZ-blaasjes als een somber teken moet worden beschouwd, dat kan wijzen op een letale afloop binnen één jaar (WRIGHT en WINER 1961; HEINE 1965). Van de 26 Hodgkinpatiënten met HZ die door BICHEL en THORLING (1967) werden beschreven, stierven er 6 binnen 6 maanden na de eruptie; in het tweede halfjaar stierf een zelfde aantal. Bij acute leukemie zou gordelroos minder vaak voorkomen; KEIDAN en MAINWARING (1965) behandelden echter 3 patiëntjes van resp.

8, 4 en 3 jaar, die alle 3 binnen 4 maanden na de zosterinfectie waren overleden.

Van de 916 hz-patiënten die door de specialisten van de Mayo-clinics werden behandeld, hadden er 39 de ziekte van Hodgkin (DE MORAGAS en KIERLAND 1957). 10 van de 666 gordelroospatiënten van HELLGREN en HERSLE (1966) hadden een leukemie. Bij de 1222 patiënten van ons onderzoek werd 6 maal een dergelijke aandoening gemeld:

- m 34, HZ D₉ re, [1957: ziekte van Hodgkin; leukeran].
- v 50, HZ C₅-C₈ re, [ziekte van Hodgkin; myleran].
- v 44, HZ L₂ re, [ziekte van Hodgkin, proces in hals, pleura, mediastinum en lever aangetoond; prednison en röntgenbestraling tot maand voor het begin van de eruptie].
- v 19, HZ D₃ li, [1964: ziekte van Hodgkin, proces in hals, oksel en mediastinum aangetoond; röntgenbestraling tot 6 weken voor het begin van de eruptie].
- v 87, HZ D₈-D₉ li, [chronische lymfatische leukemie; cardiastenose, recidiverende pneumonie]; 2 weken na het begin van de eruptie overleden.
- v 70, HZ C₃-C₄ re, [1964: ziekte van Kahler; urethan].

Bij alle 6 patiënten was het maligne proces actief; 5 van hen verkeerden in een goede algemene toestand. De leukemiepatiënt werd op een verpleegafdeling verzorgd; ongeveer 4 weken voor de eruptie had ze een bronchopneumonie doorgemaakt. De zosterinfectie openbaarde zich in de Headse zone van de longen. Deze patiënt overleed 2 weken later onder het beeld van een hemorrhagische diathese. Over het beloop van de gordelroos bij de patiënten met lymfogranuloma malignum zijn geen bijzonderheden te melden. De patiënt met de ziekte van Kahler klaagde over een zwaar gevoel in de schouder en over heesheid en had moeite met het slikken; 4 weken na het begin was nog heftige pijn aanwezig. Bij geen van de 6 patiënten ontstond een hz generalisatus.

Dat 4 van de 675 vrouwelijke hz-patiënten van ons onderzoek de ziekte van Hodgkin hadden lijkt opvallend veel. Er zijn echter geen gegevens over de presentie van deze aandoening in Nederland beschikbaar, om deze indruk op zijn waarde te toetsen.

VI.1.2 BELOOP VAN PREËXISTENTE ZIEKTEN

Uit de gegevens die - bij vraag 19 van het formulier over alle patiënten van ons onderzoek en bij de follow-up-enquête van 1.5.66 over de patiënten-1965 - werden verkregen over het beloop van tevoren reeds bekende aandoeningen blijkt, dat het doormaken van een hz-infectie in het algemeen geen invloed heeft op een reeds bestaande kwaal.

Bij de follow-up-enquête van 1.5.66 werd geïnformeerd naar 'bijzonderheden verdere beloop van een tijdens hz reeds bekende ziekte' in de periode (4 tot 16 maanden) die sinds de eruptie was verlopen. Deze vraag werd met 'geen bijzonderheden' beantwoord bij: 27 patiënten met diabetes, 52 patiënten met een longaandoening, 12 patiënten met reumatoïde artritis en 100 patiënten met niet afzonderlijk gecodeerde ziekten. Van 32 patiënten met een hartlijden bleken er 2 te zijn overleden: een 80-jarige vrouw ['slecht cor, dement'] stierf 6 maanden (ten gevolge van decompensatio cordis en arteriosclerosis cerebi) en een 88-jarige vrouw ['coronairsclerose en algemene arteriosclerose'] 3 maanden (ten gevolge van algeheel verval) na de eruptie.

Van nog een hartpatiënt, een 91-jarige man met angina pectoris na een hartinfarct - die tijdens opname wegens een recidief, hz kreeg - is bekend dat hij 3 maanden na de gordelroosinfectie is overleden (aan een derde hartinfarct). Een vrouw van 85 jaar met een ontregelde diabetes, arteriosclerosis cerebri en chronische pyelonefritis, die in pre-comateuze toestand verkeerde toen ze hz kreeg, stierf 6 weken later in een uremisch-diabetisch coma. Deze 2 gevallen behoren niet tot de 825 patiënten over wie op 1.5.66 gegevens werden ontvangen.

De follow-up-gegevens per 1.5.66 van 22 patiënten met een maligne aandoening vermeldden 5 sterfgevallen. 3 patiënten (85, 76 en 62 jaar) met metastasen van een mammacarcinoom (6, 1 en 5 jaar tevoren geopereerd) waren resp. 2, 3 en 7 maanden na de zosterinfectie overleden. Een 29-jarige man die leed aan een gemetastaseerd seminoom stierf 7 maanden na de eruptie en een vrouw van 87 jaar met een chronische lymfatische leukemie, die tijdens het ontstaan van hz in een slechte algemene conditie verkeerde, overleed op de 14e eruptiedag.

De letale afloop van 4 patiënten met een niet-maligne aandoening is - gezien hun leeftijd en hun toestand ten tijde van de hz-infectie - niet verrassend. Het optreden van gordelroos bij bepaalde kankerpatiënten zou op een infauste prognose kunnen wijzen; gezien echter het relatief kleine aantal patiënten met een bepaalde maligne ziekte en het ontbreken van gegevens over de sterftekansen van patiënten van de leeftijdsklasse X die sinds Y jaren lijden aan de maligne ziekte Z, kan geen zekere uitspraak worden gedaan.

Het is niet waarschijnlijk dat de hz-infectie op zich heeft bijgedragen aan de letale afloop; het ligt meer voor de hand aan te nemen dat men, als een bepaalde (maligne) aandoening een gevorderd stadium heeft bereikt, meer kans heeft gordelroos te krijgen.

In paragraaf VI.3 zal worden nagegaan of het beloop van de zosterinfectie bij de patiënten van wie bekend is dat zij binnen het jaar waren overleden, afweek van het in hoofdstuk III en IV beschreven patroon.

VI.2 HERKENNING VAN INTERNE ZIEKTEN NA GORDELROOS

VI.2.1 MALIGNNE AANDOENINGEN

Literatuur

Sporadisch worden in de literatuur gevallen beschreven van maligne tumoren die tijdens of betrekkelijk kort na het optreden van gordelroos werden herkend. Ondanks de zeldzaamheid van deze observatie wordt meermalen de uitspraak aangetroffen, dat hz vaak de initiële manifestatie is van een ernstige ziekte - LEHMANN (1966): 'Immer wieder werden Fälle beschrieben, bei denen diese Virose erst zur Entdeckung eines Grundleidens führt' - en dat daarom iedere zosterpatiënt, vooral indien hij ouder is dan 50 jaar, een uitgebreid lichamelijk onderzoek moet ondergaan, toegespitst naar de organen en weefsels die tot hetzelfde segment behoren en aangevuld met microscopisch onderzoek van een bloeduitstrijkje (CRAVER en HAAGENSEN 1933; EBERT 1949; PENDERGRASS en KIRSH 1949; SHEDROW 1951; BLANK en RAKE 1955; MEZEY en PIRINGER 1959; STRITZLER e.a. 1961; CHURCH 1964; WETHERED 1964; KEIDAN en MAINWARING 1965). In tabel 53 staan die gevallen uit de literatuur vermeld, waarbij

Tabel 53. Maligne ziekten binnen 1 jaar na HZ gediagnosticeerd (literatuur).

Auteur	HZ-patiënt	Maligne aandoening	Interval
Wyburn-Mason (1955)	v 53 HZ D ₄ re	mammacarcinoom re	3 maanden
	v 65 HZ prox thorax re	mammacarcinoom re	11 maanden
	v 73 HZ D ₅ -D ₆ re	mammacarcinoom re	3 maanden
	v 66 HZ D ₅ -D ₆ re	huidcarcinoom in HZ-litteken	12 maanden
Thelwall-Jones (1957)	? ?	bronchuscarcinoom	tijdens eruptie
	? ?	ziekte van Hodgkin	tijdens eruptie
	? ?	leukemie	tijdens eruptie
Floderus en Rolander (1959)	? HZ gen.	lymfatische leukemie	tijdens eruptie
Chaconas (1960)	m 60 HZ V ₂ II	chron. lymfatische leukemie	4 maanden
Shanbrom e.a. (1960)	m 31 HZ thorax	chron granulocyttaire leukemie	tijdens eruptie?
Duverne e.a. (1964)	v 87 HZ L ₅ -S ₁ re gen.	macroglobulinemie (Waldenström)	7 maanden
Wethered (1964)	m 71 HZ D ₃ gen.	chron. lymfatische leukemie	4 maanden
Thiers e.a. (1965)	v 77 HZ L ₂ re gen	myeloom à paraprotéïne-y	tijdens eruptie
Brostoff (1966)	m 54 HZ C ₅ -C ₆ re	longcarcinoom re boven	4 maanden
Lehmann (1966)	m 63 HZ gen.	chron. lymfatische leukemie	tijdens eruptie
Bichel en Thorling (1967)	m 31 HZ lumbosacr. II	ziekte van Hodgkin	6 maanden

het interval tussen de eruptie en de diagnose van de aandoening minder dan 1 jaar bedroeg. In andere publikaties worden patiënten beschreven bij wie tussen de HZ-infectie en de maligne ziekte jaren waren verlopen of wordt over het interval geen informatie verstrekt.

WYBURN-MASON (1955) beschrijft 26 gevallen van carcinoom (borst: 15, huid: 9, mondslijmvlies: 1, larynx: 1), 3 maanden tot 45 (!) jaar na de gordelroos ontstaan en, afgaande op de anamnese en de littekens, vaak in hetzelfde gebied gelokaliseerd. Hij meent dat een na een HZ-infectie resterende innervatiestoornis der weefsels een predisponerende factor zou kunnen zijn voor het ontstaan van maligne processen. Met de vermelding van het feit dat slechts 7 van 2925 nieuwe patiënten met een huidcarcinoom en 15 van 2580 met borstkanker spontaan opgaven dat ze HZ hadden gehad, maakt hij zijn veronderstelling niet aannemelijker. Als met nadruk naar het voorkomen van een zostereruptie zou zijn geïnformeerd, zouden deze getallen vanzelfsprekend hoger zijn uitgevallen. WRIGHT en WINER (1961) bewerkten de gegevens van 3449 opgenomen patiënten met een carcinoom en van 538 met 'some type of lymphoblastoma', bij welke de diagnose HZ resp. 16 en 18 maal werd gesteld, en constateerden dat gordelroos meestal ontstond als de maligne aandoening reeds was herkend. Bij 3 patiënten met een leukemie, 2 met een carcinoom van de tractus digestivus, 1 met een longcarcinoom en 1 met een carcinoom van het urogenitaalstelsel, was het omgekeerde het geval. Het interval wordt niet aangegeven. In de huisartspraktijk van MOYNIHAN (1964) kwamen in een periode van 3 jaar 23 gevallen van HZ voor. Bij 3 patiënten met HZ in het gebied D₃-D₆ bleek 15 tot 24 maanden later homolateraal een longcarcinoom aanwezig en bij een patiënt met HZ C₃-C₄ rechts, werd 2¹/₂ jaar later een epidermoidcarcinoom van de rechter tonsil gediagnosticeerd. In tegenstelling hiermee vond de huisarts MCGREGOR (1957) bij geen van zijn 79 HZ-patiënten, die 1 tot 7 jaren werden gevolgd, een maligne aandoening.

Eigen onderzoek

Bij ons onderzoek had de subvraag onder vraag 19 - 'andere ziekten in deze maand gediagnosticeerd?' - onder andere tot doel, de patiënten bij wie de zostereruptie

mogelijk als signaal diende voor een ernstiger kwaal, op te sporen. Bij 1116 patiënten werd deze vraag beantwoord; bij 2 patiënten werd in de eruptie maand een carcinoom herkend:

- v 80, HZ D₄ re, [1938: supravaginale uterusextirpatie wegens corpuscarcinoom; hypertensie, dementie]; darmbloeding 1 week na het eruptiebegin, enige weken later werd bij operatie een coloncarcinoom (dus niet in zelfde segment) gevonden.
- v 65, HZ D₅ li, [congenitaal misvormde rug, arthrosis deformans, syndroom van Ménière, ulcus cruris rechts]; 3½ week na het eruptiebegin werd een walnootgroot mammacarcinoom links (dus in zelfde segment) vastgesteld, met metastasen in de oksel.

Bij de follow-up-enquête van 1.5.66, waarbij gegevens werden verkregen van 825 HZ-patiënten over een periode van 4 tot 16 maanden na het begin van de HZ-infectie, werd 3 maal een carcinoom gemeld:

- v 70, HZ v₁ li, [diabetes, cataract, hyperthyreoidie (behandeld met J¹³¹), arthrosis deformans genu, hypertensie] 14 maanden na het eruptiebegin werd een mammacarcinoom (dus niet in zelfde segment) ontdekt; 3 maanden later overleden aan metastasen.
- m 67, HZ c₈ li; 6 maanden na het eruptiebegin werd, bij operatie wegens ileus, een coloncarcinoom (dus niet in zelfde segment) gevonden; postoperatief overleden aan darmperforatie.
- v 63, HZ D₈ re, [chronische obstipatie]; 6 maanden na het eruptiebegin werd een carcinoom van de tongrand rechts (dus niet in zelfde segment) gediagnostiseerd.

Van nog een patiënt, buiten deze follow-up-groep vallend, werd een mededeling van de huisarts ontvangen, dat na de HZ een carcinoom was opgetreden:

- v 74, c₄ re, [1962: hemiparese links door thrombosis cerebri, hypertensie, coronair-insufficiëntie]; 5 maanden na het eruptiebegin pijn in rechter zij, passagère afasie; 17 dagen later overleden, bij sectie: appelgrote tumor linker leverkwab met metastasen op peritoneum en mogelijk in cerebro (dus niet in zelfde segment).

Van 6 patiënten is dus bekend, dat na de HZ-infectie een carcinoom werd vastgesteld; bij 2 van hen waren reeds tijdens de eruptie symptomen aanwezig. Van deze 6 gevallen werd nagegaan of het beloop van de gordelroos afweek van het in hoofdstuk III en IV beschreven patroon, om vast te kunnen stellen welke HZ-patiënten in aanmerking komen voor een algemeen onderzoek en follow-up ter opsporing van maligne aandoeningen.

- Bij 4 van de 6 waren preëxistente aandoeningen van enige betekenis aanwezig; één van hen had 26 jaar tevoren een uteruscarcinoom gehad.
- 2 hadden in de preherpetische fase hun huisarts wegens pijnklachten geconsulteerd; algemene constitutionele verschijnselen waren 1 maal duidelijk en 3 maal in lichte mate aanwezig; bij slechts één patiënt werd het lokale beloop als ernstig beschreven.
- Bij geen der patiënten bestond een HZ generalisatus, bij één werden aberrante blaasjes beschreven.
- Er traden geen objectieve neurologische of zintuigstoornissen op; 2 patiënten klaag-

den over krachteloosheid in het zostersegment.

- Begeleidende verschijnselen van de tractus respiratorius waren aanwezig bij de patiënt bij wie later een levertumor werd vastgesteld; de vrouwen met een carcinoom van het colon, de tong en de borst hadden tijdens de eruptie klachten van het maag-darmstelsel.
- 2 patiënten hadden na 4 weken nog duidelijke en na 3 maanden nog matige pijn. Uit deze opsomming blijkt dat het beloop van de HZ bij deze patiënten niet duidelijk afweek van dat bij alle oudere patiënten. Er waren geen indicatoren aanwezig die de medicus op het spoor van een maligne proces hadden kunnen brengen.

Gezien de frequentie van gordelroos lijkt het - als in de anamnese van kankerpatiënten een zosteruitslag wordt aangegeven, resp. als na HZ een kwaadaardige aandoening wordt gediagnostiseerd - slechts dan juist om een verband tussen beide ziekten mogelijk te achten als deze betrekkelijk kort na elkaar, bijvoorbeeld binnen 6 maanden, optraden en een verband waarschijnlijk te achten als beide aandoeningen hetzelfde segment aangrijpen. Daar niet van alle 1222 HZ-patiënten follow-up-gegevens bekend zijn en de follow-up-periode bij slechts 705 patiënten ten minste een half jaar bedroeg, is de mogelijkheid niet uitgesloten dat nog enkele gevallen van kanker zich hebben voorgedaan in de gestelde periode van 6 maanden. Dat echter in deze periode bij 5 van de 408 HZ-patiënten van 60 jaar en ouder (bij 4 van de 239 vrouwen en bij 1 van de 169 mannen) een carcinoom werd vastgesteld, waarvan 2 tijdens de eruptiefase, is op zich reeds voldoende reden om bij alle oudere zosterpatiënten aan de mogelijkheid van een bestaand of zich ontwikkelend maligne proces te denken.

Daar bij slechts 1 van de 6 patiënten een tumor werd vastgesteld in het segment waarin ook de eruptie aanwezig was, vormt het resultaat van ons onderzoek geen steun voor de in enkele publikaties geponeerde stelling dat kwaadaardige gezwellen zich vooral zouden voordoen in de door de HZ getroffen segmenten. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor het bepalen van de categorie patiënten die in het bijzonder voor een algemeen onderzoek en intensieve follow-up in aanmerking komen.

VI.2.2 ANDERE ZIEKTEN

Behalve aan maligne ziekten werd bij ons onderzoek ook aandacht geschonken aan het ontstaan resp. herkennen van andere aandoeningen, tijdens de eruptie of in de maanden erna. In de literatuur zijn hierover bijna geen gegevens te vinden. SIEDE (1956) beschrijft 6 gevallen van hepatitis, gediagnostiseerd tijdens of enkele weken na een HZ-eruptie (5 maal rechts, 1 maal links) in de dermatomen D_7-D_9 . 2 patiënten van DOBY (1958) met HZ $D_{10}-D_{12}$ kregen in het herpetische stadium maagklachten; bij röntgenologisch onderzoek werd een ulcus pepticum gevonden. LITTLE (1966) verstrekt gegevens over een patiënt met HZ D_8-D_{10} links als eerste symptoom van een pyelumsteen met nierdestructie aan dezelfde kant en over een patiënt met zosterblaasjes op D_9-D_{11} rechts als eerste teken van multipole galstenen. Als tabel 27 (blz. 60) wordt gebruikt bij het vergelijken van de plaats van de eruptie en van het zieke orgaan, dan blijkt dat er bij de patiënten van deze onderzoekers tussen de 2 aandoeningen een segmentale overeenstemming bestond. In enkele publikaties wordt HZ het signaal genoemd van een interne aandoening, terwijl uit de beschrijving van de patiënten

blijkt, dat er sprake was van viscerale zosterverschijnselen (ARNSTEIN 1921, 1922).

In de dermatologische literatuur wordt melding gemaakt van een aantal in het voormalige zostersegment gelokaliseerde afwijkingen, die zouden zijn ontstaan als gevolg van een na de HZ resterende stoornis van de sympathische innervatie: zweetsecretiestoornissen, talgklierafwijkingen, lichen scrophulosorum, Sudeckse botatrofie, onychogryphosus en keloid (BARBER 1937; ZIMMERMAN 1964). Bij patiënten met psoriasis, leukemie, lichen ruber planum, e.d., zouden, als isomorf prikkeffect, de voor deze aandoeningen typische huidveranderingen in het zosterdermatoom kunnen optreden (STRICK en HYMAN 1961; RAAB 1964). Ter plaatse is ook een zich geleidelijk ontwikkelende sclerodermie beschreven (ZIMMERMAN). O'NEILL (1945) en TUCKER (1958) beschrijven patiënten met haaruitval tijdens en na gordelroos. Bij histologisch onderzoek van huidbiopsieën is gebleken dat het zostervirus ook de haarfollikels en de talg- en zweetklieren aantast (WRIGHT en WINER 1961); haaruitval kan dus als een direct gevolg van de HZ-infectie worden beschouwd.

Enkele patiënten van ons onderzoek hadden, volgens de antwoorden op vraag 19 van het formulier, binnen 4 weken na het begin van de eruptie een acute infectieziekte gehad (mazelen: 2 maal, bof: 1 maal); soms werden vage algemene klachten zoals moeheid, depressieve stemming of malaisegevoelens vermeld. Bij 5 patiënten stonden de volgende ziekten genoteerd:

1. m 64, HZ v₁ li, [ulcus duodenie, achalasia oesophagie, spondylarthrosis cervicalis]; claudication intermittens ten gevolge van perifere arteriosclerose.
2. m 60, HZ c₃-c₆ li, [decompensatio cordis, licht astma bronchiale]; spontane pneumothorax 2 weken na het eruptiebegin; specialistisch onderzoek: geen oorzaak gevonden (deze patiënt werd ook in paragraaf III.8 genoemd onder het hoofd viscerale zosterverschijnselen).
3. v 76, HZ v₁ li, [arteriosclerose]; hepatitis 6 weken na het eruptiebegin.
4. v 57, HZ d₈ li; dubbelzijdige basale bronchitis met infiltraatverschijnselen rechts, 5 weken na het eruptiebegin.
5. m 69, HZ c₅-c₆ li; diabetes 6 weken na het eruptiebegin.

Volgens de follow-up-gegevens van 1.5.66 werden bij 16 van 825 HZ-patiënten-1965 in de 4 tot 16 maanden die na de gordelroos waren verlopen, de volgende aandoeningen geconstateerd:

6. m 63, HZ d₁₂ re, [hypertensie]; jicht.
7. m 61, HZ c₃-c₄ re, [psoriasis, dyspeptische klachten]; bronchopneumonie, anemie, uremie; 10 maanden na het eruptiebegin overleden.
8. m 78, HZ d₉ re, [chronische bronchitis]; myocardinfarct met fibrilleren en longoedeem, 7 weken na het eruptiebegin.
9. v 63, HZ s₁-s₃ li; hernia hiatus oesophagie 8 maanden na het eruptiebegin.
10. v 53, HZ d₆ re, [astma, eczeem]; pyelocystitis rechts.
11. v 51, HZ L₁-L₂ re; discusdegeneratie L₄-L₅ rechts, 8 maanden na het eruptiebegin.
12. v 71, HZ d₄ re, [chronische bronchitis]; licht primair chronisch reuma.
13. m 83, HZ d₉ li; prostaathypertrofie, urineretentie, uremie, pneumonie; 7 maanden na het eruptiebegin overleden.
14. v 44, HZ d₁₁ li; longtuberculose.

15. m 53, HZ D₆ li; 3 maanden na het eruptiebegin overleden: acute buik bij levercirrhose.
16. v 40, HZ D₁₀ li; galstenen en cholecystitis 10 maanden na het eruptiebegin.
17. m 52, HZ D₁₀ re; paroxysmale tachycardie 2 maanden na het eruptiebegin.
18. v 59, HZ C₃-C₄ li, [astma bronchiale, neiging tot subcutane bloedingen]; idiopathische thrombocytopenie 2 maanden na het eruptiebegin; 4 maanden later overleden, 1 dag na miltextirpatie.
19. v 62, HZ V₁ re; diffuse haaruitval 3 maanden na het eruptiebegin.
20. v 72, HZ C₃ re, [diabetes, decompensatio cordis na infarct]; recidief HZ (D₆-D₇ li, met uitgebreide eruptie en heftige pijn) 6 maanden na het eruptiebegin.
21. v 71, HZ C₇-D₂ re, [diabetes, bronchitis]; spondylarthrosis cervicalis met shoulderhandsyndroom en reumatoïde artritis, 2 maanden na het eruptiebegin.

Uit de opgesomde gegevens blijkt, na vergelijking met tabel 27 (blz. 60), dat slechts bij 5 patiënten (nr. 4, 15, 16, 19, 21) in de maanden na de eruptie een aandoening optrad van een orgaan of weefsel dat segmentaal gezien correspondeerde met de plaats van de HZ-infectie, zij het soms heterolateraal. De frequentie waarmee niet-maligne ziekten van enige betekenis na gordelroos optraden is laag te noemen en geen enkele diagnose springt naar voren. Alleen bij de patiënt met haaruitval na HZ ophthalmicus lijkt er een causale relatie te bestaan tussen de virusinfectie en de daarop volgende aandoening. Het beloop van de HZ week bij deze patiënten niet af van het in de voorgaande hoofdstukken geschetste beeld.

Dat gordelroos vaak het signaal zou zijn van een reeds bestaande maar nog niet herkende (viscerale) ziekte - zoals o.a. door ARNSTEIN (1922), LOISEAU (1953), ANDREWS (1957), MEZEY en PIRINGER (1959), DEBRAY en MEHAUT (1963b) en HAUSER (1965) wordt beweerd - wordt door de resultaten van onze studie niet bevestigd.

VI.3 STERFGEVALLEN NA GORDELROOS

In de voorafgaande paragrafen van dit hoofdstuk werden gegevens verstrekt over 16 HZ-patiënten van wie bekend is dat zij in de maanden na de gordelroosinfectie zijn overleden, 9 stierven aan een preëxistente aandoening die bij 5 van maligne aard was; bij 7 patiënten was een tevoren niet bekende ziekte de oorzaak, bij 3 van hen was dat een carcinoom. De letale afloop had bij 15 binnen 10 maanden na het begin van de eruptie plaats; 1 patiënt overleed 17 maanden later.

Het leek van betekenis na te gaan of het beloop van de HZ-infectie bij deze patiënten aanleiding had kunnen geven, de prognose infaust te achten:

- Slechts één patiënt was jonger dan 50 en 10 waren 70 jaar of ouder.
- Bij 13 van hen waren preëxistente ziekten aanwezig.
- De lokalisatieverdeling was in overeenstemming met die van alle patiënten van 50 jaar en ouder; bij één patiënt trad generalisatie op.
- 5 van hen hadden hun huisarts in de week voor de eruptie wegens pijnklachten geconsulteerd (alle HZ-patiënten van 50 jaar en ouder: 21%).
- 2 patiënten hadden algemene ziekteverschijnselen met koorts (alle HZ-patiënten van 50 jaar en ouder: 18%) en bij 4 waren necrotische efflorescenties aanwezig geweest (alle HZ-patiënten van 50 jaar en ouder: 7%).

- Bij geen van de 16 patiënten werden objectieve zenuw- en/of zintuigstoornissen vastgesteld; tijdens de eruptie werden bij 3 patiënten viscerale symptomen gemeld (alle hz-patiënten van 50 jaar en ouder: 20%).
- 4 patiënten klaagden 4 weken na het begin nog over duidelijke pijn (alle hz-patiënten van 50 jaar en ouder: 25%); na 3 maanden had één patiënt nog heftige pijn.

Uit deze gegevens springen geen punten naar voren die een aanwijzing hadden kunnen vormen, aan een letale afloop binnen het jaar te denken.

Uit de follow-up-enquête van 1.5.66 over 825 patiënten die in 1965 hz hadden doorgemaakt, bleek dat 13 patiënten (5 mannen en 8 vrouwen) waren overleden; 8 binnen een half jaar na de eruptie, 3 in het tweede half jaar en één na 17 maanden. Binnen 1 jaar na de hz-infectie waren er van de 301 patiënten van de leeftijdsklasse 50-69 5 en van de 116 van de leeftijdsklasse 70+ 6 gestorven. Ter vergelijking volgt een opgave van enkele Nederlandse sterftecijfers: per 1000 mannen van de 5-jaars-groepen 50-54, 65-69 en 80-84 stierven er in 1966 resp. 8, 32 en 124 en per 1000 vrouwen resp. 4, 18 en 105 (CBS 1967, afgeronde getallen). Op grond van deze gegevens kan niet van een grotere sterfte na gordelroos worden gesproken. Het werkelijke aantal sterfgevallen binnen 1 jaar na de eruptie is echter waarschijnlijk groter dan het bekende aantal, omdat de follow-up-periode zich slechts bij 220 patiënten over 1 jaar of langer uitstrekte; op de peildatum 1.5.66 was de gordelroosinfectie bij 705 van de 825 patiënten-1965 tenminste een half jaar geleden.

VI.4 ACUTE ZIEKTEN IN DE MAAND VOOR DE ERUPTIE

DAHL (1949a) en MATANIC (1958) ondervroegen - uitgaande van de hypothese dat het varicella-zostervirus na besmetting van het keel- of darmslijmvlies via de sympathische zenuwvezels het spinale ganglion bereikt - hun hz-patiënten naar het voorkomen van preherpetische (acute) ziekten die een rol vervuld zouden kunnen hebben bij de entree van het virus in het lichaam. 12 van de 73 patiënten van DAHL vermeldden een acute ziekte van de tractus respiratorius of digestivus in de maand voor de eruptie en van de 90 patiënten van MATANIC hadden er zelfs 82 een dergelijke ziekte gehad. Nu voor het ontstaan van het merendeel der gevallen reactivering van een reeds aanwezig virus meer waarschijnlijk wordt geacht dan herinfectie, zou een voorafgegane acute ziekte nog betekenis kunnen hebben als predisponerende en lokaliserende factor.

Om dit na te gaan worden in tabel 54 de 90 patiënten van ons onderzoek, waarbij werd geregistreerd dat in de maand voor de eruptie een acuut ziekteproces aanwezig was geweest, gerubriceerd naar orgaanstelsel of lichaamsgebied van de aandoening en wordt tevens de hz-lokalisatie vermeld. De in de tabel geplaatste conclusies over de waarschijnlijkheid van een relatie berusten op een vergelijking van de zosterlokalisatie met de segmenten waartoe de zieke organen of weefsels behoren (tabel 27, blz. 60).

47 patiënten hadden tevoren klachten van de tractus respiratorius, meestal vaag aangeduid als verkoudheid, griep of hoest; bij 15 van hen werd een diagnose vermeld. Dat de eruptie bij slechts 28% van deze gevallen op de borst (D_3 - D_8), de Headse zone van bronchi en longen, was gelokaliseerd (alle hz-patiënten: 35%), pleit zeker niet voor de veronderstelling dat acute respiratoire aandoeningen de activering van het varicella-zostervirus in de bijbehorende gangliën bevorderen. Ook de plaats van

Tabel 54. Lokalisatie van de eruptie bij patiënten met preëruptieve acute ziekten.

Preëruptieve symptomen van	Aantal patiënten	HZ-lokalisatie	Relatie ¹⁾
Tractus respiratorius	47	voorhoofd 1 gelaat 1 hals 3 arm 1† borst 13 buik 12 been 6	—
angina	5	C ₅ -C ₆ , D ₂ , D ₇ , D ₉ , L ₃	—
otitis media	2	V ₁ , D ₁	—
sinusitis	2	V ₁ , D ₃	—
bronchitis	4	D ₆ , D ₁₀ , L ₁ , L ₅	—
pneumonie	2	D ₁ , D ₈	—
Tractus digestivus	13		
vnl. maagklachten	6	C ₃ -C ₄ , D ₄ , D ₆ , D ₈ , D ₁₀ , D ₁₁	—
vnl. diarree	7	C ₃ -C ₄ , D ₂ , D ₅ , D ₈ , D ₉ , D ₁₀ , L ₁	—
Tractus circulatorius	2	C ₄ (zijde ?), D ₅ II	?
Tractus urogenitale	6	D ₄ -D ₅ , S ₃ , S ₃ , S ₃ , S ₃ -S ₄ , S ₃ -S ₄	+
Rug en/of been	11		
lumbago	3	C ₃ , D ₇ , S ₁ -S ₅	—
ischias, hernia	5	L ₂ -L ₃ , L ₄ , L ₅ , S ₂ , S ₃	+
ulcus cruris, flebitis	3	D ₂ , D ₄ , D ₇	—
Restgroep	11		
bof	2	C ₄ -C ₅ , D ₁₀	—
mazelen	1	C ₄	—

¹⁾ zie tekst; relatie waarschijnlijk: +, mogelijk: ?, niet waarschijnlijk: —.

de uitslag bij de patiënten die tevoren angina, otitis media, sinusitis, bronchitis of pneumonie hadden gehad en bij de patiënten met klachten van de andere orgaanstelsels, wijst niet in die richting.

Bij de diagnosegroepen 'tractus urogenitalis' en 'ischias, hernia' wordt - op grond van segmentale overeenstemming tussen de plaats van de huidverschijnselen en de voor de andere ziekteverschijnselen verantwoordelijk geachte structuren - een relatie waarschijnlijk geacht. Bij 5 van 6 patiënten met klachten van de tractus urogenitalis ontstond een HZ S₃. De parasymphatische vezels die de blaasbodem en de m. detrusor innervieren, komen van de segmenten S₂-S₄ (CHESTERMAN 1932; GAIS en ABRAHAMSON 1939; LERMAN en MILLSTEIN 1955; MEYER e.a. 1959). Een lokalisatie van de eruptie in sacrale dermatomen is zeldzaam (figuur 2, blz. 38); bij 5 van onze 14 patiënten met HZ S₃ waren in de preherpetische periode symptomen aanwezig die op een irritatie of ontsteking van de urineweg wijzen. Deze feiten maken het vrijwel zeker dat hier geen coïncidentie in het spel is. Zowel het verband tussen 'tractus urogenitalis' en sacraal-lokalisatie als het verband tussen 'ischias, hernia' en beenlokalisatie is statistisch duidelijk aantoonbaar (P < 0,001).

Over de patiënten van deze diagnosegroepen volgen hieronder enkele gegevens:

- v 61, HZ L₂-L₃ re, [2 weken voor de eruptie: pijn in rug en rechter bil].
- m 30, HZ L₄ re, [vanaf 3 maanden voor de eruptie: neuritis n. ischiadicus rechts].
- m 68, HZ L₅ re, [5 weken voor de eruptie: pijn in linker heup, waarvoor 6 injecties in m. gluteus; 2 weken voor de eruptie: zelfde pijn in rechter bil en bovenbeen]; tijdens de eruptie: anorexie, obstipatie, pollakisurie, 'rode urine'.

- v 48, HZ s₃ li, [1 week voor de eruptie: cystitis]; tijdens de eruptie: geen mictieklachten.
- v 25, HZ s₂ li, [3 weken voor de eruptie: lage rugpijn links, uitstralend in linker bovenbeen].
- v 57, HZ s₃ li, [3 weken voor de eruptie: pijn en hyperaesthesie van linker been].
- v 5, HZ D₄-D₅ li, [1 week voor de eruptie: pyelitis]; tijdens de eruptie: anorexie.
- m 78, HZ s₃ re, [1956: hartinfarct; claudicatio intermittens, arthrosis cervicalis, parkinsonisme, periarthritus humeroscapularis; in de maand voor de eruptie: urineweginfectie]; tijdens de eruptie geen mictieklachten.
- m 73, HZ s₃ li, [reumatoïde arthritis, hyperthyreoïdie, diverticulosis coli, prostaat-hypertrofie; in maand voor de eruptie: urineweginfectie en rechte arthritis]; tijdens de eruptie: geen mictieklachten.
- m 53, HZ s₃-s₄ li, [1963: coronairthrombose; 25 dagen voor de eruptie: niersteen-aanval links]; tijdens de eruptie: dysurie, enkele erythrocyten in het sediment.
- v 85, HZ s₃-s₄ duplex, [diabetes, arteriosclerosis cerebri, chronische pyelonefritis, cataract; in de maand voor de eruptie: recidief urineweginfectie, bij opname precomatus door ontregelde diabetes]; tijdens de eruptie: urineweginfectie en diarree; na 6 weken overleden.

Bij een deel van deze 11 gevallen kan het ziekteproces voor het manifest worden van een HZ-infectie in hetzelfde segment hebben gezorgd; bij enkele patiënten ligt het meer voor de hand de ziekteverschijnselen te duiden als preëruptieve zosterstomatomen.

VI.5 TRAUMATA IN DE MAAND VOOR DE ERUPTIE

Volgens VAN HARLINGEN (1902) zou Charcot in 1859 voor het eerst het ontstaan van HZ na een trauma hebben beschreven. In de literatuur wordt vooral door KLAUDER (1947, 1951), LAUSECKER (1953), VELTMAN (1962) en FRISCHKNECHT (1965) op de betekenis van een traumatisch veroorzaakte prikkeling of beschadiging van het systeem 'zenuwcel-zenuwvezel-geïnnerveerd gebied' gewezen. Alleen in de gevallen dat het trauma korter dan 4 weken voor het verschijnen van de eruptie plaats vond en hetzelfde segment betrof, zou een bevorderende invloed moeten worden overwogen, onafhankelijk van de ernst van de door het geweld veroorzaakte lesie.

SEILER (1959) vermeldt bij 5 van 184, BURCKHARDT en v. SZECHY (1954) bij 2 van 233 en HOPE-SIMPSON (1965) bij 2 van 192 HZ-patiënten een (licht) trauma op de plaats waar 2 tot 14 dagen later de zosterblaasjes verschenen. LAUSECKER vermoedde bij 2 van 100 HZ-patiënten een samenhang tussen een centraal (lumbale sympathectomie) of perifeer (extirpatie polsganglion) aangrijpend trauma en een daaropvolgende HZ L₃ resp. HZ C₆. Tot heden werden in de literatuur 11 gordelroosgevallen na pokkenvaccinatie geschreven (DUMONT 1922; HEYMANN 1967). Voorzover dit uit de beschikbare gegevens kan worden nagegaan, trad de eruptie alleen bij de patiënten van Bos en Bos (1951) en GREENWOOD (1950) in het vaccinatiegebied op, na een interval van 15 resp. 11 dagen.

Bij ons onderzoek werd de vraag 'recente traumata, in de aan de eruptie voorafgaande maand' bij 30 patiënten positief beantwoord; bij 23 ontstond de HZ-infectie in het-

Tabel 55 Aan de HZ-eruptie voorafgegane traumata.

Aard en plaats van het trauma	Aantal patiënten	HZ-lokalisatie	Interval
Trauma in zelfde segment			
- Injectie	7		
wekelijks goudinjectie		L ₁ li	< 1 week
pleurapunctie re		D ₄ -D ₇ re	2 weken
dagelijks imferon		L ₃ -L ₄ re	1-10 dagen
irgapyrin (6 maal)		L ₅ re	3-5 weken
Mantoux re		C ₅ -C ₆ re	1 week
Mantoux li		C ₅ -C ₆ li	6 dagen
griepvaccinatie		C ₄ -C ₅ li	?
- Operatie	2		
lobectomie re		D ₅ re	25 dagen
niersteenoperatie li		L ₂ -L ₃ re	< 4 weken
- Insectenbeet	2		
mediaal re tepel		D ₅ re	1 dag
gelaat		V ₃ re	2 dagen
- Contusio	11		
excoriatie li frontaal		V ₁ li	?
'hoofd gestoten'		V ₁ li	24 dagen
'nek verrekt'		C ₃ re	8 dagen
hematoom re temporaal		V ₁ -V ₂ re	4 weken
scrotumtrauma		L ₂ li	5 dagen
'op rug gevallen'		D ₄ re	4 dagen
contusie li parietaal		V ₁ li	1 week
'op hek gevallen'		D ₁₂ re	3 weken
ribcontusie		D ₇ re	paar dagen
'zelfde plaats'		D ₇ re	2 weken
'zware sleutelbos re broekzak'		L ₃ re	≥ 1 dag
- Straling	1		
'sinds 1 week in de zon' (badmeester)		C ₃ li	≤ 1 week
Trauma in ander segment			
	7		

zelfde segment als dat waarop het trauma had ingewerkt. In tabel 55 wordt van deze patiënten de aard en de plaats van het trauma, de lokalisatie van de eruptie en het interval tussen beide opgegeven.

Het lijkt aantrekkelijk in deze 23 gevallen het trauma als 'auslösende' factor voor de reactivering van een latent virus in de corresponderende gangliën te zien. Gezien echter de triviale aard van de 11 gerapporteerde ongevallen, de wisselende periode die tussen lesie en uitslag verliep en het feit dat - ondanks de grote kans die men heeft op geringe letsels - hierover slechts bij 1% van de HZ-patiënten werd gerept, lijkt de betekenis van een contusio voor het ontstaan van gordelroos erg twijfelachtig. Als tussen een injectie en een zostereruptie ter plaatse 1 à 2 weken is verlopen, lijkt een verband wel mogelijk; zowel de prik en de veroorzaakte spanning in de onderhuidse of intramusculaire weefsels als het ingespoten medicament zou van invloed kunnen zijn. Dat bij 2 patiënten 1 week na een tuberculine-injectie homolateraal een HZ C₅-C₆ ontstond, is opmerkelijk; het feit dat deze lokalisatie zo zelden voorkomt (op 1222 gevallen kwam HZ C₅ 5 maal en HZ C₆ 11 maal voor) pleit tegen coïncidentie. Dat bij 2 patiënten het interval tussen insectenbeet en gordelroos slechts 1 resp. 2 dagen bedroeg, zou kunnen worden verklaard door de snelle en heftige lokale reactie die na een dergelijke beet ontstaat.

VI.6 HERPES ZOSTER EN ZWANGERSCHAP

Literatuur

De literatuur is schaars aan informatie over de eventuele gevolgen van het doormaken van gordelroos tijdens de graviditeit, voor moeder en kind. Gegevens hierover, voorzover die in 10 publikaties over 14 patiënten werden aangetroffen, worden in tabel 56 samengevat. Bij deze 14 patiënten trad 3 maal een intra-uteriene vruchtdood en 1 maal een partus praematures op. 6 van de 11 levendgeboren kinderen hadden congenitale afwijkingen. De diagnose gordelroos-tijdens-de-graviditeit werd in de meeste gevallen retrospectief gesteld.

Daar 3 tot 5% van de zwangerschappen, gemeten naar het gewicht van de neonatus (minder dan 2500 gram), praematuur eindigt, het percentage doodgeborenen 2,4% bedraagt en minstens 2 tot 2,3% van de levendgeboren kinderen - zeker als de follow-up zich over een aantal jaren uitstrekt - 'major congenital defects' blijkt te hebben (LOGAN 1951; MILLER e.a. 1960; MANSON 1960, geciteerd door JACKSON 1963; SIEGERT en medewerkers 1966a, 1966b), moet in het kader van een goed opgezet prospectief onderzoek een groot aantal zostergevallen tijdens de graviditeit worden gevolgd tot enkele jaren na de partus en de bevindingen worden vergeleken met die van een controlegroep, voordat over een schadelijke invloed van een HZ-infectie op zwangerschap en kind kan worden gesproken.

Tabel 56. Herpes zoster bij zwangeren (literatuur).

Auteur	Graviditeitsduur tijdens HZ-infectie	Bijzonderheden graviditeit en partus	Bijzonderheden neonatus
Swan en Tostevin (1946)	4 maanden ¹⁾	?	hartafwijking, microcephaal, doofstom
	6 maanden	à terme	myelocèle, dbz talipes, genu recurvatum rechts
Seller (1949)	7 maanden	geen	geen
Logan (1951)	< 12 weken	Intra-uteriene vruchtdood	
	< 12 weken	geen	geen
Duehr (1955)	4 maanden	à terme	dbz talipes equinovarus, dbz congenitaal cataract en geringe microphthalmus, vertraagde psychomotoriek
	3 maanden	sectio à terme	dbz cataract en microphthalmus
Hill e a. (1958)	14 weken ²⁾	a terme	dodgeboren, 1900 gr, sectie geen specifieke afwijkingen
Michon e a (1959)	7-9 weken	geen	wsch arthrogryposis multiplex congenita
	9 weken	p praematurus	symptomen van mucoviscidosis, vertraagde psychomotoriek, debiel, EEG agenesie van corpus callosum
Wilson (1960)	11 weken	geen	geen
Lacomme e a (1963)	2 maanden	Intra-uterine vruchtdood	
General Practitioner Clinical Trials (1963)	< 12 weken	geen	geen
Brunell (1967)	?	?	geen

¹⁾ Duidelijk rubeola-contact in 2e maand.

²⁾ In 15e week rubeola-infectie.

Bij de prospectieve onderzoeken van MANSON (298 gevallen) en SIEGEL (135 gevallen) is gebleken, dat het doormaken van een varicella-infectie tijdens de

zwangerschap de kans op een intra-uteriene vruchtdood, op een laag geboortegewicht of op congenitale afwijkingen niet vergroot, ook niet als deze infectie in de eerste weken van de graviditeit optreedt. Het varicella-zostervirus is dus waarschijnlijk niet pathogeen voor de foetale organen of de foet wordt tijdens de gevoelige ontwikkelingsfase door de placenta-barrière beschermd. Bij gordelroos zou ook de partiële immuniteit van de moeder kunnen verhinderen dat het virus het kind bereikt.

Enkele publikaties maken melding van het optreden van HZ bij neonati; als de eruptie binnen 7 (12) dagen post partum ontstaat, zou de infectie intra-uterien zijn ontstaan. COUNTER en CORN (1950) zagen een neonatus met HZ c_4-d_2 binnen 24 uur na de geboorte. Op de leeftijd van 4 maanden werd blindheid van 'centraal-congenitale origine' geconstateerd; op 1-jarige leeftijd stierf het kind, sectie vond niet plaats. FELDMAN (1952) beschrijft het eerste kind van een tweeling dat door een stuit-extractie (tractie aan lies en rechter been) werd geboren en op de 4e dag zosterblaasjes op het rechterbeen en de bil (L_3-s_3) kreeg; de moeder had juist voor of in het begin van de graviditeit HZ gehad. HERZBERG (RIECKE 1962) zag een zuigeling van 6 dagen met gordelroos en ADKISSON (1965) behandelde een praematuur bij wie op de 4e dag zosterflorescenties cervicaal en op het mondslijmvlies verschenen; de moeder had geen duidelijk contact met waterpokken gehad.

WINTERSGILL (1965) constateerde HZ L_4-s_1 bij een kind van 4 maanden, 2 dagen na het ontstaan van een lobaire pneumonie; de moeder zou in de 14e zwangerschapsweek varicella hebben gehad. Hij suggereert dat de zosterinfectie in utero zou zijn ontstaan. Voor dit geval lijkt het echter de verklaring die PATNAIK en THOMAS (1963) geven, naar aanleiding van een HZ-uitslag bij een kind van een half jaar, meer waarschijnlijk: door moederlijke antilichamen zou bij het kind een partiële immuniteit voor het varicella-zostervirus zijn ontstaan, waardoor na exogene infectie geen waterpokken maar gordelroos optrad. BRUNELL e.a. (1968) vonden bij een baby van $3\frac{1}{2}$ maand met HZ geen complementbindende antilichamen in serum dat op de 5e, 18e, 38e en 56e dag na het eruptiebegin werd afgenomen. De moeder had toen ze 7 maanden gravida was, waterpokken doorgemaakt; bij het kind waren geen varicellalitttekens aanwezig. Blijkbaar was deze baby niet in staat als reactie op de HZ-infectie complementbindende (mogelijk wel andere) antilichamen te maken. Volgens deze auteurs zou dit een gevolg kunnen zijn van een na intra-uteriene besmetting verkregen tolerantie voor het varicella-zostervirus.

Eigen onderzoek

Tijdens de onderzoekperiode werd 11 maal een HZ-eruptie bij een zwangere vastgesteld; bij 2 patiënten was de graviditeit 9 resp. 11 weken gevorderd en bij 9 patiënten 20 tot 38 weken. De eruptie bleek bij 6 van de 11 op de *buik* gelokaliseerd. Als het relatieve aantal zwangere HZ-patiënten met een eruptie op de *buik* wordt vergeleken met het relatieve aantal niet-zwangere vrouwelijke HZ-patiënten van 20 t/m 39 jaar (de 11 gravidae behoorden alle tot deze leeftijdsklasse) met deze lokalisatie (19 van 92), is een verschil aan te tonen ($P = 0,03$), hetgeen erop zou kunnen wijzen dat het zwanger-zijn invloed had op de lokalisatie. Voor een meer concrete uitspraak zou de zosterlokalisatie

bij een groter aantal gravidarum moeten worden nagegaan. In de literatuur zijn hierover geen gegevens te vinden.

Het beloop van de hz was bij deze 11 patiënten niet afwijkend; evenmin kon een invloed op de zwangerschap of op de bevalling worden vastgesteld. Alle baby's werden à terme geboren en geen enkel kind had of kreeg efflorescenties die op een infectie met het varicella-zostervirus wijzen. Noch in de neonatale periode noch tijdens de follow-up - alle patiënten konden tot minimaal 8 en maximaal 20 maanden post partum worden gevolgd - werden congenitale afwijkingen geconstateerd. Eén vrouw werd zwanger tijdens de reconvalescentie van een hz-infectie (LM 7 dagen na het begin van de eruptie). Ook in dit geval verliep de zwangerschap en de partus normaal en toonde de baby (tot 7¹/₂ maand na de geboorte) geen afwijkingen. De gegevens van onze patiënten wijzen er niet op dat een hz-infectie tijdens de graviditeit op dezelfde wijze als rubeola schadelijke gevolgen kan hebben voor moeder en kind.

Ons onderzoek bevat geen enkele casus van hz bij een zuigeling. De jongste gordelroospatiënt was 22 maanden. Dit kind kreeg 11 dagen na het doormaken van mazelen, gepaard gaande met diarree (penicillinedrank), hz c₄ links. Varicella kwam niet in de anamnese voor.

Samenvatting

In de inleiding wordt erop gewezen dat herpes zoster (HZ) een ziekte is die typisch tot het terrein van de huisartsgeneeskunde behoort, maar dat in de literatuur voornamelijk retrospectieve studies worden aangetroffen over door specialisten in een ziekenhuis of polikliniek behandelde patiënten. Het werd daarom zinvol geacht, van een groot aantal door huisartsen geobserveerde gordelroospatiënten klinisch-epidemiologische gegevens te verzamelen, met het doel: (1) het ziektepatroon van HZ bij niet geselecteerde patiënten te beschrijven en in cijfers uit te drukken, (2) na te gaan of, resp. in hoeverre, er een relatie bestaat tussen verschillende aspecten van deze ziekte onderling en tussen HZ en andere aandoeningen en (3) de resultaten van dit onderzoek te vergelijken met gegevens en conclusies uit de literatuur, die meestal berusten op bevindingen bij geselecteerde patiënten.

De betekenis die de medici VON BAERENSPRUNG en VON BOKAY hebben gehad voor het inzicht in de aetiologie en de pathogenese van HZ, wordt in een kort literatuuroverzicht onderstreept. Men is thans van mening dat gordelroos een secundaire en segmentale reactie is, die door het varicella-zostervirus wordt opgewekt bij een persoon met partiële immuniteit. De hypothese van HOPE-SIMPSON - over de wijze waarop het varicella-zostervirus de sensibele gangliën bereikt, over het evenwicht tussen circulerende antilichamen en het in de neuronen in niet-infectieuze vorm verblijvende virus en over het ontstaan van een zostereruption als bij falende immuniteit latent virus in de infectieuze vorm overgaat en via de sensibele zenuwen weer in de huid terecht komt - wordt in extenso weergegeven. Uit klinische en pathologisch-anatomische waarnemingen is het duidelijk geworden dat het virus alle tot het segment behorende weefsels kan aangrijpen en dat, door verbreiding in het zenuwstelsel of via de bloedbaan, ook lesies buiten het metameer mogelijk zijn.

Het onderzoek

Wilde het onderzoek aan zijn doel beantwoorden, dan moesten van een groot aantal niet geselecteerde patiënten gegevens ter beschikking komen over: (a) geslacht, leeftijd, lokalisatie, beloop, complicaties en therapie, (b) waterpokken en gordelroos in de anamnese of bij contacten en (c) reeds bestaande of na het begin van de HZ-infectie herkende aandoeningen. Voor de registratie van deze gegevens werd een formulier ontworpen.

Verondersteld werd dat bij een totaal aantal van ongeveer 1000 patiënten het natuurlijke beloop van gordelroos op bevredigende wijze zou kunnen worden beschreven en de relatie met andere ziekten zou kunnen worden onderzocht. Ongeveer 1000 huisartsen van wie om verschillende redenen werd verwacht dat zij voor een dergelijk onderzoek belangstelling zouden hebben, werden schriftelijk benaderd; 308 reageerden

positief en 220 hebben hun bereidheid tot medewerken kunnen omzetten in registrerende activiteit. Naarmate de onderzoeksperiode - van 1.1.65 tot 1.5.66 - verstreek, nam het aantal 'inzenders' en het aantal ingezonden formulieren af. In totaal werden gegevens van 1222 patiënten geregistreerd.

Niet op alle formulieren werd iedere vraag beantwoord; over de toestand 4 weken na het begin van de eruptie konden van 106 patiënten geen gegevens worden verkregen. Van 209 van de 261 patiënten die op dat tijdstip nog klachten hadden is ook de toestand van 3 maanden na het begin bekend. Bij een follow-up-enquête op 1 mei 1966 werden over 825 patiënten die in 1965 hz hadden doorgemaakt, gegevens ontvangen over de duur van een bestaande postherpetische neuralgie en over de invloed die de hz-infectie eventueel op het beloop van een bekende of op het manifest worden van een nieuwe aandoening zou kunnen hebben gehad.

Hoewel niet met zekerheid kon worden aangetoond dat het aselechte karakter van de geregistreerde groep patiënten geheel vaststaat, zijn er geen redenen om te veronderstellen dat het beeld dat uit ons onderzoekmateriaal naar voren komt, in belangrijke mate afwijkt van de 'common pattern of behaviour' van de hz-infectie.

Voorkomen en beloop

De gegevens van ons onderzoek waren niet geschikt om het gemiddeld aantal hz-patiënten te berekenen dat in 1965/1966 door een huisarts werd gezien. Uit publikaties van Engelse huisartsen blijkt dat het voorkomen van gordelroos per jaar per praktijk niet constant is; een jaar-'incidence'-cijfer van bijv. 4 per 1000 mag dan ook slechts worden gezien als een grove aanduiding van het aantal patiënten dat in een bepaalde periode in een bepaalde populatie mag worden verwacht.

Het doormaken van een zosterinfectie maakt iemand niet immuun: 22 van onze 1222 patiënten hadden reeds eerder gordelroos gehad; het interval bleek maanden of jaren te kunnen bedragen en er was geen voorkeur voor aantasting van hetzelfde segment.

Gordelroos komt vaker bij oudere dan bij jongere personen voor. Van het totale aantal blijkt het percentage patiënten van 50 jaar en ouder in de literatuur te variëren van 14 tot 82 (ons onderzoek: 49%). Deze grote spreiding wordt verklaard door de selectie die heeft plaats gevonden als de gegevens betrekking hebben op poliklinische of klinische patiënten en door verschillen in leeftijdsopbouw van de populatie waarin de hz-patiënten werden gesignaleerd. Als het relatieve aantal hz-patiënten van een bepaalde leeftijdsklasse wordt afgezet tegen het procentuele aandeel van die leeftijdsklasse in de populatie, dan blijkt dat personen van 50 jaar en ouder ongeveer 3 maal zo vaak gordelroos krijgen als de categorie van 0 t/m 49 jaar. Uitgaande van enkele veronderstellingen werd met betrekking tot het voorkomen van hz per jaar per 1000 van een bepaalde leeftijdsklasse de volgende vuistregel opgesteld: 0 t/m 9 jaar: 1,5, 10 t/m 49 jaar: 3, 50 t/m 64 jaar: 6 en 65 jaar en ouder: 9. Dergelijke cijfers hebben echter slechts een oriënterende betekenis.

45% van de patiënten van ons onderzoek waren mannen. Na vergelijking met de geslachtsverdeling van de Nederlandse bevolking bleek dat er van een gering vrouwenoverwicht sprake was. Het lijkt waarschijnlijk dat beide geslachten in gelijke mate kans

hebben op HZ, maar dat het percentage patiënten dat hiervoor geneeskundige hulp inroept, per leeftijdsgroep en geslacht varieert.

De gepubliceerde gegevens over de lokalisatie van de HZ-eruptie zijn onderling en met het resultaat van ons onderzoek niet goed te vergelijken. Om het segment van de eruptie te bepalen worden verschillende dermatoomschemata gebruikt; ook de leeftijd van de beschreven patiënten en het feit of het patiënten betreft van een huisarts of van een bepaalde specialist, heeft invloed op de lokalisatieverdeling. Voor ons onderzoek werd gebruik gemaakt van de dermatoomschemata van HANSEN en SCHLIACK.

De eruptie werd vaak op het voorhoofd (v_1), in de hals (c_3) en op de romp (d_4 - d_{10}) aangetroffen. De onderarm, de dorsale zijde van het bovenbeen en het onderbeen waren zelden en de hand, voet en bilplooï slechts sporadisch aangedaan. Ons materiaal werd verdeeld in de lokalisatiecategorïën: *voorhoofd* (v_1 : 7,9%), *gelaat* (v_2 - v_3 en HZ oticus: 1,8%), *hals* (c_2 - c_3 : 6,3%), *arm* (c_4 - d_2 : 12,6%), *borst* (d_3 - d_8 : 36,6%), *buik* (d_9 - d_{12} : 21,7%) en *been* (L_1 - s_5 : 13,2%). Bij de patiënten tot 50 jaar was de eruptie relatief minder vaak op het *voorhoofd* (5%) en vaker op de *buik* (26%) gelokaliseerd dan bij de patiënten van 50 jaar en ouder (11% resp. 18%). Een duidelijke invloed van het geslacht op de lokalisatieverdeling in de genoemde 7 categorïën kon niet worden aangetoond; wel waren de dermatomen waartoe de mamma behoort (d_3 - d_6) bij de vrouwelijke patiënten wat vaker (24%) de zetel van de eruptie dan bij de mannelijke (16%).

HZ duplex, een (ongeveer) gelijktijdig bestaan van efflorescenties op twee van elkaar gescheiden dermatomen of op beide helften van één huidsegment, kwam 12 maal voor. Van de 118 patiënten met gordelroos op het *voorhoofd* of op het *gelaat*, werd bijgehouden hoe vaak de uitslag zich over twee aan elkaar grenzende huidvelden uitstrekte; dit bleek 11 maal het geval. Van de 96 patiënten met HZ ophthalmicus hadden er 7 (allen ouder dan 49 jaar) ook blaasjes op de neus als teken dat de r. nasociliaris bij de HZ-infectie was betrokken.

Slechts bij 7 patiënten werd een HZ generalisatus - gedefinieerd als het optreden van diffuus over beide lichaamshelften verspreide blaasjes, gelijk met of enige dagen na de segmentale eruptie - geregistreerd. Bij geen van deze patiënten was een ziekte van de reticulose-groep aanwezig; één van hen had metastasen van een mammacarcinoom. In de follow-up-periode (3 tot 14 maanden) werden bij de 7 patiënten met HZ generalisatus geen (nieuwe) interne aandoeningen gediagnostiseerd.

Patiënten van 50 jaar en ouder hadden vaker klachten (61%) en stelden zich vaker onder behandeling van hun huisarts (21%) in de preëruptieve week dan de zosterpatiënten van de leeftijdsklasse 0-49 (38% resp. 6%). De huisarts werd vaker geconsulteerd door vrouwen van 50 jaar en ouder (24%) dan door mannen (17%). Dit verschil berust waarschijnlijk niet op een frequenter voorkomen van preherpetische symptomen bij vrouwelijke HZ-patiënten, maar op een geslachtelijk verschil in tolerantie resp. op een eerder consulteren bij gelijke klachten. Het feit dat de HZ-infectie reeds voordat huidverschijnselen aanwezig waren klachten veroorzaakte, bleek prognostische betekenis te hebben: van de patiënten die de huisarts in de week voor de eruptie consulteerden kreeg 12% objectieve zenuwuitvalsverschijnselen of zintuigstoornissen en 31% had 4 weken na de eerste eruptiedag nog duidelijke pijn tegenover resp. 1% en 7% van de patiënten zonder preherpetische klachten. Ook ten opzichte van de

andere criteria die als maat voor de ernst van de infectie werden gekozen - necrose in dermatoom, subjectieve motorische klachten, viscerale zosterstymptomen, geringe pijn na 4 weken, noodzaak om morfine voor te schrijven en verwijzing naar een specialist - bleek een duidelijk verschil aan te tonen tussen de patiëntengroepen 'preëructief consult' en 'geen preëructieve klachten'. 9 patiënten werden voordat efflorescenties aanwezig waren, wegens pijnklachten naar een specialist verwezen; 3 van hen werden opgenomen. Een ingreep die gevaarlijke consequenties zou kunnen hebben vond bij hen niet plaats.

Vrouwen van 50 jaar en ouder hadden vaker duidelijke specifieke symptomen met koorts (21%) dan mannen van dezelfde leeftijdsklasse (13%); van de patiënten tot 50 jaar had 9% algemene ziekteverschijnselen van enige betekenis. De patiënten bij wie de hz-infectie met koorts gepaard ging hadden vaker neurologische stoornissen, viscerale symptomen en postherpetische neuralgie dan de categorie zonder algemene verschijnselen.

Bij 5% van onze patiënten werden necrotische efflorescenties in het dermatoom opgemerkt en/of ging de genezing met littekenvorming gepaard. Bij vrouwen van 50 jaar en ouder werd vaker necrose geconstateerd (7%) dan bij de jongere vrouwelijke zosterpatiënten (2%). Bij de mannen was dit leeftijdseffect niet aan te tonen. Ook bij de patiënten met necrotische verschijnselen was er een samenhang met andere uitingen van een ernstiger verlopende gordelroosinfectie: bij 15% van hen traden neurologische uitvalsverschijnselen of aandoeningen van het gezichts- of gehoorsorgaan op en 40% had na 4 weken nog duidelijke pijn. Als de eruptie zonder necrose verliep waren deze stoornissen bij 3% resp. 13% der patiënten aanwezig.

Wat het voorkomen van viscerale zosterstymptomen betreft, werd erop gewezen dat deze in een gegeven geval niet altijd te onderscheiden zijn van klachten of verschijnselen veroorzaakt door een preëxistente aandoening of door een tijdens de eruptie optredende coïncidente ziekte. Bij 18% der patiënten stonden verschijnselen van een der orgaanstelsels genoteerd. Meestal werden deze klachten in het eruptieve stadium opgemerkt; soms gingen ze hieraan vooraf. Nooit was er sprake van een ernstige aandoening; 4 weken na het begin van de eruptie waren alle patiënten, afgezien van een eventuele neuralgie, weer klachtenvrij. 7% van de patiënten had klachten als misselijkheid, braken, pyrosis e.d., die, soms wat arbitrair, aan het proximale deel van de tractus digestivus werden toegeschreven en eveneens 7% klaagde over diarree of obstipatie (distale deel van de tractus digestivus). 31 patiënten hadden verschijnselen van de tractus respiratorius en 3 klaagden over angineuze pijn. Symptomen die van de tractus urogenitalis afkomstig konden zijn, werden bij 10 patiënten geregistreerd.

Vrouwelijke hz-patiënten van 50 jaar en ouder hadden vaker symptomen van de tractus digestivus (20%) dan mannen van dezelfde leeftijdsklasse (13%) en dan patiënten van 0 t/m 49 jaar (12%). Diarree en obstipatie werden het meest frequent vermeld bij de patiënten met een uitslag op de buik (D_0-D_{12}), nl. bij 11%; bij de patiënten met een lokalisatie van de eruptie elders op het lichaam, bedroeg dit percentage 6. Bij de meeste patiënten met tractusverschijnselen - uitgezonderd klachten als misselijkheid, braken e.d. - bestond segmentale overeenstemming tussen de organen die voor deze symptomen verantwoordelijk geacht konden worden en de plaats van de eruptie. Dit pleit ervoor dat het merendeel van deze, gelijktijdig met de hz-infectie verschijnende

en verdwijnende stoornissen, inderdaad wordt veroorzaakt door inwerking van het zostervirus op de inwendige organen of op het autonome zenuwstelsel.

Bij een patiënt met HZ C_7-D_2 ontwikkelde zich homolateraal een shoulder-handsyndroom en bij een andere, met HZ C_5-C_6 , werd een aseptische botnecrose van de humeruskop vastgesteld. Een gestoorde werking van de sympathicus is waarschijnlijk de oorzaak van deze vorm van lokale botatrofie na HZ.

Dat gordelroos zich aan de huisarts als een onschuldige huidziekte voordoet, blijkt uit het feit dat bij driekwart der gevallen geen of slechts een indifferente therapie werd voorgeschreven; slechts 21 patiënten werden met morfine en 16 met corticosteroiden behandeld. Bij 66 patiënten werd het advies van een specialist noodzakelijk geacht en 17 van hen werden opgenomen. De verwezen patiënten waren in het algemeen ouder en bij meer dan de helft bestond een HZ ophthalmicus; duidelijke pijn 4 weken na het begin van de HZ-infectie werd bij deze groep 3 maal zo vaak vermeld als bij de patiënten die door de huisartsen werden beoordeeld. Een specialist krijgt dus uit zijn (geselecteerd) materiaal een ander beeld van de gordelroosinfectie dan de huisarts.

Pijn, zenuwuitvalsverschijnselen en zintuigstoornissen

Bij bijna de helft van de patiënten tot 10 jaar, bij driekwart van de patiënten van 10 t/m 29 en bij meer dan 90% van de patiënten van 30 jaar en ouder, ging de eruptie vergezeld van pijn. Als de aanwezigheid van pijnklachten bij patiënten van 50 jaar en ouder werd nagegaan, bleek dat deze bij alle lokalisatiecategorïen in ongeveer gelijke mate werden aangetroffen.

Van de patiënten van 0 t/m 49 jaar had 4% 1 maand na de eerste eruptiedag duidelijke en eveneens 4% nog slechts geringe pijn. Van 9 (2%) patiënten van deze leeftijdsklasse is bekend dat ze 3 maanden na het begin nog over pijn van geringe intensiteit klaagden; heftige pijn kwam bij hen niet voor. Voor de patiënten van 50 jaar en ouder luiden deze cijfers als volgt: 4 weken na het begin, duidelijke pijn bij 25% en geringe pijn bij 14%; 3 maanden na het begin, heftige pijn bij 14 (2%) en matige pijn bij 56 (9%). Hieruit werd geconcludeerd dat postherpetische neuralgie weinig voorkomt en meestal van korte duur en geringe intensiteit is; een heftige maandenlang persisterende pijn wordt slechts sporadisch en alleen bij ouderen aangetroffen. Neuralgie van betekenis kwam bij beide geslachten in ongeveer dezelfde frequentie voor; zowel in de leeftijdsklasse 0-49 als in de klasse 50+ klaagden echter de vrouwelijke zosterpatiënten vaker over pijn van geringe intensiteit. Dat bij patiënten met HZ ophthalmicus het meest frequent een postherpetische neuralgie werd aangegeven, bleek een gevolg te zijn van het feit dat deze patiënten gemiddeld ouder waren dan de patiënten met een lokalisatie elders op het lichaam en berustte dus niet op een specifieke invloed van deze lokalisatie.

Bij 67 van 1027 patiënten met een eruptie op de romp en de extremiteiten (C_4-S_5) werd aangegeven, dat over een zwaar gevoel of minder kracht werd geklaagd (subjectieve motorische stoornis) en bij 7 (6 ouder dan 60 jaar) was een 'lower motor neuron' parese aanwezig van de spieren die tot het zostersegment behoorden. 4 van deze 7 patiënten hadden na 3 maanden nog objectieve afwijkingen en na een half

jaar waren bij 2 nog lichte verlamningsverschijnselen aanwezig; wel was verbetering opgetreden. Motorische uitvalsverschijnselen komen dus weinig voor en hebben een betrekkelijk gunstige prognose. Alle patiënten bij wie een parese optrad, hadden pre-eruptief reeds klachten en 5 van hen bezochten hiervoor hun huisarts.

Bij 17% van de patiënten met HZ gelokaliseerd op het hoofd (t/m C₃) werden afwijkingen van de hersenzenuwen of van de zintuigen geregistreerd. Bijna de helft van de tot deze lokalisatiecategorie behorende patiënten die in de week voor het uitbreken van de eruptie de huisarts consulteerden, kreeg een dergelijke complicatie.

Op een totaal van 96 patiënten met HZ ophthalmicus hadden er 17 symptomen van het voorste oogsegment of van de motorische hersenzenuwen (keratitis: 4, iridocyclitis: 3, oogspierparese: 4, facialisparese met evenwichtsstoornis: 1). Van de 7 patiënten bij wie ook blaasjes op de neusrug en -punt aanwezig waren, hadden er 6 een stoornis van de oogbol of van de oogspieren. Dat huisartsen bij patiënten met frontale zoster betrekkelijk zelden complicaties zien, berust op het feit, dat bij slechts een klein deel van deze patiënten de r. nasociliaris mede is aangedaan. De geregistreerde afwijkingen bleken in het algemeen van lichte aard; na 3 maanden hadden nog 3 van de 17 objectieve stoornissen.

Bij 5 van de 20 patiënten met een zostereruptie in het gebied van de n. maxillaris en de n. mandibularis werden neurologische symptomen vermeld; 2 patiënten klaagden gedurende korte tijd over hardhorendheid en 3 hadden een lichte facialisparese. Deze patiënten waren binnen 3 maanden volledig genezen. Slechts bij 2 patiënten, 2 vrouwen van resp. 19 en 29 jaar, bestond een HZ oticus; bij beiden traden ernstige uitvalsverschijnselen van de n. facialis en de n. acusticus op. Na een half jaar waren deze patiënten nog niet hersteld.

77 patiënten hadden HZ occipito-collaris (C₂-C₃); bij 2 van hen ontstond een facialisparese, 1 maal gecombineerd met een gestoorde functie van de n. VIII. Over hardhorendheid werd door 2 en over slikklachten en/of heesheid door 4 patiënten met deze lokalisatie geroep. Binnen 1 maand waren deze patiënten genezen.

Herpes zoster en varicella

Van de patiënten van ons onderzoek herinnerde 23% zich waterpokken te hebben gehad; 40% verklaarde dat deze ziekte niet was voorgekomen en van de overige patiënten was dit gegeven niet te achterhalen. Gewezen werd op de onbetrouwbaarheid van de anamnese in dit opzicht en op het voorkomen van subklinische aanvallen van varicella.

Van de HZ-patiënten van 60 jaar en ouder had slechts 6% huisgenoten beneden de leeftijd van 10 jaar. Als van contact met varicellapatiënten inderdaad een stimulerende invloed uitgaat op de antilichamenproductie, zou het ontbreken van jeugdige gezinsleden één van de redenen kunnen zijn waarom ouderen meer kans hebben op gordelroos dan jongeren.

Het ontstaan van HZ bij een gezinslid van een patiënt met waterpokken of gordelroos is zeer zeldzaam; slechts 5 patiënten hadden in de 4 weken voor het uitbreken van de eruptie duidelijk contact gehad met een varicellabron en 4 maal ontstond HZ binnen 4 weken nadat een huisgenoot gordelroos had gehad.

34 gezinsleden van 28 gordelroospatiënten kregen binnen 3 à 4 weken na het zosterbegin waterpokken. Bij 13% van de hz-patiënten met huisgenoten van de leeftijdsklasse 0-4 werd varicella in het gezin gezien; 10% van de kinderen van 0 t/m 4 jaar en 3% van de kinderen van 5 t/m 9 jaar werden besmet.

Herpes zoster en andere aandoeningen

Chronische interne ziekten, acute ziekten en traumata en aandoeningen van de wervelkolom of bestralingen zouden het ontstaan van hz bevorderen en/of de lokalisatie ervan bepalen. Omdat geen betrouwbare gegevens ter beschikking staan over de presentie van verschillende ziekten in de populatie, kan niet met zekerheid worden aangetoond dat een bepaalde aandoening bij de patiënten van ons onderzoek vaker voorkwam. Bij 41% van de patiënten van 50 t/m 69 jaar en bij 61% van de oudere patiënten werd een chronische aandoening vermeld; 45 patiënten hadden diabetes, 69 een longaandoening, 59 een hartlijden, 19 reumatoïde artritis en 33 een maligne aandoening. Uit de gegevens van ons onderzoek is niet gebleken dat een preëxistente chronische ziekte invloed had op het beloop van de hz-infectie; het omgekeerde was evenmin het geval.

Van 5,7% van de vrouwelijke hz-patiënten van 50 tot 70 jaar en van 17,6% van de vrouwen van 70 jaar en ouder, was bekend dat ze suikerziekte hadden. In de Angelsaksische literatuur werden voor vrouwen van deze leeftijdsklassen 'prevalence'percentages voor manifeste diabetes aangetroffen van maximaal 3,6 resp. 5,8. Bij 10% van de patiënten van 50 jaar en ouder was preëxistent een chronische ziekte van de luchtwegen aanwezig; het aanwezig zijn van een longlijden had geen invloed op de lokalisatie van de eruptie. Symptomen van coronairsclerose (infarct en angina pectoris) werden bij 5% van de mannen van 50 t/m 69 en bij 13% van de mannen van 70 jaar en ouder vermeld. De in de literatuur gevonden presentiepercentages van hartziekten zijn niet geheel vergelijkbaar; de indruk wordt gewekt dat een atherosclerotisch hartlijden bij oude mannen de kans op hz zou kunnen vergroten. In ons materiaal is van een lokalisatievoorkeur bij hartpatiënten niets gebleken; de eruptie was bij deze patiënten niet vaker in de segmenten C₈-D₈ links aanwezig dan bij alle hz-patiënten van 50 jaar en ouder. Reumatoïde artritis werd geregistreerd bij 1,2% van de mannen en 4,4% van de vrouwen van 50 jaar en ouder; bij deze patiënten was de eruptie relatief vaak op de extremiteiten gelokaliseerd.

Van de 94 vrouwelijke patiënten van 30 t/m 49 jaar waren er 2, van de 247 van 50 t/m 69 jaar 6 en van de 114 van 70 jaar en ouder 7 wegens mammacarcinoom behandeld. Als deze relatieve aantallen worden vergeleken met het percentage vrouwen van dezelfde leeftijdsklassen in Eindhoven en Helmond van wie bekend is dat ze bostkanker hebben (gehad), dan blijkt dat deze aandoening bij vrouwen met hz aanmerkelijk vaker in de anamnese voorkwam. Het is mogelijk dat een maligne proces, als dit in een actieve fase verkeert, invloed uitoefent op de lokalisatie van gordelroos. De ziekte van Hodgkin kwam bij 4 vrouwelijke zosterpatiënten voor; bij geen van hen ontstond een hz generalisatus.

Van 22 kankerpatiënten die in 1965 hz hadden gehad, werd bij de follow-up-enquête van 1.5.66 bekend dat er 5 waren overleden binnen 7 maanden na het eruptie-

begin. Het is mogelijk dat sommige (kanker)patiënten in een gevorderd stadium van hun ziekte meer kans hebben op een HZ-infectie.

Van 5 van de 408 HZ-patiënten van 60 jaar en ouder is bekend dat binnen 6 maanden na de eruptie een carcinoom werd vastgesteld, waarvan er 2 tijdens de gordelroos werden gediagnostiseerd. Het is verstandig bij alle oudere zosterpatiënten aan de mogelijkheid van een zich ontwikkelend of reeds manifest maligne proces te denken. Het beloop van de HZ-infectie gaf in dit opzicht geen aanwijzingen.

Bij 90 patiënten was in de maand voor de eerste eruptiedag een acute ziekte aanwezig geweest; bij 6 patiënten met verschijnselen van de tractus urogenitalis en bij 5 met 'ischias'- of 'hernia'klachten werd, op grond van segmentale overeenstemming tussen de plaats van de eruptie en de voor bovengenoemde symptomen verantwoordelijk geachte structuren, een relatie waarschijnlijk geacht. Het ziekteproces kan tot het manifest worden van gordelroos in hetzelfde segment hebben geleid; bij enkele gevallen lag het meer voor de hand de symptomen als preëruptieve zosteruitingen te beschouwen.

Bij 23 patiënten ontstonden de zosterblaasjes in hetzelfde segment als dat waarop in de aan de eruptie voorafgegane maand een trauma had ingewerkt. Een verband lijkt mogelijk als tussen een injectie en een HZ-uitslag ter plaatse 1 à 2 weken is verlopen.

Het varicella-zostervirus is waarschijnlijk niet pathogeen voor de vrucht; het is ook mogelijk dat de foetale organen tijdens de ontwikkelingsfase door de placenta-barrière worden beschermd. 11 van onze HZ-patiënten waren gravida (2 korter dan 12 weken) en één werd zwanger tijdens de reconvalescentie van een gordelroosinfectie. Een invloed op de graviditeit of op de partus werd niet gezien; geen der neonati had congenitale afwijkingen (follow-up-periode minimaal 8 maanden).

Summary: Herpes zoster in general practice

In the introduction we point out the fact, that herpes zoster (HZ) is a disease typically belonging to general practice, but that in the literature chiefly retrospective studies are being found concerning patients treated by specialists either policlinically or in a hospital. Therefore it seemed to be significant to collect clinical-epidemiological data of a large number of patients suffering from shingles and observed by general practitioners, for the purpose of: (1) describing the clinical picture of HZ of unselected patients and to give it in figures, (2) tracing whether, respectively to what extent, there is a relation between various aspects of this disease and between HZ and other affections and (3) comparing the results of our researches with given conclusions from the literature, mostly based on experiences with selected patients.

The significance which the clinicians VON BAERENSPRUNG and VON BOKAY have had for the understanding of the aetiology and the pathogeny of HZ, is being underlined in a short literature synopsis. By this time it is held that shingles are a secondary and segmental reaction, evoked by the varicella-zostervirus in a person with partial immunity. The HOPE-SIMPSON hypothesis - about the way in which the varicella-zostervirus reaches the sensory ganglia, about the balance between circulating antibodies and the virus, remaining in the neurons in a non-infectious form and about the coming into being of a zoster-eruption when in case of failing immunity latent virus develops into an infectious form and reaches the skin again by way of the sensory nerves - is being rendered extensively. From clinical and morbid anatomical observations it has become clear that the virus may attack all tissues belonging to the segment and that by spreading in the nervous system or by way of the blood stream, there is a possibility of lesions outside the metamer.

The investigation

For the researches to serve their purpose, data of a large number of unselected patients had to become available about: (a) sex, age, localization, course, complications and therapy, (b) chicken-pox and shingles in the anamnesis or in contacts and (c) affections already existing or recognized after the beginning of the HZ-infection. In order to register these data, a form was drafted.

The supposition was, that with a total number of about a thousand patients the natural course of shingles might be described satisfactorily and the relation to other diseases might be traced. About a thousand general practitioners, who for various reasons were expected to be interested in researches like these, were approached by letter; 308 of them reacted positively and 220 have been able to turn their willingness to co-operate into registering activities. As the research-period - from 1.1.65 till 1.5.66 - elapsed, the number of contributors and the number of forms sent back to us decreased.

Data of 1222 hz patients were altogether registered.

Not every question was answered on all forms; of 106 patients no data could be gained of their condition 4 weeks after the beginning of the eruption. The condition of 209 out of 261 patients still having complaints at that point of time, is also known three months after the beginning. During a follow-up-inquiry on 1.5.66 data of 825 patients having gone through hz in 1965, were received about the duration of an existing postherpetic neuralgia and about the influence the hz infection might possibly have had on the course of a known affection or on the becoming manifest of a fresh affection.

Although it could not be proved with certainty that the aselect character of the registered group of patients is an absolute fact, there are no reasons to presume that the picture that emerges from the material of our researches, would deviate considerably from the common pattern of behaviour of the hz-infection.

Incidence and course

The data of our researches were not suited for the purpose of making out the average number of hz patients, seen by all general practitioners in 1965/1966. From publications by English general practitioners it appears that the incidence of shingles is not constant per annum and per practice. Consequently an annual incidence figure of for instance 4 per 1000 may only be looked at as a vague indication of the number of patients to be expected in a certain period in a certain population.

Going through a zoster-infection does not always make a person immune; 22 of our 1222 patients had already had shingles before; it appeared that the interval might be months or years without having a predilection for affecting the same segment.

Shingles are more frequent with elderly people than with younger people. Of the total number, the percentage of patients of 50 years and over appears to vary in the literature from 14 to 82 (our researches: 49%). This large spread is accounted for by the selection which took place, if the data refer to policlinical or clinical patients and by the differences in age structure of the population, in which the hz-patients were found. If the percentage of hz-patients of a certain age-group is being compared with the proportional part of that age-group in the population, we find that persons of 50 years and over develop shingles three times as often as the category from 0 to 50 years old. Starting from a few assumptions, the following rule of thumb was drafted with regard to the incidence of hz per 1000 per annum of a certain age-group: 0 to 10 years old: 1,5, 10 to 50 years: 3, 50 to 65 years: 6 and 65 years and over: 9. Yet figures like these have only a guiding significance.

45% Of the patients concerned in our researches were men. After a comparison with the sex-division of the Dutch population, it appeared that there was a narrow preponderance of women. It seems likely that both sexes have an equal chance of developing hz, but that the percentage of patients calling in medical assistance varies according to age-group and sex.

The data published about the localization of the hz-eruption, cannot be compared very well with one another and with the result of our researches: To define the segment of the eruption, several dermatomic schemes are being used; also the age of

the patients described and the fact whether they are the patients of a general practitioner or of a certain specialist acts upon the dividing into localization-categories. For our researches the dermatomic schemes by HANSEN and SCHLIACK were used.

The eruption was frequently found on the forehead (v_1), in the neck (c_3) and on the trunk (d_4 - d_{10}). The forearm, the dorsal side of the upper part of the leg and the lower part of the leg had been seldom affected and the hand, foot and gluteal cleft only sporadically. We divided our material into the localization-categories: *forehead* (v_1 : 7,9%), *face* (v_2 - v_3 and otic HZ: 1,8%), *neck* (c_2 - c_3 : 6,3%), *arm* (c_4 - d_2 : 12,6%), *thorax* (d_3 - d_8 : 36,6%), *abdomen* (d_9 - d_{12} : 21,7%) and *leg* (L_1 - s_5 : 13,2%). With patients up to the age of 50, the eruption had been less frequently localized on the *forehead* (5%) and more frequently on the *abdomen* (26%) than with patients of 50 years and over (11% resp. 18%). A clear influence of the sex on the division of the localization in the 7 categories mentioned could not be proved; it is a fact however, that the dermatoms to which the mamma belongs (d_3 - d_8) were somewhat more frequently the seat of the eruption in women (24%) than in men (16%).

HZ duplex, an almost simultaneous existence efflorescences on 2 separate dermatoms or on both halves of one skin-segment, occurred only 12 times. Of the patients having shingles on the *forehead* or the *face*, a record was kept of the frequency of the efflorescences extending over 2 joining skinfields; 11 cases were registered. 7 Patients out of 96 having ophthalmic HZ (all 7 of them older than 49 years) also had vesicles on the nose, indicating that the r. nasociliaris was involved in the HZ-infection.

Only 7 patients were registered to have disseminated HZ, defined as the appearance of vesicles diffusely spread over both halves of the body, simultaneously or a few days after the segmental eruption. None of these patients suffered from a disease of the reticulosis-group; one of them had metastases of a mammary carcinoma. During the follow-up-period (3 to 14 months) no fresh internal affections were diagnosed with any of the other patients having disseminated HZ.

Patients of 50 years and over had complaints more frequently (61%) and placed themselves more often in the hands of their family doctor (21%) in the pre-eruptive week than the zoster-patients of the age-group 0 to 50 (38% resp. 6%). Women of 50 years and over consulted their family doctor more often (24%) than men (17%). This difference is not likely to be due to a more frequent occurrence of preherpetic symptoms with female HZ-patients, but to a sexual difference in tolerance respectively to taking medical advice earlier in case of similar complaints. The facts that the HZ-infection caused complaints before the presence of cutaneous symptoms, appeared to have prognostic importance: 12% of the patients, who consulted their family doctor in the week before the eruption, got objective disturbances of the nerves or of the sense-organs and 31% of them were obviously in pain after 4 weeks, against respectively 1% and 7% of the patients with no preherpetic complaints. Also with respect to the other criteria chosen to measure the seriousness of the infection: necrosis in dermatom, subjective motory complaints, visceral zoster-symptoms, a slight pain after 4 weeks, necessity of giving morphine and sending to a specialist, it appeared that a clear distinction could be shown between the categories of patients 'pre-eruptive consultation' and 'no pre-eruptive complaints'. Because they complained of pain, 9 patients were sent to a specialist before the existence of efflorescences; 3 of them were hospitalized.

An intervention, that might have been dangerous for them, did not take place.

Women of 50 years and over had more often distinct aspecific symptoms with fever (21%) than men of the same age-group (13%); 9% of the patients up to the age of 50 had general morbid symptoms of some importance. The patients with whom the HZ-infection was attended with fever, suffered more frequently from neurological disturbances, visceral symptoms and postherpetic neuralgia than the category with no general symptoms.

5% Of our patients were noticed for having necrotic efflorescences in the dermatom and/or their recovery was attended with cicatrization. Necrosis was more frequently diagnosed in women of 50 years and over (7%) than in younger female zoster-patients (2%). No age influence was to be proved in men. Also in patients with necrotic symptoms, there was a coherence with other symptoms of a more serious course of a shingles-infection: 15% of them had neurological disturbances or affections of the organs of sight or hearing and 40% of them still had a distinct pain after 4 weeks. In case of an eruption without necrosis these disturbances existed with 3% resp. 13% of the patients.

Concerning the prevention of visceral zoster-symptoms, it was pointed out, that in a given case these cannot always be discerned from symptoms and signs caused by a pre-existent affection or by a coincident disease, presenting itself during the eruption. Of 18% of the patients symptoms of one of the organic systems were on record. These complaints were mostly noticed during the eruptive stage; sometimes they preceded this stage. A serious affection was always beyond question; 4 weeks after the beginning of the eruption all patients were free from complaints, apart from a possible neuralgia.

7% Of the patients had complaints such as nausea, vomiting, pyrosis and such-like, which sometimes a little arbitrarily, were attributed to the proximal part of the digestive tract and also 7% complained of diarrhoea or obstipation (distal part digestive tract). 31 Patients had symptoms of the respiratory tract and 3 complained of anginal pain. 10 Patients were registered to have symptoms emanating from the urogenital tract. Female HZ-patients of 50 years and over had more frequently symptoms of the digestive tract (20%) than men of the same age-group (13%) and than patients of 0 to 50 years (12%). Patients with efflorescences on the *abdomen* (D_9-D_{12}) were most frequently reported to have diarrhoea and obstipation, viz. 11%; with patients having an eruption elsewhere on their bodies this percentage was 6. Most patients having tract-symptoms - with the exception of complaints like nausea, vomiting and such-like - had a segmental concurrence between the organs which might be held responsible for these symptoms and the place of the eruption. This is an argument for the fact that the majority of these disturbances appearing and disappearing at the same time as the HZ-infection, is caused indeed by the action of the zoster-virus upon the internal organs or upon the autonomous nerve system.

With one patient having HZ C_7-D_2 a shoulder-handsyndrom developed homolaterally, and with another patient (HZ C_5-C_6) an aseptic bone-necrosis of the head of the humerus was diagnosed. A disturbed action of the sympathetic nerves is probably the cause of a form of local bone-atrophy after HZ.

That shingles present themselves to the general practitioner as an innocent skin-disease, appears from the fact that in three fourths of the cases either none, or an in-

different therapy was prescribed; only 21 patients were treated with morphine and 16 with corticosteroids. For 66 patients a specialist's opinion was thought necessary and 17 of them were hospitalized. In general, the patients sent to a specialist, were older and more than half of them had an ophthalmic hz; a distinct pain 4 weeks after the beginning of the hz-infection was reported three times as often about this category as about the patients who had been judged by their family doctors. So a specialist gets another picture of the hz-infection from his material than the general practitioner.

Pain, and disturbances of the nerves and the sense organs

With nearly half of the patients up to the age of 10, with three fourths of the patients from 10 to 30 and with more than 90% of the patients of 30 years and over, the eruption was attended with pain. If the existence of complaints of pain was traced with patients of 50 years and over, it appeared that these were equally found with all localization-categories.

4% Of the patients from 0 to 50 years old had a distinct pain one month after the first day of the eruption and also 4% had only a slight pain. 9 (2%) Patients of this age-group were recorded to be still complaining of pain of moderate intensity three months after the beginning; they never had a violent pain. For the patients of 50 years and over these figures are: 4 weeks after the beginning a distinct pain: 25% and a slight pain: 14%; 3 months after the beginning a violent pain: 14 (2%) and a moderate pain: 56 (9%). From this it was concluded that postherpetic neuralgia is of rare occurrence and mostly of short duration and of slight intensity; a violent pain persisting for months is only found sporadically and with elderly people.

Postherpetic neuralgia of any significance was of about equally frequent occurrence with both sexes. However, both in the age-group 0 to 50 and in the age-group of 50+, female zoster-patients complained more frequently of pain of slight intensity. The fact that patients having ophthalmic hz are most frequently recorded to have a postherpetic neuralgia, proved to be the consequence of the fact that these patients were on an average older than the patients having a localization elsewhere on the body and was therefore not due to a specific influence of this localization.

67 Of the 1027 patients having an eruption on the trunk and the extremities (c_4-s_5) were recorded to be complaining of a heavy feeling or less strength (subjective disturbances of the motor nerves) and 7 (6 older than 60 years) had a lower motor neuron paralysis of the muscles belonging to the zoster-segment. After 3 months 4 of these 7 patients had an objective defect and after 6 months, 2 of them still had slight parietic symptoms; but they had improved though. So disturbances of the motor nerves are of rare occurrence and have a relatively favourable prognosis. All patients suffering from paresis had already complaints during the pre-eruptive stage and for that reason 5 of them visited their family doctor.

17% Of the patients with hz localized on the head (including c_3) were registered to have defects of the cerebral nerves or of the sense organs. Nearly half of the patients belonging to this localization category, who consulted their family doctor in the week before the outbreak of the eruption, became a such-like complication.

Out of a total of 96 patients with ophthalmic hz, 17 of them had symptoms of the

foremost eye-segment or of the cranial motor nerves (keratitis: 4, iridocyclitis: 3, ocular muscle paresis: 4, facial paresis with disturbances of the equilibrium: 1). 6 Of the 7 patients also having vesicles on the bridge and the tip of the nose had disturbances of the eyeball or of the ocular muscles. The fact that general practitioners relatively rarely find patients with frontal zoster to have complications, is due to the fact that only a small part of these patients have also an infection of the r. nasociliaris. In general the defects registered proved to be slight; after three months only 3 of the 17 had objective disturbances.

5 Of the 20 patients having a zoster-eruption in the area of the maxillary nerve or the mandibular nerve, were registered for having neurological symptoms; during a short period 2 patients complained of dullness of hearing and 3 had a slight facial paresis. Within 3 months these patients had completely recovered. Only 2 patients, both women resp. 19 and 29 years old, suffered from otic HZ; both of them had serious disturbances of the facial nerve and the acoustic nerve. After 6 months these patients had not yet recovered.

77 Patients had HZ occipito-collaris (C₂-C₃); 2 of them developed a facial paresis, in one case combined with a disturbed function of the n. VIII. Partial loss of hearing was reported by 2 and difficulties in swallowing and/or hoarseness were reported by 4 patients with this localization. Within one month these patients had recovered.

Herpes zoster and varicella

23% of the patients concerned in our researches had had chicken-pox; 40% declared not to have had this disease, and as to the other patients, this could not be traced. We pointed out the unreliability of the anamnesis in this respect and the occurrence of subclinical attacks of varicella.

Only 6% of the HZ patients of 60 years and over had housemates under the age of 10. If contact with varicella-patients really stimulates the production of antibodies, then the absence of youthful housemates might be one of the reasons why elderly people have a greater chance of having shingles than younger people.

Only very rarely a member of the family of a patient having chicken-pox or shingles develops HZ; only 5 patients had been obviously in contact with a varicella source in the 4 weeks preceding the outbreak of the eruption and 4 times HZ was developed within 4 weeks after a housemate had shingles.

34 Members of the family of 28 shingles-patients developed chicken-pox within 3 or 4 weeks after the beginning of zoster. 13% Of the HZ-patients having housemates in the age-group 0 to 5 were noticed for having varicella in their families; 10% of the children of 0 to 5 years old and 3% of the children of 5 to 10 years old were infected.

Herpes zoster and other affections

Chronic internal diseases, acute diseases, traumata and affections of the vertebral column or x-ray treatment might stimulate the coming into being of HZ and/or determine its localization. Because there are no reliable data available about the prevalence of various diseases in the population, it cannot be proved with certainty that a

particular affection was more frequently registered with the patients concerned in our researches. 41% Of the patients in the age of 50 to 70 and 61% of the older patients were reported to have a chronic affection; 45 Patients had diabetes, 69 a pulmonary affection, 59 a heart-disease, 19 rheumatoid arthritis and 33 a malign affection. From the data of our researches it did not become evident, that a pre-existent chronic disease had an influence on the course of the HZ infection, nor was this the case with the reverse.

5,7% Of the female HZ-patients of the age of 50 to 70 and 17,6% of the women of 70 years and over were known to have diabetes. In the Anglo-Saxon literature prevalence percentages for manifest diabetes in women of these age-groups were found of at most 3,6 resp. 5,8. 10% Of the patients of 50 years and over had pre-existently a chronic disease of the respiratory tract; the existence of a pulmonary disease had no influence on the localization of the eruption. 5% Of the men of the age of 50 to 70 and 13% of the men of 70 years and over were reported to have symptoms of a coronary artery disease (myocardial infarction and angina pectoris). The percentages of the prevalence of heart-diseases found in the literature are not quite comparable; the impression is being created, that an atherosclerotic heart-disease might increase the chance for older men of having HZ. In our material there is no proof of a predilection of localization with cardiac patients; these patients did not have the eruption more frequently in the segments C₆-D₈ left, than all the other HZ-patients of 50 years and over. 1,2% Of the men and 4,4% of the women in the age-group of 50 years and over were registered to have rheumatoid arthritis; with these patients the eruption was relatively often localized on the extremities.

2 Of the 94 women of 30 to 50 years, 6 of the 247 of 50 to 70 years and 7 of the 114 of 70 years and over had been treated on account of a mammacarcinoma. In comparing these relative numbers with the percentage of women in the same age-groups in Eindhoven and Helmond, who are known for having had cancer of the breast, it appears that in the anamnesis this affection occurred considerably more often with women having HZ. It is possible, that a malign proces, being in an active stage, may exercise influence on the localization of shingles. 4 Female zoster-patients suffered from Hodgkin's disease; none of them developed a disseminated HZ.

During the follow-up-inquiry of 1.5.66 it became known that 5 of 22 cancer-patients who had had HZ in 1965 had died within 7 months after the beginning of the eruption. It is possible that some (cancer) patients should stand a greater chance of having a HZ-infection in an advanced stage of the disease.

About 5 of the 408 HZ-patients of 60 years and over we know that within 6 months after the eruption a carcinoma was diagnosed, 2 of which during shingles. It is wise with all elderly zoster-patients to think of the possibility of a developing or already manifest malign proces. In this respect the course of the HZ-infection did not give any indication.

In the month before the first day of the eruption 90 patients had suffered from an acute disease; for 6 patients having symptoms of the urogenital tract and for 5 having 'sciatica' or 'slipped disk' complaints, a relation was supposed to be probable on account of segmental similarity between the place of the eruption and the structures which are supposed to be responsible for the symptoms mentioned above. The course

of the disease may have led to the fact that shingles became manifest; in some cases it was more obvious to consider the symptoms as belonging to zoster.

23 Patients had zoster-vesicles in the same segment as that which had been affected by a trauma during the month preceding the eruption. There seems to be a possible connection when one or two weeks had passed between an injection and a HZ-eruption in the same place.

The probabilities are that either the varicella-zostervirus is not pathogenic for the foetus, or that the foetal organs are being protected by the placenta-barrier during the stage of development. 11 Of our HZ-patients were gravid (2 shorter than 12 weeks) and one became pregnant during the convalescence from a shingles-infection. No influence was perceived on the gravidity or the parturition; none of the new-born babies had congenital defects (follow-up-period at least 8 months).

Geraadpleegde literatuur

- ABERCROMBIE R G (1941) Herpes zoster with muscular paralysis and disturbance of sensation *Brit Med J* *i* 778
- ACERS T E (1964) Herpes zoster ophthalmicus with contralateral hemiplegia *Arch Ophthalm* *71* 371, —, VAILE V (1967) Coexistent herpes zoster and herpes simplex *Am J Ophthalm* *63* 992
- ADKISSON M A (1965) Herpes zoster in a newborn premature infant *J Pediatrics* *66* 956
- AISENBERG A C (1964) Hodgkin's disease - prognosis treatment and etiologic and immunologic considerations *Nw Engl J Med* *270* 508, 565, 617
- ALAJOUANINE T, NICK J (1950) Paralysie vélopharyngo-laryngée unilatérale apparue en meme temps qu'un zona crural du même côté *Revue Neur* *82* 278
- ANDREWS R H (1957) Pneumonia and bronchial vesiculation associated with herpes zoster *Brit Med J* *ii* 384
- ANNOTATIONS (1960) Shingles and chickenpox *Lancet* *ii* 1019
- ANNOTATIONS (1962) Zoster encephalitis *Lancet* *i* 901
- ANNOTATIONS (1964) Shingles reconsidered *Lancet* *i* 1376
- APPELBAUM E, KREPS S I, SUNSHINE A (1962) Herpes zoster encephalitis *Am J Med* *32* 25
- APPELMAN D H (1955) Treatment of herpes zoster with ACTH *Nw Eng J Med* *253* 693
- ARNDT J, BUTTENBERG H (1959) Hinweise zur segmentalen Manifestation eines latente Herpes Zoster *Munch Med Wchnschr* *101* 1736
- ARNSTEIN A (1921) Herpes zoster als einziges manifestes symptom von im ubrigen latent verlaufenden Erkrankungen innerer Organe *Wien klin Wchnschr* *34* 13, — (1921) Herpes Zoster und innere Erkrankungen *Wien Arch Inn Med* *4* 441
- ARRIGHI M F (1957) Zona et éruption varicelli forme généralisée *Bull Soc Franç Derm Syph* *64* 755
- ARTENSTEIN M S, DEMIS J (1964) Recent advances in the diagnosis and treatment of viral diseases of the skin *Nw Engl J Med* *270* 1101
- ASK UPMARK E (1963) Herpes zoster and steroid therapy *Brit Med J* *ii* 116
- BACON G E, OLIVER W J, SHAPIRO B A (1965) Factors contributing to severity of herpes zoster in children *J Pediatrics* *67* 768
- BAILEY P (1952) Herpes zoster *Postgrad Med* *12* 127
- BAIRD P C (1943) Herpes zoster *Nw Engl J Med* *228* 568
- BALLARINI M (1936) *Arch ital di dermatol* *12* 3, gecit door Bjork (1950)
- BARBER H W (1937) Changes in the pilosebaceous follicles and sebaceous secretion following herpes zoster *Brit J Derm Syph* *49* 321
- BAERENSPRUNG F W F von (1861) Die Gurtelkrankheit *Annalen des Chanté Krankenhaus* *9* 40, — (1862) Fernere Beitrage zur Kenntniss des Zoster *Ann Char Krankenh* *10* 37, — (1863) Beitrage zur Kenntniss des Zoster *Ann Char Krankenh* *11* 99
- BARFORD L J (1956) Herpes zoster, *Brit Med J* *ii* 864, — (1957) Herpes Zoster and chickenpox *Brit Med J* *i* 288
- BEAL J H B (1965) Concurrent herpes zoster and varicella *Brit Med J* *i* 1309
- BEAU J le e a (1959) Les traitemet du zona *Press Med* *67* 859
- BECKER A (1955) Die virusbedingten Erkrankungen im Hals, Nasen Ohrenbereich *Arch Ohren-Nasen u Kehlkopfheilk* *167* 106
- BERESTON E S, ROBINSON R C V (1961) Herpes zoster and varicella in identical twins *Arch Derm* *83* 503
- BERGGREEN P, SCHUELER E G (1938) Zur Kenntnisse der Lokalisation des Herpes zoster *Derm Wchnschr* *106* 216
- BERGHAUS H (1962) Blasenentleerungsstorungen und Zoster *Med Welt* *2* 2615
- BFTHLEM J (1968) Pijnen bij herpes zoster *Ned T Geneesk* *112* 685
- BICHEL J, THORLING K (1967) Herpes zoster in Hodgkin's disease *Dan Med Bull* *14* 68
- BIELING R (1952) Die zwei Typen des Herpes zoster *Deutsche Med Wchnschr* *77* 1611
- BJÖRK A (1950) The Incidence of zoster, particularly zoster ophthalmicus *Acta Derm - Venerol* *30* 34
- BLANK H, RAKE G (1955) *Viral and Rickettsial Diseases of the skin, Eye and mucous Membranes of man* (chapter IV) Churchill, London
- BOKAY J von (1909) Ueber den atulogischen Zusammenhang des Varicellen mit gewissen Fallen von Herpes zoster *Wien Klin Wchnschr* *22* 1323
- BONNET J, CALAS E, DAVIN A, COULIER L (1959) Zona abdomino crural après métastase de cancer utérin *Bull Soc Franç Derm Syph* *66* 259
- BOOTH G H H (1932) Herpes zoster with facial paralysis chickenpox in same household *Brit Med J* *i* 15
- BOS C H, BOS G J (1951) Gordelroos na herenening met koepokstof en enkele theoretische beschouwingen naar aanleiding hiervan *Ned T Geneesk* *95* 3687
- BOSHAMER K (1964) Zur Frage der Reflex-Anurie *Urol Intern* *18* 97
- BOUDIN G, BARBIZET J, BRION S, PEPIN B (1958) L'encéphalo-myéélite zostérienne *Revue Neurol* *99* 535
- BOUGHTON C R (1966) Varicella-Zoster in Sydney III Herpes Zoster and complications *Med J Austr* *ii* 502
- BRAIN W R (1931) Zoster, varicella and encephalitis *Brit Med J* *i* 81, — (1932) Visceral herpes zoster *Brit Med J* *i* 632
- BRAUN FALCO O (1966) Therapie des Herpes zoster *Deutsche Med Wchnschr* *91* 1844
- BREEN G E (1967) Infectivity of herpes zoster *Practitioner* *198* 322
- BREWIS E G, NEUBAUER C (1948) *Brit Med J* *i* 174
- BRIET W, MOLEN H R v d (1951) Een geval van herpes zoster encephalitis *Ned T Geneesk* *95* 3732
- BRODKIN R H (1963) Zoster causing varicella *Arch Derm* *88* 322
- BROSTOFF, J (1966) Diaphragmatic paralysis after herpes zoster *Brit Med J* *ii* 1571
- BRUNELL P A (1967) Varicella zoster infections in pregnancy *Am J Med Ass* *199* 93, —, CASEY H L (1964) Crude tissue culture antigen for determination of varicella zoster complement fixing antibody *Pub Health Rep* *79* 839, —, MILLER L H, LOVEJOY F (1968) Zoster in children *Dis child* *115* 432
- BRUUSGAARD E (1932) The mutual relation between zoster and varicella *Brit J Derm Syph* *44* 1

- BUCKLER J M H, JONES M B S (1965) Concurrent herpes zoster and varicella *Brit Med J* *i* 1309
- BURCKHARDT W, SZÉCHY H v (1954) Beobachtungen über den Verlauf und Bemerkungen über die Therapie des Herpes zoster *Dermatologica* 108 295
- BURGOON C F, BURGOON J S, BALDRIDGE G D (1957) The natural history of herpes zoster *J Am Med Ass* 164 265
- BUTTERFIELD W J H (1964) Summary of results of the Bedford Diabetes Survey *Proc Roy Soc Med* 57 196
- CABRÉ J (1964) Zum Herpes zoster ophthalmicus der Kinder *Derm Wchnschr* 150 161
- CARTER A B (1951) Investigation into the effects of aureomycin and chloramphenicol in herpes zoster *Brit Med J* *i* 987, —, DUNLOP J B W (1941) Paresis following herpes zoster, a report of two cases *Brit Med J* *i* 234, —, ROYDS J E (1957) Treatment of ophthalmic zoster with prednisone *Brit Med J* *ii* 746
- CARTER B S (1958) A case of herpes zoster of the VIIth, VIIIth, IXth and XIth cranial nerves *J Laryng Otol* 72 926
- CASAZZA A, DUVAL C P, CARBONE P P (1966) Infection in lymphoma *J Am Med Ass* 197 118
- CAYREL A (1922) Coexistence de zona et de varicelle *Bull Mém Soc Méd Hôp Paris* 46 1524
- CBS (1965) Diagnose statusiek ziekenhuizen 1962 de Haan, Zeist, — (1967) Statusisch Zakboek 1967 Staatsuitgeverij, 's-Gravenhage
- CHACONAS C P (1960) Herpes zoster - a primary manifestation of chronic lymphatic leukemia *Oral Surg Med Path* 13 1429
- CHEATHAM W J (1953) The relation of heretofore unreported lesions to pathogenesis of herpes zoster *Am J Path* 24 401, — (1959) A comparison of in vitro and in vivo characteristics as related to the pathogenesis of measles, varicella, and herpes zoster *Ann Nw York Ac Sc* 81 6
- CHESTERMAN C C (1932) Herpes zoster involving the urinary bladder *Brit Med J* *i* 563
- CHURCH R (1964) Virus infections of the skin *Practitioner* 192 629
- COBLENTZ M B (1963) Zona et cardiopathies *Presse Med* 71 1490
- COHEN L (1965) Herpes zoster of the maxillary division of the trigeminal nerve associated with varicella *Dent Practitioner* 15 179
- COLOMB D (1957) Localisation d'un zona sur une zone métamérique congénitalement déficiente *Bull Soc Franç Derm Syph* 64 330
- COMBY J (1922) Note sur le zona chez les enfants *Bull Mém Soc Méd Hôp Paris* 46 992
- COPE S, JONES A T (1954) Hemiplegia complicating ophthalmic zoster *Lancet* *ii* 898
- COSTELLO M J, SCOTT M J (1949) Paralysis of cranial nerves complicating herpes zoster *Arch Derm Syph* 60 558
- COUNTER C E, KORN B J (1950) Herpes zoster in the newborn associated with congenital blindness *Arch Pediatrics* 67 397
- CRAVER L F, HAAGENSEN C D (1932) A note on the occurrence of herpes zoster in Hodgkin's disease, lymphosarcoma and the leukemias *Am J Cancer* 16 502
- CURTH H O (1955) Dermatoses and malignant internal tumors *Arch Derm Syph* 71 95
- CURTIN (1902) Herpes zoster and its relation to internal inflammations and diseases, especially of the serous membranes *Am J Med Sc* 123 264
- DAGNELIE P R (1968) Longtumor (?) bij herpes zoster *Ned T Geneesk* 112 132
- DAHL S (1946a) Beitrag zum Studium der Epidemiologie des Herpes Zoster und der Varzellen *Schweiz Med Wchnschr* 76 343, — (1946b) Die Häufigkeit von Herpes Zoster und Varzellen im Amt Viborg, Danemark *Schweiz Med Wchnschr* 76 538, — (1949) Herpes Zoster, speziell im Hinblick auf mögliche Ansteckungswege *Schweiz. Med Wchnschr* 79 436
- DALES M, WILSON G (1956) Bladdervolvement in a case of herpes zoster *Brit J Urol* 28 198
- DALTON G A (1960) Bell's Palsy some problems of prognosis and treatment *Brit Med J* *i* 1765
- DARGET R (1929) *J Urol Méd Chir* 27 229, gecit door Gibbon (1956)
- DAVIES D M (1954) Hemiplegia in ophthalmic zoster *Lancet* *ii* 1019
- DAVIES G L (1941) Bell's palsy and herpes zoster *Brit Med J* *i* 336, 390
- DAYAN A D, MORGAN H G, HOPE-STONE H F, BOUCHER B J (1964) Disseminated herpes zoster in the reticulosos *Am J Roentg Radiumther Nuclear Med* 92 116
- DEBRAY C, MÉHAUT M (1963a) Les paralysies des muscles larges de l'abdomen au cours des zonas thoraco-abdominaux *Semaine Hôp Paris* 39 1540, — (1963b) Les troubles digestifs au cours des zonas thoraco-abdominaux *Semaine Hôp Paris* 39 1551
- DENNY BROWN D, ADAMS R D, FITZGERALD P J (1944) Pathologic features of herpes zoster *Arch Neur Psych (Chic)* 51 216
- DEREUX J, VAN DEN HAUTE, MAHIEU M, PHILIPPE F (1959) Paralysies post zosténiennes du membre inférieur *J Sc Med Lille* 77 36
- DESMONT M T (1963) Sur 3 cas d'une éruption cutanée ecchymotique à topographie zostérienne *Soc Franç Derm Syph* 70 792
- DÉTRIE P (1956) Les formes pseudo-chirurgicales du zona intercostal *Presse Med* 64 1621
- DOBY T (1958) Herpes zoster im Magen Darm-Trakt *Wien Zschr Inn Med* 39 293
- DOWNIE A W (1959) Chickenpox and zoster *Brit Med Bull* 15 197
- DUBOIS F E (1926) *J Urol* 15 583, gecit door Gibbon (1956)
- DUEHR P A (1955) Herpes zoster as a cause of congenital cataract *Am J Ophthalm* 39 157
- DUMONT J (1922) Vaccine et zona. *Bull Mém Soc Méd Hôp Paris* 46 1036
- DUPONT A, VANDAELE R (1959) Varicelle ou zona généralisé à évolution foudroyante chez un malade atteint de leucémie myéloïde *Bull Soc Franç Derm Syph* 66 817
- DUVERNE J, MULLER B, MOUNIER R, BLAUCHET (1957) Zonas nécrotiques sévères, avec généralisation dans un cas, au cours d'hémapathies traitées par corticothérapie *Bull Soc Franç Derm Syph* 64 433
- DUVERNE J, BRIZARD C P, VOLLE H, DEMILLY J (1964) Zona sensitivo-moteur du membre inférieur révélateur d'une macroglobulinémie de Waldenström *Bull Soc Franç Derm Syph* 71 367
- EBERT M H (1949a) Histologic changes in sensory nerves of the skin in herpes zoster *Arch Derm Syph* 60 641, — (1949b) The herpes problem *Med Clin North Am* 145
- ECKHARDT W F, HEBARD G W (1961) Severe herpes zoster during corticosteroid therapy *Arch Int Med* 108 594
- EDGERTON A E (1945) Herpes zoster ophthalmicus report of cases and review of literature *Arch Ophthalm* 34 41, 114
- EDITORIAL (1959) Cortisone and herpes zoster *Nw Eng J Med* 261 517
- id (1960) Chickenpox and pregnancy *J Am Med Ass* 173 1030
- id (1962) Amyotrophy and herpes zoster *J Am Med Ass* 180 405
- id (1964a) Disseminated herpes zoster *J Am Med Ass* 188 749
- id (1964b) Zoster encephalomyelitis *J Am Med Ass* 189 575
- id (1965) Herpes zoster *Canad Med Ass J* 92 843
- EDITORS YEAR BOOK (1964-1965) n a v Merselis J G (1964) Year Book Derm 387

- ELLIOT F A (1964a) Medical News J Am Med Ass 188 nr 5 adv pag 31, — (1964b) Steroids and herpes zoster J Am Med Ass 189 649, — (1964c) Treatment of herpes zoster with high doses of prednisone Lancet ii 610, — (1964d) LANCET 2 1012
- EFRATI P (1956) Obstinate Hiccup as a prodromal symptom in thoracic herpes zoster Neurology (Minn) 6 601
- EKKER W, WAARD F de (1966) Een telling van hart- en vaatziekten in vijftig huisartspraktijken Huisarts en Wetenschap 9 387
- ELLIS F, STOLL B A (1949) Herpes zoster after irradiation Brit Med J ii 1323
- ENGSTRÖM H, WOHLFART G (1949) Herpes zoster of the seventh, eighth, ninth and tenth cranial nerves Arch Neur Psych 62 638
- EPSTEIN E, ALLINGTON H V (1957) The treatment of herpes zoster Arch Derm 76 408
- ERKELENS A D (1967) De frequentie van de arteriosclerotische hartziekten, een methode tot raming van de morbiditeit Ned T Geneesk 111 929
- EXTRAITS ET LECTURES (1963) Le zona au cours des affections néoplasiques traitées par les radiations ionisantes Presse Med 71 953
- FEGELER F (1954) Grenzen der Sensibilitätsstörungen und Hautveränderungen beim Zoster sowie deren Beziehungen zur Topographie systematisierter, insbesondere striarer Dermatosen Hautarzt 5 306
- FELDMAN G V (1952) Herpes zoster neonatorum Arch Dis Childhood 27 126
- FERRIMAN D G (1939) Herpes zoster and varicella simultaneously in the same patient Lancet i 930
- FEYRTER F (1954) Ueber den Zoster Hautarzt 5 391, — (1956) Ueber die Anfälligkeit für orthliche Kreislaufstörung und entzündliches Geschehen bei der Leukämie Wien Med Wchnschr 106 3
- FIGIEL S J, FIGIEL L S (1957) Herpes zoster with ileus simulating intestinal obstruction Am J Med 23 999
- FITZPATRICK P E (1948) Gastric herpes zoster Brit Med J i 1206
- FLODERUS en ROLANDER (1959) Nord med 24 9, geref in J Am Med Ass 171 (1959) 2122
- FORD F R (1960) Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence (fourth edition) Thomas, Springfield (Illinois, USA)
- FOUSSEREAU J, HIRSCH C (1959) Zona à localisation double homolatérale Bull Soc Franç Derm Syph 66 250
- FRANÇOIS J (1935) Presence of preruleptive primitive adenitis in association with shingles J Belge Neur Psych 35 209
- FRANK L (1951) Generalized herpes zoster, encephalitis and lymphatic leukemia Arch Derm Syph 64 192
- FREEMAN J T (1959) Adrenal corticosteroids in herpes zoster Penn Med J 62 1827
- FRENCH D G (1956) Herpes zoster Brit Med J ii 1545
- FREUND (1927), gecit door Bjork (1950)
- FRISCHKNECHT W (1965) Zur Pathogenese des Herpes Zoster Helv Paediatrica Acta 20 222
- FRY A (1963) Herpes zoster and steroid therapy Brit Med J i 1605, — (1964) Herpes zoster ophthalmicus with varicella Practitioner 192 673
- FULDAUER A (1966) Bejaardenonderzoek in een huisartspraktijk (dissertatie) Insulinde, Hengelo
- GAIS E S, ABRAHAMSON R H (1939) Herpes zoster and its visceral manifestations Am J Med Sc 197 817
- GANEM J (1965) Ou en est le traitement du zona ophthalmique Progrès Med 93 23
- GARRETT F E (1958) Herpes zoster ophthalmicus, report of a case in a three and one half-year-old child Am J Ophthalm 46 741
- GATÉ J, COLOMS D (1957) Zona ophthalmique secondairement généralisé, contagion avec la varicelle chez les arrière-peuts-enfants Bull Soc Franç Derm Syph 64 59
- GELFAND M L (1954) Treatment of herpes zoster with cortisone J Am Med Ass 154 911
- GENERAL PRACTITIONER CLINICAL TRIALS (1963) Drugs in pregnancy survey Practitioner 191 775, — (1965) A trial of „virugon“ in herpes zoster Practitioner 195 235
- GERBEAUX J, COUVREUR J (1963) Maladies infectieuses sous corticothérapie au long cours Semaine Hôp Paris 39 61
- GENERET J E, BISCHOFF A J, BORS E (1967) Herpes zoster as a cause of urinary retention Urol Intern 22 222
- GG & GD Rotterdam (1965, 1966, 1967) Epidemiologisch Bulletin Rotterdam
- GIBBON N (1956) A case of herpes zoster with involvement of the urinary bladder Brit J Urol 28 417
- GLÄNINGER J (1955) Ueber den Herpes zoster oticus und ein Beitrag zur lokalisationsbestimmung des Krankheitsherdes im Gehörorgan mittels Audiometrie Monatschr Ohrenheilk Laryngo-Rhinol 89 81
- GOLD E (1966) Serologic and virus-isolation studies of patients with varicella or herpes zoster infection Nw Eng J Med 274 181
- GOOD R A, VERNIER R L, SMITH R T (1957) Serious untoward reactions to therapy with cortisone and adrenocorticotropin in pediatric practice Pediatrics 19 95, 272
- GORDON I R S, TUCKER J F (1945) Lesions of the central nervous system in herpes zoster J Neur Neurosurg Psych (London) 8 40
- GRAEBER W (1962) Zur Kasusistik des Zoster ophthalmicus Med Klin 57 1644
- GRAEVE R de (1959) Zonas secondaires J Belg Med Phys Rhumat 14 81
- GREMMELE H SCHULTE-BRINKMAN W (1966) Besteht ein Kausalzusammenhang zwischen Strahlentherapie und Herpes zoster Strahlentherapie 130 57
- GUTHAUER E (1948) Rarer Manifestations of herpes zoster Brit Med J i 521
- GÜTSCHOW E (1962) Zoster oticus mit multiplen gleichzeitigen Hirnnerven ausfallen Nervenarzt 33 538
- HALL P (1963) Korsakov's syndrome following herpes zoster encephalitis Lancet i 752
- HALPERN S L, COVNER A H (1949) Motor manifestations of herpes zoster, report of a case of associated permanent paralysis of the phrenic nerve Arch Int Med 84 907
- HAMPEL K E (1963) Ueber Komplikationen bei Lymphadenosen Munch Med Wchnschr 105 2228
- HANSEN K, SCHLACK H (1962) Segmentale Innervation, ihre Bedeutung für Klinik und Praxis Thieme, Stuttgart, — (1968) Schema der Segmentalen Hautinnervation Thieme, Stuttgart
- HARKNESS J (1962) Prevalence of glycosuria and diabetes mellitus Brit Med J i 1503
- HARLINGEN A v (1902) Recent views of the origin and nature of herpes zoster Am J Med Sc 123 141
- HARRISON E Q (1965) Complications of herpes zoster ophthalmicus Am J Ophthalm 60 1111
- HARRISON K (1954) The Ramsay Hunt syndrome Proc Roy Soc Med 47 371
- HARRISON R J (1964) Zoster myelitis presenting with acute retention of urine Proc Roy Soc Med 57 589
- HAUSER W (1965) Zum Problem der Lokalisation des Herpes zoster Arch klin exp Derm 222 149, — (1966a) Zur Klinik, Pathogenese und Therapie des Herpes zoster, insbesondere zur Häufigkeit des Zoster duplex unilateralis Deutsche Med Wchnschr 91 998, — (1966b) Die Bedeutung segmentaler vasomotorischer Reflexvorgänge für die Lokalisation von Dermatosen, insbesondere des Herpes zoster Med Welt 17 2653
- HAUSNER W (1952) Primär generalisierter Herpes Zoster als Todesursache bei chronischer Lymphogranulomatose Med Klin 47 1053.

- HAYMANN L (1914) Ueber Herpes zoster und herpetische Erkrankungen im Ohrgebiet Munch Med Wchnschr 81 137, 164
- HEAD H, CAMPBELL A W (1900) The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localisation Brain 23 353
- HEILBORN F (1950) Morphologische Studien zur Pathogenese des Zoster Acta Anatomica 10 363
- HEINE K M (1965) Zoster bei Leukose und Lymphogranulomatose Munch Med Wchnschr 107 1038
- HELLE S (1966) Zur Klinik, Pathogenese und Therapie des Herpes zoster, insbesondere zur Häufigkeit des Zoster duplex inlateralis Deutsche Med Wchnschr 91 263
- HELIGREN L, HERSLE K (1966) A statistical and clinical study of herpes zoster Geront Clin 8 70
- HEMMES G D (1967) Acute uveitis anterior met onbekende oorzaak en het verband met herpes simplex Ned T Geneesk 111 1022
- HERBEUVAL M R, PIERSON M (1950) Les pneumopathies zosteriennes J Franç Méd Chir Thor 4 466
- HESS L, FALTITSCHKE J (1925) Ueber Störungen der Magenfunktion bei Herpes zoster thoracalis Med Klin 21 1683, — (1931) Ueber Störungen der Funktion des Magens bei Herpes zoster thoracalis Klin Wchnschr 10 883
- HEYMANN (1967) Herpes zoster following vaccination Practitioner 198 280
- HILL A B, DOLL R, GALLOWAY T M (1958) Virus diseases in pregnancy and congenital defects Brit J Prev Soc Med 12 1
- HILL C F L (1954) Herpes zoster and chickenpox Brit Med J 1 1325
- HILLEMANN M R (1965) Immunologic, chemotherapeutic and interferon approaches to control of viral disease Am J Med 38 751
- HOCHLEITNER H (1960) Beiträge zum Zosterproblem Derm Wchnschr 142 1049
- HODGKIN K (1963) Towards earlier diagnosis Livingston, Edinburgh
- HOFFMANN K (1956) Zoster bei Leukämien, Lymphogranulomatose, Lymphosarkom und Plasmozytom Munch Med Wchnschr 98 1693
- HOPE-SIMPSON R E (1954) Studies on shingles Lancet ii 1299, — (1964) The nature of herpes zoster Practitioner 193 217, — (1965) The nature of herpes zoster a long term study and a new hypothesis Proc Roy Soc Med 58 9, — (1967) Herpes zoster in the elderly Geriatrics 22 151
- HOERING F O (1963) Lokalrezidive bei bestehender Immunität, zum Patho-mechanismus von Zoster, Lippenherpes und andere Krankheiten Med Klin 58 699
- HORSTMANN D M (1965) Clinical virology Am J Med 38 738
- HORTON G E (1965) Angina pectoris pain and herpes zoster Geriatrics 20 78
- HORTON S H (1948) Herpes zoster following exposure to varicella, treatment of herpes zoster with cowpox vaccine U S Naval Med Bull 48 742
- HULTSCH E G (1957-1958) Die cerebralen Komplikationen des Zoster Deutsche Ztschr Nervenheilk 177 180
- HUNT J R (1910) The symptom complex of the acute posterior polyomyelitis of the geniculate, auditory, glossopharyngeal and pneumogastric ganglia Arch Int Med (Chic) 5 631, — (1937) Geniculate Neuralgia (neuralgia of the nervus facialis) Arch Neur Psych (Chic) 37 253
- IRONS G V (1964) Steroids and herpes zoster J Am Med Ass 189 649
- ISEMEIN L, FOURNIER A (1953) Le squelette dans le zona Semaine Hôp Paris 29 845
- JACKSON A D M (1963) Infection and congenital abnormalities Practitioner 191 152
- JANSON P (1959) Seltene Zosterverlaufsformen Ztschr Haut u Geschlechtskrankh 26 292
- JARLOT B, BOURRELIER V, MANUEL Y, FRANÇOIS R (1965) Zona intercostal sévère chez un garçon présentant une hypogammaglobulinémie traitée Pédiatrie 20 66
- JARRET W H (1967) Horner's syndrome with geniculate zoster Am J Ophthalm 63 326
- JOHNSON R T, MIMS C A (1968) Pathogenesis of viral infections of the nervous system Nw Engl J Med 278 23
- JONES A T (1957) Herpes zoster Brit J Clin Pract 11 41
- KAHN G (1967) Zoster and herpes simplex Arch Derm (Chic) 95 298
- KAIN H K, FELDMAN C A, COHN L H (1962) Herpes zoster generalisatus pneumonia Arch Int Med 110 98
- KAISER H (1968) Zoster Fortschritte Med 86 103
- KAPLAN L, TULLY J B (1953) Arch Path 56 312
- KAPSENBERG J G (1964) Varicella virus Versl Mededel Volksgezondh nr 12 1938, — (1967) Het varicella zostervirus Ned T Geneesk 111 1530
- KASS E H, AYCOCK R R, FINLAND M (1952) Clinical evaluation of aureomycin and chloramphenicol in herpes zoster New Eng J Med 246 167
- KATAYAMA K (1938) Jap J Dermat Urol 43 145 geref in Arch Derm Syph 42 (1940) 349
- KEIDAN S E, MAINWARING D (1965) Association of herpes zoster with leukemia and lymphoma in children Clin Pediatrics 4 13
- KENDALL D (1957) Motor complications of herpes zoster Brit Med J ii 617
- KENNY A J, CHUTE A L, BEST C H (1951) A study of the prevalence of diabetes in an Ontario community Canad Med Ass J 65 233
- KILE R L (1963) Two interesting cases of zoster Arch Derm 87 393
- KIAUDER J V (1947) Herpes zoster appearing after trauma J Am Med Ass 134 245, — (1951) Herpes zoster appearing after trauma Arch Derm Syph 64 407
- KLIMA R, HERZOG E (1956) Beziehungen der lymphatischen Leukämie zu Entzündung und Karzinom Wien Med Wchnschr 106 6
- KLION F M (1966) Abdominal pain, skin lesions and shock in an elderly woman J Mt Sinai Hosp 33 192
- KIUGE K (1963) Zoster-Enzephalitis Dermat Wchnschr 148 542
- KNOX J D E, LEVY R, SIMPSON J A (1961) Herpes zoster and the Landry-Guillain-Barré syndrome J Neur Neurosurg Psych 24 167
- KONING J de (1966) Enkele beschouwingen be treffende voorkomen van manifeste hartziekten bij het Amsterdamse gemeentepersoneel Tijdschr Soc Geneesk 44 873
- KREIBIG W (1959) Zosterveränderung des Auges Wien Med Wchnschr 109 636
- LACOMME M, CHARTIER M, DAVID G (1963) Presse Med 71 989
- LANG J (1938) Ueber die Häufigkeit des Herpes zoster Arch f Derm u Syph 176 515
- LASCELLES J E (1955) Brit Med J ii 676
- LAURIE F W (1941) Bell's palsy and herpes zoster Brit Med J i 336
- LAUSECKER H (1953) Zoster and Trauma Med Klinik 48 106
- LAWICK van PAPST M H v (1958) Herpes zoster van de geslachtsorganen Ned T Geneesk 102 2036
- LAYANI F, DURUPT L, PAQUET J (1959) L'osteoporose zosterienne Semaine Hôp Paris 35 1273
- LEADING ARTICLE (1954) Chickenpox and zoster Lancet ii 1314
- LECZINSKY C G (1951) Case of herpes zoster generalisatus Acta Derm Venereol 31 486
- LEHMANN F, FELKL K (1958) Zoster mit Beteiligung der Blasenschleimhaut Ztschr Haut- u Geschlechtskrankh 24 9
- LEHMANN H (1966) Zoster generalisatus varicello-

- sus bei chronischer lymphatischer Lymphadenose Derm Wchnschr 152 819
- LEIDER M., CONTRERAS M A (1957) Herpes zoster Arch Derm 75 397
- LENDE R v der, VRIES K de, ORIE N G M (1967) Epidemiologisch onderzoek naar CARA in verband met bejaardenzorg TNO-nieuws 22 428
- LERMAN P H, MILLSTEIN G (1955) Herpes zoster a cause of acute urinary retention J Urol 73 836
- LEUENBERGER A (1961) Zur Klinik und Therapie des Herpes zoster ophthalmicus Ophthalmologica 141 271
- LEURER J (1957) A case of recurrent herpes zoster Brit J Derm 69 282
- LEWIS G W (1958) Zoster sine herpete Brit Med J ii 418
- LEWIS T (1942) Pain Macmillan Company, New York
- LHERMITTE J, NICOLAS N (1927) La myélite zotérienne, la téphromyélie aigue de l'herpès zoster L'Encéphale 22 245, 313
- LIBRACHI M (1965) Concurrent herpes zoster and varicella Brit Med J i 1308
- LIDSKY M D, KLASS D W, MCKENZIE B F, GOLDSTEIN N P (1962) Herpes zoster (zona) encephalitis Ann Int Med 56 779
- LIGTENBERG W J J (1966) Abortus in de huisartsenpraktijk Dissertatie Nijmegen
- LIPSCHÜTZ B, KUNDRATITZ K (1925) Ueber die Aetiologie des Zoster und über seine Beziehungen zu Varzellen Wien Klin Wchnschr 38 499
- LITTLE E G G (1915) Simultaneous herpes zoster of the third and the eight dorsal segments of the left side in a boy, aged 11 years Brit J Derm 27 135
- LITTLE T S (1966) Herpes zoster in association with renal and biliary calculi Practitioner 197 223
- LOEPER M., LOISEL G (1937) Origine viscérale de certains zonas Presse Méd 45 793
- LOGAN W P D (1951) Incidence of congenital malformations and their relation to virus infections during pregnancy Brit Med J nr 4732 641, geref in Keesing (1952) 3001 D, —, CUSHION A A (1958) Morbidity Statistics from general practice (volume I general) Studies on medical and population subjects nr 14 H M S O, London
- LUMPKIN L R (1961) Herpes zoster in an infant with probable postherpetic neuralgia Arch Derm 83 661
- LYON E (1959) Herpes zoster und Cortisonbehandlung Med Klinik 54 216
- MAEMPEL J V Z (1965) Diabetes in Malta Lancet ii 1197
- MAOUDÉAU D, BENAÏM P, DUBRISAY J, GRUPPER C (1963) Trois cas de zona généralisé Bull Mém Soc Méd Hôp Paris 114 997
- MANN W (1931) Ueber Herpes zoster und seine Beziehungen zu inneren Organen Ztschr klin Med 118 630
- MARQUES J F (1938) Herpes zoster generalisatus bei Leukämie Arch f Derm u Syph 176 295
- MATANIC V I (1958) Ganglienblockierende Substanzen und B₁₂-vitamin bei der Behandlung der bullosen Erscheinungen des Herpes Zosters Ztschr Haut u Geschlechtskr 24 192
- MATRAS A (1954) Zoster generalisatus bei chronischer lymphatischer Leukämie Wien Klin Wchnschr 66 733
- MICALPINE D, KUROIWA Y, TOYOKURA Y, ARAKI S (1959) Acute demyelinating disease complicating herpes zoster J Neur Neurosurg Psych 22 120
- MCCALLUM D I (1952) Herpes zoster varicellosus Brit Med i 520, — (1963) Herpes zoster treated with IDU Brit Med J i 1288, —, JOHNSTON E N M, RAJU B H (1964) 5 Iodo-2'-deoxyuridine in the treatment of herpes zoster Brit J Derm 76 459
- MCCALLUM F O (1959) Herpes simplex and varicella zoster Practitioner 183 587
- McGOVERN F H, FITZ-HUGH G S (1952) Herpes zoster of the cephalic extremity Arch Otolaryng 55 307
- McGREGOR R M (1957) Herpes zoster, chickenpox, and cancer in general practice Brit Med J i 84
- McINTYRE J H (1950) Herpes zoster with involvement of anterior horn cells Nw Zealand Med J 49 569, geref in Zentralbl ges Neur Psych 119 (1952) 369
- MEDISCH FARMACEUTISCHE MEDEDELINGEN (1965) Gevolgen van varicella zoster-virus infecties 3 702
- MEINSMA L (1965) Resultaten behandeling kankerpatienten 1956-1958 Stichting 'Landelijke Organisatie voor de Kankerbestrijding', Amsterdam
- MERSELIS J G, KAYE D, HOOK E W (1964) Disseminated herpes zoster (a report of 17 cases) Arch Int Med 113 679
- MEYER R (1957) Encephalitis bei Zoster Ztschr Haut Geschlechtskrankh 22 230
- MEYER R, BROWN H P, HARRISON J H (1959) Herpes zoster involving the urinary bladder Nw Engl J Med 260 1062
- MEZEY K C, PIRINGER W A (1959) Zur Therapie des Zoster Wien Med Wchnschr 109 677
- MICHON L, AUBERTIN D, JAGER SCHMIDT G (1959) Deux observations de malformations congénitales paraissant relever d'embryopathies zotériennes Arch Franç Pédiatrie 16 695
- MILLER F J W, COURT S D M, WALTON W S, KNOX E G (1960) Growing up in Newcastle upon Tyne London
- MILLER J A W (1960) Hydrocortisone and corticotrophin in herpes zoster Lancet ii 1034
- MINKENHOF J E e a. (1961) Diagnostiek van acute exanthematische ziekten Ned T Geneesk 105 2090
- MITCHELL G A G (1954) The autonomic nerve supply of the throat, nose and ear J Laryng Otol 68 495
- MORAGAS J M de, KIERLAND R R (1957) The outcome of patients with herpes zoster Arch Derm 75 193
- MORMONE V (1958) Su di un caso di herpes zoster in un neonato La Pediatra (Napoli) 66 250
- MOSCOVITZ H L (1955) Generalized herpes zoster initiating a minor epidemic of chickenpox J Mt Sinai Hosp 22 79
- MOYNIHAN N H (1964) Herpes zoster and cancer Practitioner 192 669
- MULDER J D (1962) Bevolkingsonderzoek naar diabetes mellitus (dissertatie) Stenfort Kroese, Leiden
- NAESSEN R (1963) Chickenpox and herpes zoster oticus J Laryng Otol 77 783
- NASEMANN T (1965a) Der Zoster (Virologie und Klinik), eine Literaturübersicht Internist 6 342 — (1965b) Die Behandlung der Infektionen durch das Varzellen-Zoster Virus Ther Gegenwart 104 1435
- NASH W G (1932) Cervical herpes with facial palsy Brit Med J i 171
- NATAF R, LÉPINE P, BONAMOUR G (1960) Oeil et Virus Masson Paris
- NEGUS V E, CRABTREE N C (1943) A case of herpes zoster of the VIIIth, IXth and Xth cranial nerves J Laryng Otol 58 192
- NELSON A M, GEME J W S (1966) On the respiratory spread of varicella zoster virus Pediatrics 37 1007
- NETTER A (1922a) Nouveaux exemples de cas de varicelle succédant à un cas de zona varicelle généralisée chez un sujet atteint de zona Bull Mém Soc Méd Hôp Pans 46 1004, — (1922b) Éruptions zotériennes dans l'encéphalite léthargiques Bull Mém Soc Méd Hôp Pans 46 1028
- NOOIJ A T J (1966) De huisarts en de schriftelijke enquête Huisarts en Wetenschap 9 132
- NORDÉN A, SWAHN B (1961) Herpes zoster-varicellae in cases of leukemia Acta Med Scand 170 339

- O'NEILL H (1945) Herpes zoster auris ('geniculate' ganglionitis) Arch Otolaryng 42 309
- PAMPUS I, WAHLE H, JATHO K, SCHLOTHANE (1962) Zur Klinik und Prognose des Zoster oticus Fortschr Neur Psych 30 506
- PANDI D N, ROMANES G J (1966) Ophthalmological herpes zoster complicated by hemiplegia Brit J Ophthalm 50 610
- PARKER G W, RAMOS E D (1962) Paralysis of the phrenic nerve following herpes zoster J Am Med Ass 108 408
- PARKINSON T (1948) Rarer manifestations of herpes zoster Brit Med J i 8
- PARROTT H, GLEW W B, HATGER W (1966) Grand Rounds herpes zoster Clin. Proceed Childr Hosp 22 157
- PARSONNET A E, HYMAN A S (1930) Herpes zoster and angina pectoris Ann Int Med 3
- PASTINSZKY I, KENEDI I (1963) Elektrokardiographische Veränderungen bei Herpes zoster Ztschr arzil Forbild 57 1293
- PATNAIK R, THOMAS E (1963) Zoster branchialis in an infant Arch Derm 88 457
- PEK S, GIKAS P W (1965) Pneumonia due to herpes zoster Ann Int Med 62 350
- PEMBERTON J W (1964) Optic atrophy in herpes zoster ophthalmicus Am J Ophthalm 58 852
- PENDERGRASS E P, KIRSH D (1949) On the occurrence of herpes zoster in carcinoma of the breast Am J Med Sc 217 674
- PETTE H (1942) Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems Thieme Leipzig
- PHILLIPS B L D (1963) Auditory herpes zoster without auricular eruption Brit J Clin Pract 17 715
- PIERCE H C (1957) Herpes zoster and chickenpox Brit Med J i 764
- PIGNOT J, DURAND H (1922) Varicelle et zona Bull Mém Soc Méd Hôp Paris 46 1002
- PLASCHKES S (1934) Dabetischer herpes zoster und diabetische Neuritis ohne Glycosurie Med Klinik 30 122
- POON KING T, HENRY M V, PAMPERSAD F (1968) Prevalence and natural history of diabetes in Trinidad Lancet i 155
- POPELLA E (1958) Motorische Lähmung bei Herpes zoster Nervenarzt 29 516
- POULSEN P A (1955) Zoster ophthalmicus, report of a case in a child of 15 months Acta Med Scand 151 131
- PRAKKEN J R (1962) Herpes en zoster Ned T Geneesk 106 1749
- QUESTIONS (1964) Effect of maternal herpes zoster on foetus Brit Med J i 468
- QUESTIONS AND ANSWERS (1964) Steroids and herpes zoster J Am Med Ass 189 137
- RAAB W (1964) Herpes zoster als isomorpher Reizeffekt bei chronischer lymphatischer Leukämie Arch f Klin u Exp Derm 218 215
- RADO J P, TAKO J, GEDER L, JENEY E (1965) Herpes zoster house epidemic in steroid-treated patients Arch Int Med 116 329
- RAMSELL T G (1967) Complications of herpes zoster ophthalmicus Am J Ophthalm 63 1796
- RAUCH S (1955) Neurologische Komplikationen virogener HNO Krankheiten Arch f Ohren-Nasen- u Kehlkopfr 167 337
- RAZA M, FREEMAN D M I (1967) Erythema multiforme major following herpes zoster Brit J Clin Pract 21 207
- RECKZEH P (1920) Doppelseitiger Herpes zoster Deutsche Med Wchnschr 46 1306
- RECORDS AND STATISTICS UNIT from the College of General Practitioners (1966) Some contrasts in morbidity distribution J Coll Gen Pract 11 74
- REICH J S, BAUMAL A (1961) Herpes zoster and varicella occurring in siblings following contact with chickenpox J Mt Sinai Hosp 28 473
- RESEARCH COMMITTEE of the Council of the College of General Practitioners (1962a) Morbidity statistics from general practice (volume III disease in general practice) Studies on medical and population subjects H.M.S.O., London
- RESEARCH COMMITTEE of the North East Faculty of the College of General Practitioners (1962b) The chickenpox and shingles complex Practitioner 189 86
- RHYS LEWIS R D S (1965) Radiotherapy in herpes zoster Lancet ii 102
- RIECKE E (1962) Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Fischer, Stuttgart
- RIFKIND D (1966) The activation of varicella zoster virus infections by immunosuppressive therapy J Lab Clin Med 68 463
- RIMBAUD P, RAVOIRE J, DUNTZE F (1957) Zona généralisée Bull Soc Franç Derm Syph 64 768
- RINGERTZ N, ERICSON J, SJÖSTRÖM A, SWENSON D (1965) Cancer incidence in Sweden National Board of Health, Cancer Registry, Stockholm
- ROBBINS F C (1958) Isolation of herpes zoster virus from spinal fluid of a patient Virology 6 293
- RODNAN G P, RAKE G W (1956) Disseminated herpes zoster complicating chronic lymphatic leukemia Nw Eng J Med 254 472
- ROITH A I (1956) Herpes zoster after fractured spine complicating E C T Brit Med J ii 865
- ROSE F C, BRETT E M, BURSTON J (1964) Zoster encephalomyelitis Arch Neurol 11 155
- geref in Yearbook Neur Psych Neurosurg 1964/1965 84
- ROSEFF I, SHOSHKES M (1959) Herpes zoster and pericarditis a case report. J Newark Beth Israel Hosp 10 144
- ROSS L S (1964) Varicella and herpes zoster J Am Med Ass 189 699
- ROSS C A C, SHARPE J H S, FERRY P (1965) Antigenic relationship of varicella-zoster and herpes simplex Lancet ii 708
- ROSSBERG G, SCHAUPP H (1964) Varizellen-Herpes zoster Infektion Ztschr Laryng Rhin Otol 43 103
- ROSSELE N (1959) Traitement du zona Scalpel 112 637
- RÜBE W (1955) Herpes zoster nach Röntgenbestrahlung Strahlentherapie 97 297
- RUSSEL W R, ESPIR M L E, MORGANSTERN F S (1957) Treatment of post herpetic neuralgia Lancet i 242
- RYLE J A (1932) Visceral herpes zoster Brit Med J i 726
- SAUER G S (1955) Herpes zoster, treatment of postherpetic neuralgia with cortisone, corticotropin, and placebo Arch Derm Syph 71 488
- SAXENA K N, SRIVASTAVA M C, TANDON M K (1963) Herpes zoster with an unusual sequela J Indian Med Ass 41 456
- SCHEIE H G, ALPER M C (1955) Treatment of herpes zoster ophthalmicus with cortisone or corticotropin Arch Ophthalm 53 38
- SCHEIE H G, MACLELLAN T (1959) Treatment of herpes zoster ophthalmicus with corticotropin and corticosteroids Arch Ophthalm 62 579, geref in Keesing (1960) 5545C
- SCHIMPF A (1964) Generalized herpes zoster varicella with bronchial asthma Arch Klin u Exp Derm 218 339, geref in Yearbook Derm (1964/1965) 389
- SCHIRDUAN M, DIETZE H H (1952) Ueber einen klinisch und pathologisch anatomisch ungewöhnlichen Herpes zoster multiplex mit eigenartiger Iletus Arch f Derm u Syph 194 366
- SCHMIDT N J, LENNETTE E H, WOODIE J D, HO H H (1965) Immunofluorescent staining in the laboratory diagnosis of varicella zoster virus infections J Lab Clin Med 66 403
- SCHMIDT R P, ROSEMAN E, STEIGMAN A J (1955) Cranial nerve paralysis in herpes zoster

- encephalitis of childhood. *J. Pediatrics* 46 215.
- SCHMITT H. G. (1954) Strahlentherapie 93 417, ge-
cit. door Seelentag (1955).
- SCHNECK H. (1962) Herpes zoster associated with
smallpox vaccination. *Arch. Pediatrics* 79 263.
- SCHÖNFELD W. (1938) Friedrich Wilhelm Felix
von Baerensprung (1822-1864). *Arch. f. Derm. u.
Syph.* 176 579.
- SCHOOL EPIDEMICS COMMITTEE (1938) Epide-
mics in schools. Medical Research Council, Special
Report Series nr. 227, H M S O, London.
- SCHOTT M. B., BOREL Mlle. (1958) Myélite seg-
mentaire dorsale et syndrome de la queue de cheval
d'origine zosterienne, Lyon Méd. 200 373.
- SCHWARZMANN P. (1964) Die viszeralen Er-
scheinungsformen des Herpes zoster. *Munch. Med.
Wchnschr.* 106 1033.
- SCHWETZ F. (1955) Herpes zoster des X. Hirn-
nerven, Monatschr. Ohrenheilk. Laryngol.-Rhin. 89
88.
- SCOTT R. A. M. (1958) Zoster sine herpete. *Brit.
Med. J.* ii 640.
- SEELENTAG W. (1955) Herpes zoster und Ront-
genbestrahlung; ein Beitrag zur Zoster-Aetologie.
Strahlentherapie 98 582.
- SEILER H. E. (1949) A study of herpes zoster par-
ticularly in its relationship to chickenpox. *J. Hygiene*
47 253.
- SERVAIS R. (1965) Le zona bucco-facial. *Acta Stom-
atol. Belg.* 62 463.
- SHANBROM E., MILLER S., HAAR H. (1960)
Herpes zoster in hematologic neoplasias. *Ann. Int.
Med.* 53 523.
- SHARP C. L. (1964) Diabetes Survey in Bedford
1962. *Proc. Roy. Soc. Med.* 57 193.
- SHEDROW A. (1951) Herpes zoster of lower ex-
tremity. *South Afr. Med. J.* 25 271, geref. in *J. Am.
Med. Ass.* 146 (1951) 1269.
- SHEVICK I. M. (1953) Mandibular herpes zoster;
with report on the use of cortisone in a case with
geniculate ganglion symptoms. *Calif. Med.* 79 444
- SIEDE W. (1956) Herpes zoster und Leberschädi-
gung. *Deutsche Med. Wchnschr.* 81 1401.
- SIEGEL M. e.a. (1966a) *Nw Engl. J. Med.* 274
768.
- SIEGEL M., FUERST H. T. (1966b) Low birth
weight and maternal virus diseases. *J. Am. Med. Ass.*
197 680.
- SIMONS R. D. G. P. (1951) Some climatological
and other particulars on herpes zoster from the
northern and southern hemisphere. *Dermatologica*
103 109.
- SOKAL J. E., FIRAT D. (1965) Varicella-zoster
infection in Hodgkin's disease; clinical and epide-
miological aspects. *Am. J. Med.* 39 452.
- SÖLTZ-SZÖTS J. (1964) Virologische und sero-
logische Untersuchungen beim Herpes zoster. *Arch.
f. Klin. u. Exp. Derm.* 220 105; — (1965) Kritische
Bemerkungen zur Klinik und Therapie des Herpes
zoster. *Zentralbl. Haut- u. Geschlechtskrankh.* 38 123.
- SPIERS A. S. D. (1963) Herpes zoster and its motor
lesions with a report of a case of phrenic nerve para-
lysis. *Med. J. Austr.* i 850.
- SPILLANE J. D. (1941) Bell's palsy and herpes
zoster. *Brit. Med. J.* i 236, — (1954) Discussion:
The Ramsay Hunt syndrome. *Proc. Roy. Soc. Med.*
47 376.
- STAMMLER A., STRUCK G. (1958/1959) Zur
Klinik und Pathomorphologie der polyradiculomye-
litischen Verlaufsform der Zoster. *Deutsche Ztschr.
Nervenh.* 178 313.
- STEINER R. E., MACGREGOR G. A. (1957) Viscer-
al lesions in herpes zoster. *Brit. Med. J.* i 885.
- STENFERT KROESE W. F., JONG M. de (1966)
Hypogammaglobulinemie en secundaire infecties bij
chronische lymfatische leukemie. *Ned. T. Geneesk.*
110 1248.
- STERN A. (1920) Ueber Eigentümlichkeiten des
Herpes zoster (Rezidive, Kombination mit Fazialis-
lahmung, Acquivalente). *Deutsche Med. Wchnschr.*
46 832.
- STERN E. S. (1937) The mechanism of herpes
zoster and its relation to chickenpox. *Brit. J. Derm.
Syph.* 49 263.
- STONE R. V. (1948) Gastric herpes zoster. *Brit.
Med. J.* i 882.
- STRICK S., HYMAN A. B. (1961) Lichen planus
in the site of a previous zoster eruption. *Arch. Derm.*
84 199.
- STRITZLER C., e.a. (1961) Herpes zoster in a
patient with myelogenous leukemia, *Arch. Derm.*
84 197.
- STRONG G. (1952) Parkinson's syndrome following
severe herpes ophthalmicus. *Brit. Med. J.* i 533.
- SWAN C., TOSTEVIN A. L. (1946) Congenital ab-
normalities in infants following infectious diseases
during pregnancy, with special reference to rubella,
Med. J. Austr. 33 645.
- TAKO J., RADO J. P. (1965) Zoster meningoence-
phalitis in a steroid-treated patient. *Arch. Neur.* 12
610.
- TATERKA J. H., O'Sullivan M. E. (1943) The motor
complications of herpes zoster. *J. Am. Med. Ass.*
122 737.
- TATLOW W. F. T. (1952) Herpes zoster ophthal-
micus and post-herpetic neuralgia. *J. Neur. Neuro-
chir. Psych.* 15 45.
- TAYLOR-ROBINSON D. (1959) Chickenpox and
herpes zoster; III Tissue culture studies. *Brit. J.
Exp. Path.* 40 521; — (1960) Herpes zoster occurring
in a patient with chickenpox. *Brit. Med. J.* i 1713;
—, DOWNIE A. W. (1959) Chickenpox and her-
pes zoster; I Complement fixation studies. *Brit. J.
Exp. Path.* 40 398; —, RONDLE C. J. M. (1959)
Chickenpox and herpes zoster; II Ouchterlony pre-
cipitation studies. *Brit. J. Exp. Path.* 40 517.
- TEMIME P., PRIVAT Y., TASSO F., CAZOTTES
J. (1963) Zona généralisé avec éléments nécrotiques
ou zona varicelle? *Soc. Franç. Derm. Syph.* 70 900.
- THELWALL-JONES A. (1957) Herpes zoster. *Brit.
J. Clin. Pract.* 11 41.
- THIERS H., MOULIN G., GUIBAUD P., POU-
SET G., WOLF A. (1965) Généralisation d'un zona
révélatrice d'un myélome. *Bull. de Derm* 72 783.
- THOMPSON M. K. (1956) An unusual case of shingles
Lancet i 448.
- TOTTIE M. (1951) Trauma and herpes zoster. *Acta
Derm. Venereol.* 31 275.
- TOURNIER P. (1965) Zona et varicelle; les rap-
ports entre ces deux affections. *Concours Méd.* 181
6859.
- TUCKER S. M. (1958) Herpes zoster ophthalmicus
in children. *Arch. Dis. Childh.* 33 437.
- VACHTENHEIM J., GROSSMANN J. (1963) Her-
pes zoster and steroid therapy. *Brit. Med. J.* ii 622.
- VASBINDER W. (1967) Praktische moeilykheden
van groepsonderzoekingen door huisartsen. *Huisarts
en Wetensch.* 10 131.
- VELTMAN G. (1962) Herpes zoster and Trauma.
Berufsdermatosen 10 206.
- VICH Z. (1966) Beitrag zum Vorkommen von Her-
pes zoster bei Patienten mit durch ionisierende Strah-
len behandelten bosartigen Geschwulsten. *Strahlen-
therapie* 130 198.
- WAFELBAKKER F. (1965) Welke ziekten maken
jongens tot de adolescentie door? *Ned. T. Geneesk.*
109 443.
- WAROT P., FOISSAC-GEBOUX P. (1962) Une
épidémie de zona. *Lille Méd.* 7 1027.
- WATSON G. I. (1954) Virus disease in general prac-
tice. *Practitioner* 173 578.
- WATTS C. A. H. (1948) *Brit. Med. J.* i 175.
- WEBER F. P. (1915) Herpes zoster with paralysis
of arm. *Brit. J. Derm* 27 408; — (1916) Two cases
of herpes zoster associated with a generalised erup-
tion of varicella-like spots; one of the cases followed
by oculomotor paresis, mydriasis, and frontal anaes-
thesia. *Brit. J. Derm* 28 13.
- WEINGARTEN C. M. (1965) A renewed plea for the
isolation of shingles. *Dis. Chest* 47 451.
- WEINSTEIN M., LAMAS R. (1954) Treatment of

- herpes zoster with cortisone. *J. Am. Med. Ass.* 155 768
- WELLER T. H., WITTON H. M. (1958) The etiological agents of varicella and herpes zoster; serologic studies with the viruses as propagated in vitro. *J. Exp. Med.* 108 869; —, —, BELL E. J. (1958) The etiological agents of varicella and herpes zoster; isolation, propagation, and cultural characteristics in vitro. *J. Exp. Med.* 108 843.
- WELSH L. W., WELSH J. J. (1962) Herpes zoster involving the head and neck. *Laryngoscope* 72 653.
- WENNER H. A., TE YONG LOU (1963) Virus diseases associated with cutaneous eruptions. *Progr. Med. Virology* 5 219.
- WESSELHOEFT C. (1957) Chickenpox and herpes zoster. *Rhode Isl. Med. J.* 40 387.
- WETHERED R. R. (1964) Herpes zoster generalizatus. *Practitioner* 193 798.
- WIEGMANN F. (1934) Herpes zoster cephalicus (20 eigene Beobachtungen). *Munch. Med. Wchnschr.* 81 1970.
- WILE U. J., HOLMAN H. H. (1940) Generalized herpes zoster associated with leukemia. *Arch. Derm. Syph.* 42 587.
- WILKERSON H. L. C., KRALL L. P. (1947) Diabetes in a New England Town. *J. Am. Med. Ass.* 135 209; — (1953) *J. Am. Med. Ass.* 152 1322.
- WILLIAMS H. M., DIAMOND H. D., CRAVER L. F. (1958) The pathogenesis and management of neurological complications in patients with malignant lymphomas and leukemia. *Cancer* 11 76.
- WILSON E. (1960) Herpes zoster ophthalmicus and pregnancy. *Med. J. Austr.* 47 63
- WILSON F. W., MATLOCK T. B. (1961) Herpes zoster pneumonitis: case report. *Dis. Chest* 40 74.
- WILSON G. I. (1941) Paralysis accompanying herpes zoster. *Brit. Med. J.* 1 930.
- WILSON J. B. (1962) Herpes zoster as an infectious disease. *Practitioner* 188 396
- WINKELMANN R. K., PERRY H. O. (1959) Herpes zoster in children. *J. Am. Med. Ass.* 171 876.
- WINTERSGILL P. (1965) Herpes zoster in infancy. *Brit. Med. J.* 1 129.
- WITTE J. J. (1965) Het voorkomen van suikerziekte in Nederland in relatie tot leeftijd en landstreek. *Tdschr. Ned. Vereniging Suikerz.* 19 55.
- WOLF S. I. (1953) Herpes zoster and varicella simulating poliomyelitis. *Clin. Proc. Children's Hosp.* 9 199
- WORKING PARTY appointed by the College of General Practitioners (1962) A diabetes survey. *Brit. Med. J.* 1 1497; — (1963) Glucose tolerance and glycosuria in the general population. *Brit. Med. J.* 11 655
- WRIGHT E. T., WINER L. H. (1961) Herpes zoster and malignancy. *Arch. Derm.* 84 110.
- WYBURN-MASON R. (1955) Malignant change arising in tissues affected by herpes. *Brit. Med. J.* 11 1106; — (1957) Visceral lesions in herpes zoster. *Brit. Med. J.* 1 679.
- YAFFEE H. S., GREENBERG M. S. (1961) Herpes zoster resembling acute varicella associated with multiple myeloma. *J. Am. Med. Ass.* 175 1008.
- ZACKS S. I., LANGFITT T. W., ELLIOT F. A. (1964) Herpetic neuritis: Light and electron microscopic study. *Neurology* 14 744, refer. in *Year Book (1964/1965)* 387.
- ZIMMERMAN H. (1964) Zoster als Pramorbid einer zirkumskripten Sklerodermie. *Dermatol. Wchnschr.* 150 112
- ZONNEVELD R. J. v. (1961) The health of the aged. van Gorcum, Assen.

Bijlagen

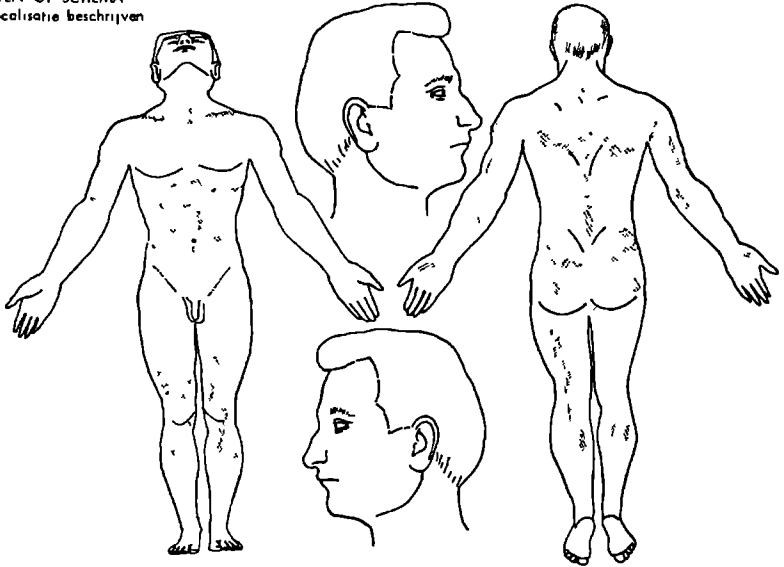
1 REGISTRATIEFORMULIER

HERPES ZOSTER 1965/1966

MORBIDITEITSONDERZOEK DOOR HUISARTSEN

1 PERSONALIA				
geslacht:	leeftijd:	achternaam:	woonplaats:	datum LM bij grav.:
2 HUISGENOTEN EXCLUSIEF PATIENT, aantal:		leeftijden:		
3 DATUM EERSTE ERUPTIEDAG:				
vragen eventueel beantwoorden met: + (ja/aanwezig), - (nee/afwezig), o (onbekend/niet nagegaan)				
4 REEDS BESTAANDE CHRONISCHE ZIEKTEN? diagnose/localisatie/therapie (corticosteroiden/cytostatica/za-iv)				
6 RECENTE ACUTE ZIEKTEN, TRAUMATA, INTOXICATIES? In de aan de eruptie voorafgaande maand wanneer/diagnose/localisatie/therapie				
6 EVENTUELE BESMETTINGSBRON? contact i/d 3 wkn vóór eruptie met varicella/zoster tijdstip en mate van contact (huisgenoot?)				
7 VROEGER? varicella/herpes zoster (leeftijd/localisatie) maligne ziekten/metastasen (leeftijd/localisatie)				
8 KLACHTEN IN DE PRE-ERUPTIEVE WEEK? heeft patient U in deze week geconsulteerd? eerste klacht/localisatie en karakter pijn onderzoek (hyperaesthesie/reg lymfklierzwellling) aanvankelijke diagnose en therapie (specialist?)				
9 ALGEMENE ZIEKTEVERSCHEIJNSELEN? voor/tijdens eruptie: koorts/malaise/meningisme reg of alg lymfklierzwellling/hepar/lien				
10 LOCALISATIE AANGEVEN OP SCHEMA Z O Z blaasjes op slijmvliezen (mond/keel/neus/oog)?				
11 ERNSTIG/COMPLICEREND BELOOP IN DERMATOOM? haemorrh/necrotische/purulente efflorescenties oog- of oorafwijkingen				
12 BEHALVE IN DERMATOOM OOK BLAASJES ELDERS? sporadisch/veel/wanneer ontstaan?				
13 PIJN AANWEZIG VOOR/TIJDENS/NA ERUPTIE? localisatie als eruptie? oppervlakkig-brandend- hyperaesthesie/diep-borend-drukpijn				
14 NEUROLOGISCHE STOORNISSEN IN SEGMENT OF OMGEVING? voor/tijdens eruptie ontstaan? romp-extremititeit-localisatie: hyper-/anaesthesie/ zwaar gevoel/minder kracht/verlamming hoofd-nek-mond-keel-localisatie: VII-parese/gehoor/ evenwicht/nystagmus/hees/slikst/oogspleten				
16 ALGEMENE NEUROLOGISCHE SYNDROMEN? voor/tijdens eruptie ontstaan? encephalitis/meningitis/myelitis/hemiplegie ed				
16 VISCERALE STOORNISSEN? tractus resp /circ /digest /uro-genit verschijnselen voor/tijdens eruptie ontstaan?				
17 SPIER/GEWICHTSSTOORNISSEN IN OMGEVING SEGMENT? voor/tijdens eruptie ontstaan? localisatie/zwellling/drukpijn/functie				
18 WELKE THERAPIE VOOR HZ-ERUPTIE EN COMPLICATIES? verwezen naar specialist/opname?				
wilt U patient regelmatig controleren op het voorkomen van ernstige huid- of zintuigverschijnselen (11), generalisatie (12), neurologische (14, 15) of viscerale (16) symptomen, wilt U patient 3-4 wkn na de eerste eruptiedag nog eens beoordelen (19, 20), daarna formulier invullen				
19 BEVINDINGEN LAATSTE CONTROLE? 3-4 wkn na eruptiebegint, datum: nog klachten (pijn) of afw v huid/zintuigen/ perifere of centrale zenuwafwezig/tractus? andere ziekten in deze mnd gediagnosticeerd? tijdens eruptie gravida geworden? datum LM				
20 PATIENT MOGELIJK BESMETTINGSBRON? varicella/zoster bij huisgenoot ontstaan binnen 3 wkn na begin eruptie bij patient? wanneer/leeftijd/geen waterpokken in omgeving?				

LOCALISATIE AANGEVEN OP SCHEMA
bij slijmvlies-eruptie localisatie beschrijven



NADERE BIJZONDERHEDEN VRAGEN 4-20

STEMPEL HUISARTS

NA LAATSTE CONTROLE,
3-4 wkn na begin eruptie,
FORMULIER ZENDEN NAAR

H W A Sanders
Uiverlaan 111
Helmond
tel 2802 (04920)

2a VERZOEK OM MEDEWERKING

H. W. A. SANDERS
huisarts

Helmond, december 1964
Uiverlaan 111, tel. 2802

Geachte Collega,

Over het morbiditeitspatroon van de ongeselecteerde herpes zoster (HZ), zoals deze zich dus in de populatie voordoet, is nog weinig bekend. In de literatuur vindt men voornamelijk casuïstische mededelingen over zeldzaamheden of complicaties en retrospectieve studies geselecteerd naar een bepaald specialisme of ziekenhuis; slechts enkele huisartsen publiceerden hun bevindingen bij een beperkt aantal patiënten.

De zosterinfectie is een ziekte die zeker behoort tot het terrein van de huisarts; slechts een zeer klein percentage wordt verwezen. De gegevens van specialisten over hun poliklinisch of klinisch behandelde patiënten stammen dus uit een beperkt en geselecteerd materiaal. Iedere huisarts ziet per jaar ongeveer 6 tot 10 HZ-patiënten (frequentie per 1000 per jaar: 3 tot 4). Dit aantal is zo klein dat uit het materiaal van één of enkele huisartsen moeilijk algemeen geldende conclusies kunnen worden getrokken.

Een der doelstellingen van het morbiditeitsonderzoek is dan ook, door een gericht onderzoek naar vele aspecten van de zosterinfectie bij een groot aantal niet geselecteerde patiënten, een juist beeld te vormen van de 'common pattern of behaviour'. Hiervoor is nodig dat een groot aantal huisartsen hun waarnemingen bij alle HZ-infecties waarmee zij in 1965 (1966) worden geconfronteerd, registreren aan de hand van bijgaand formulier. De lijst is lang maar vele vragen betreffen zeldzaamheden en kunnen dus door een '-' teken snel worden beantwoord en het aantal zosterpatiënten per jaar is betrekkelijk klein. De detaillering onder de hoofdvragen die alleen bij '+' beantwoording betekenis heeft, is bedoeld ter oriëntatie; een beknopte opsomming van de belangrijkste gegevens per vraag is beter dan geen registratie.

Het is natuurlijk mogelijk dat een patiënt met ingecomplexeerde HZ - ondanks uw uitdrukkelijk verzoek om bijv. wkelijks (nadere of nieuwe gegevens vragen 11-18) tot 3 à 4 weken na het eruptiebegin (vragen 19-20) terug te komen - niet meer voor controle verschijnt. Het lijkt daarom gewenst de vragen 1-18 bij het eerste consult te beantwoorden. Wilt U bij deze gevallen achter vraag 19 vermelden: 'na ... niet meer verschenen' en achter vraag 20 aangeven of, voor zover U bekend, bij huisgenoten varicella of gordelroos is ontstaan? Om selectie te voorkomen is het van belang ook verwezen of door een specialist gediagnostiseerde patiënten te registreren en zelf te volgen (o.a. voor de vragen 19-20); te zijner tijd kunnen de specialistische gegevens worden toegevoegd.

Ik realiseer me heel goed dat het deelnemen aan dit onderzoek voor U veel extra moeite en tijdverlies met zich brengt en dat het in de praktijk niet altijd mogelijk zal blijken alle vragen bij alle zich presenterende patiënten optimaal te beantwoorden. Toch hoop ik door bijgaande beschrijving U een zodanige kijk te geven op diverse aspecten van het HZ-probleem - die alleen door een onderzoek op deze manier helderder kunnen worden belicht - dat ook uw belangstelling wordt gewekt.

Graag hoop ik binnenkort van U te horen dat U bereid bent aan dit HZ-onderzoek mee te werken en dus alle gordelroospatiënten die U in 1965 (1966) ontmoet, zult registreren. Ik zal U dan een aantal formulieren zenden en U tijdens de duur van het onderzoek regelmatig op de hoogte houden van de resultaten.

Mijn dank voor uw hulp die voor het onderzoek onmisbaar is.

Met collegiale groet,

H. W. A. Sanders

2b BESCHRIJVING HERPES ZOSTER

HERPES ZOSTER, MORBIDITEITSONDERZOEK DOOR HUISARTSEN

Hoewel waterpokken en gordelroos klinisch-epidemiologisch van elkaar verschillen, worden beide ziekten veroorzaakt door hetzelfde virus. Varicella is een algemene, hematogeen verspreide, primaire infectie bij een individu zonder immuniteit, meestal in de kinderjaren. Herpes zoster (hz) is een gelokaliseerde huidreactie, waarschijnlijk door een langs sensibele banen centrifugaal zich verbreidend virus opgewekt, bij een persoon met partiële humorale immuniteit, met de grootste frequentie op oudere leeftijd.

Bij histologisch onderzoek van sectiemateriaal van hz-patiënten die tijdens de eruptie waren overleden, werden afwijkingen voornamelijk aangetroffen in de spinale gangliën of in de sensibele gangliën van de hersenzenuwen; in meer of mindere mate werden infiltratie- en necroseverschijnselen ook aangetoond in de zenuwbanen van het sensibele deel van de reflexboog. De pijn, de hyperaesthesie en de soms optredende anaesthesie worden hierdoor anatomisch verklaard. Soms werden tevens afwijkingen geconstateerd in de motorische voorhoorn en ventrale wortel van hetzelfde segment (verlammingen met perifeer karakter), van naburige segmenten, of meer algemeen in de meningen en het centrale zenuwstelsel (algemene neurologische syndromen, spastische verlammingen), terwijl ook in organen, spieren, gewrichten en bloedvaten viruskenmerken en beschadigingen werden gezien (viscerale stoornissen, spier- en gewrichtsafwijkingen), die hematogeen of via het autonome zenuwstelsel zouden kunnen zijn veroorzaakt. Het blijkt dat in een gegeven geval het hz-virus zich - histologisch - meer in het lichaam heeft verspreid dan men op grond van het klinisch beeld vermoedde.

Het zostervirus is dus vrijwel altijd dermatroop (eruptie) en neurotroop (pijn, hyperaesthesie, soms andere neurologische stoornissen) en soms organotroop (symptomen van viscerale organen, spieren en gewrichten), is dus potentieel polytroop. Geen der uitingsmogelijkheden is obligaat en vrijwel nooit is hun optreden simultaan. Een hz-eruptie kan voorafgegaan of gevolgd worden door pijn of neurologische afwijkingen of door viscerale symptomen, maar kan ook zonder enige klacht of complicatie verlopen. Dat een hz-infectie ook zonder huid- of slijmvliesefflorescenties kan optreden (zoster sine herpette) is diverse malen door klinische waarnemingen waarschijnlijk gemaakt.

De diagnose hz wordt *klinisch* gesteld op het *eenzijdig* voorkomen van, aanvankelijk heldere blaasjes in groepjes op een rode, vaak wat gezwollen, huid of slijmvlies, meestal vergezeld van of voorafgegaan door *segmentale pijn en hyperaesthesie* en *regionaire lymfklierzwellings*. De omvang van de eruptie wisselt van enkele blaasjes (zoster cum herpette minimo) tot een volledige bedekking van het dermatoom; een uitgebreide segmentale 'gordel'lokalisatie is dus geen diagnostische eis. De dermatomen hebben op de romp een gordelaspect, op de extremiteiten zijn het lengtestroken en op het hoofd velden.

De pijn die, behalve bij kinderen, de huidruptie vrijwel altijd vergezelt, zeer vaak hieraan voorafgaat (meestal de eerste klacht) en vooral bij ouderen en bij lokalisatie in het gebied van de eerste tak van de n. trigeminus (hz ophthalmicus) soms tot een persisterende postherpetische neuralgie wordt, is meestal in hetzelfde segment gelokaliseerd. Aanvankelijk wordt zij dikwijls diep-stekend-borend gevoeld en gaat dan vergezeld van drukpijn (zodat onjuiste diagnoses soms onvermijdelijk zijn); daarna wordt zij oppervlakkig in de huid gelokaliseerd, als brandend-prikkelend ervaren en gaat dan samen met segmentale hyperaesthesie en soms met jeuk. Preëruptief en bij minimale of ontbrekende eruptie is het karakter en de lokalisatie van de pijn en de begeleidende verschijnselen van grote differentiaal-diagnostische betekenis.

Andere neurologische stoornissen en uitvalsverschijnselen van het segment of omgeving - zoals bij lokalisatie op de romp of de extremiteiten: anaesthesie, krachtsvermindering en verlamming; bij lokalisatie op het hoofd: facialisparesis, gehoorsverlies, evenwichtsstoornissen met nystagmus, slikstoornis door halfzijdige palatum- of pharynxverlamming, heesheid door larynx- en stembandverlamming, cornea-anaesthesie, oogspierparesis, ptosis en pupilafwijkingen - komen vaker voor dan men op grond van casuïstische mededelingen in de literatuur zou verwachten. De lichte passagere vormen zullen vaak niet als een uiting van hz worden gediagnostiseerd, vooral niet als slechts minimale huid- of slijmvlieslesies bestaan of als de zenuw- of zintuigstoornis diverse

dagen voor of na het begin van de eruptie optreedt. Vandaar het advies bij iedere *Hz*-patient naar neurologische afwijkingen te zoeken en, omgekeerd bij alle acuut ontstane neurologische of zintuigstoornissen, vooral als deze gepaard gaan met pijn, te zoeken naar blaasjes op huid of slijmvlies. Vooral *Hz* ophthalmicus (blaasjes mogelijk op voorhoofd, wenkbrauw, bovenooglid, neusrug en punt), oticus (blaasjes mogelijk op oorschelp, meatus en gehoorgang), cervicalis en de zosterinfecties van het sensibele gebied van de *n. vagus* en *n. glossopharyngeus* (blaasjes mogelijk op achterste deel van tong en tongzykant, pharynx en larynx-slijmvlies en waarschijnlijk ook op de oorschelp en gehoorgang) gaan vaak van zenuw- en zintuigstoornissen vergezeld of worden hierdoor voorafgegaan, terwijl de eruptie in deze gevallen soms slechts minimaal is en dan noch door de patient noch door de arts wordt ontdekt of herkend.

In een onbekend percentage der gevallen worden de huid- en zenuwverschijnselen begeleid of voorafgegaan door stoornissen der viscerale orgaanstelsels.

a Bij thoracale of mond-pharynx-larynx-lokalisatie worden klachten en verschijnselen van de tractus respiratorius beschreven, zoals heesheid, hoest, adempijn, dyspnoe, pleuritisch wrijven, rhonchi (ter plaatse van de eruptie) en infiltraatverschijnselen, soms bleken afwijkingen op de röntgenfoto of bij bronchoscopie aanwezig.

b Bij thoracale lokalisatie kunnen ook symptomen van de tractus circulatorius worden aange troffen, zoals precordiale pijn, soms uitstralend naar de linker arm, dyspnoe, tachycardie en ritmestoornissen, tensieschommelingen en infarctverschijnselen, soms vergezeld van ECG-afwijkingen.

c Bij thoracale of mond-slijmvlieslokalisatie kunnen stoornissen van de tractus digestivus optreden en voor of tijdens de eruptie een acute buik suggereren. Slikstoornissen, hik, misselijkheid en braken, anorexie, diarree of obstipatie, buikpijn met drukpijn en soms met defecatie, melena of hepatitisverschijnselen, gaan soms met objectieve afwijkingen, gevonden bij laboratoriumonderzoek en bij gastroscopie of rectoscopie, gepaard.

d Bij lumbosacrale lokalisatie kan de tractus urogenitalis in het zosterproces worden betrokken, zich uitend in frequente mictie en dysurie met misselijkheid en braken, hematurie en fluor, met zichtbare afwijkingen bij cystoscopie en in speculo.

Ook deze viscerale symptomen zullen als ze in lichte mate voorkomen, alleen bij een, op het herkennen van deze stoornissen gerichte, anamnese en onderzoek worden opgespoord. Duidelijke gevallen zullen vaak als coincidentie en niet als complicatie van de *Hz*-infectie worden opgevat, zeker als de verschijnselen een aantal dagen voor of na het begin van de eruptie ontstaan. Bij een uitgebreide gordelroos-eruptie en bij patienten die tijdens lang term corticosteroidtherapie *Hz* krijgen zouden deze viscerale complicaties vaker voorkomen.

Spier- en gewrichtsaandoeningen met objectieve functiestoornis en drukpijn kunnen eveneens als complicatie van het zosterproces worden aangetroffen, vooral als de uitslag op de extremiteiten is gelokaliseerd. Alleen de begeleidende verschijnselen en het beloop parallel met de eruptie zullen het verband duidelijk kunnen maken.

Zowel het voorkomen van *Hz* zonder of met minimale huid-eruptie als het aanwezig zijn van pijn en soms van viscerale, neurologische of zintuigstoornissen enige dagen voordat de uitslag zichtbaar wordt, geven aanleiding tot diagnostische moeilijkheden. Onjuiste waarschijnlijkheidsdiagnosen zouden vaak leiden tot ongewenste of overbodige en soms tot gevaarlijke diagnostische of therapeutische maatregelen. Het verdient aanbeveling bij moeilijk te duiden pijnklachten, al dan niet van neurologische of tractussymptomen vergezeld, naar het karakter en de uitbreiding van de pijn te vragen, de regionale lymfklieren te palperen en na te gaan of segmentale hyperaesthesie bestaat die mediaan abrupt ophoudt. Bij voor *Hz*-pleitende bevindingen, waartoe ook een normaal aantal leucocyten behoort, zal een afwachtende houding gerechtvaardigd zijn. Uit gegevens van preeruptieve consulten als hierbij de 'symptoms and signs' goed worden waargenomen en geregistreerd, zijn mogelijk algemene conclusies te trekken die ertoe kunnen bijdragen onjuiste preherpetische diagnosen te vermijden. Het is zeker dat de meeste zoster sine herpete gevallen niet kunnen en zullen worden vermoed, meer kans op herkenning maken de *Hz*-patienten met discrete eruptie, als men zich bij zijn diagnostiek laat leiden door de bovenvermelde klinische beschrijving en dus geen uitgebreide segmentale eruptie met gordelaspect verwacht of eist.

In ongeveer 5% der gevallen zou de lokale eruptie na enige dagen worden gevolgd door een algemeen vesiculeus uitslag, zodat een varicellebeeld ontstaat: *Hz* generalisatus. Het lijkt waar-

schijnlijk dat onder de diagnose waterpokken bij niet jeugdigen diverse gegeneraliseerde gordelroos gevallen schuil gaan, niet gediagnostiseerd omdat aan de voorafgegangene lokale eruptie geen aandacht werd geschonken. Het is dus van belang bij oudere varicellapatienten naar een segmentaal dichtere groepering te zoeken. Het en vooral deze gegeneraliseerde vorm zou in een groter percentage dan in de normale populatie worden aangetroffen (1) bij patienten met een chronische ziekte als lymfatische leukemie en de ziekte van Hodgkin, (2) bij patienten die langdurig met corticosteroiden werden behandeld, bijv. wegens reumatoïde artritis, astma of chronisch eczeem en (3) bij patienten die wegens een maligne aandoening met radium of röntgen werden bestraald of een cytostaticum kregen toegediend of voorgeschreven. Men meent dat de generalisatie hematogeen ontstaat vanuit het gebied van de eruptie, bovengenoemde predisponerende factoren zouden via een insufficientie van de immuniteitsmechanismen een pathogenetische betekenis hebben.

Ook een lokaal ernstig beloop met veel hemorrhagische en necrotische efflorescenties zou vaker worden aangetroffen bij patienten met preëxistente chronische ziekten of met langdurige corticosteroidtherapie. In de literatuur zijn patienten beschreven bij wie een maligne aandoening werd herkend nadat een hz generalisatus of een hz infectie met heftig lokaal beloop was opgetreden. Het is dus zinvol iedere gordelroospatient met een ernstige eruptie of met een gegeneraliseerde zosterform uitgebreid te ondervragen en te onderzoeken, met palpatie van lymfklierstations, hepar en lien, om een eventueel nog niet bekende coincidente ziekte te ontdekken.

In het algemeen is hz een benigne ziekte die spontaan en volledig, soms met enige littekenvorming in ongeveer 3 weken geneest en waartegen geen specifieke therapeutische maatregelen te nemen zijn die invloed uitoefenen op de duur en de ernst van de huidverschijnselen of op het ontstaan en beloop van complicaties. Van de neurologische stoornissen die kunnen optreden, is de postherpetische neuralgie het meest frequente, ernstigste en meest persisterende symptoom, dat vooral te verwachten zou zijn bij ouderen en bij patienten met hz ophthalmicus. De prognose van deze neuralgie zou slecht zijn als anaësthesie van het hele dermatoom bestaat. De andere perifere stoornissen van het zenuwstelsel, de zintuigdysfunctie en de zeldzame encephalitis, meningitis en centrale parese, tonen meestal een mild beloop en snel herstel, zonder of met minimale restafwijkingen. De klachten en verschijnselen der orgaanstelsels, spieren en gewrichten hebben dezelfde gunstige prognose. Alleen als hz optreedt bij patienten met een maligne ziekte en reumatoïde artritis of tijdens corticosteroidtherapie, zou een grotere kans bestaan op een ernstig beloop, op het optreden van complicaties en op postherpetische pijn. Als hz bij een zwangere optreedt zou, volgens casuïstische mededelingen, op de graviditeit geen invloed worden uitgeoefend en zou de kans op congenitale afwijkingen bij het kind niet worden vergroot.

Het komt vrijwel altijd sporadisch voor, zonder duidelijk contact met een gordelroos of waterpokkenpatient, bij hen die vroeger varicella hebben doorgemaakt en daardoor een zekere specifieke immuniteit (circulerende antilichamen) en mogelijk een latent virus (in de sensibele ganglien) bezitten. Volgens de reactiveringshypothese zou dit latente varicella zoster virus door tot heden grotendeels onbekende factoren worden geactiveerd, waarna beschadiging van de ganglioncellen en van de sensibele zenuwen voor de pijn en hyperaësthesie en aantasting van het dermatoom voor de vesiculeuze eruptie verantwoordelijk is. In sommige gevallen zou, bij daling van de specifieke immuniteit, ook een exogene reinvasie van virus hz kunnen veroorzaken.

Uit de literatuur blijkt dat een hz patient waarschijnlijk alleen gedurende de eerste eruptiedagen besmettelijk is voor contacten die geen waterpokken hebben gehad, bij hen kan dan varicella ontstaan. Voor degenen die waterpokken hebben gehad levert een zosterpatient in het algemeen geen gevaar op, tenzij de immuniteit bijv. door langdurige behandeling met corticosteroiden is aangetast. Meer zekerheid over deze besmettelijkheid kan worden verkregen uit de gegevens van huisartsen over een groot aantal patienten, als 3 weken na het begin van de zostereruption wordt nagegaan of bij huisgenoten waterpokken of gordelroos is ontstaan.

Een vraag die mogelijk door een schriftelijke follow up, één jaar na het doormaken van de hz infectie, kan worden beantwoord is, of het zinvol is alle of bepaalde patienten te vervolgen en regelmatig te controleren op het voorkomen van maligne ziekten. In de literatuur vindt men namelijk mededelingen over het frequent voorkomen van gordelroos in de anamnese van patienten met een (huid-, slijmvlies-, mamma-, bronchus- en larynx-) carcinoom, waarbij de eruptie vaak in hetzelfde gebied als de tumor of de metastasen was gelokaliseerd.

2c RAPPELBRIEF

H. W. A. SANDERS
huisarts

Helmond, januari 1965
Uiverlaan 111, tel. 2802

Geachte Collega,

Op mijn verzoek om medewerking voor het herpes zoster morbiditeitsonderzoek ontving ik geen reactie.

Als U tot heden geen gelegenheid vond mij te berichten over uw bereidheid *alle* (6-10) gordelroospatiënten die U in 1965 ontmoet te registreren, is bijvoorbeeld terugzending van dit briefje, voorzien van uw stempel, voldoende.

Ik zal U dan snel nog een aantal formulieren sturen.

Mijn dank voor uw hulp die voor het onderzoek onmisbaar is.

Met collegiale groet,

H. W. A. Sanders

JA, IK DOE MEE
GEDURENDE 1965
Stempel:

3 HUISARTSEN MEDEWERKERS

P Al, Asten-Heusen
 J A Balhan, 's-Gravenhage
 P Beaumont, Helmond
 W J M Becking, Arnhem
 B de Beer, Noordwijk aan Zee
 J de Beer, Gemert
 R Bekendam, Zwolle
 W J A v Benthem, Vlijmen
 L v d Berg, Hazerswoude-Rijndijk
 N en H G Bessem, Twello
 J Bettink (en K Schoen), Den Helder
 C Beukers, Gemert
 H v Beusekom, Bergum (Fr)
 L Bienfat, Nagele (N O P)
 R Bloch, Doetinchem
 O A M C Bloemen, Helmond
 R Bollegraaf, Oss
 P A Th Bollen, Maastricht
 G J Bomer, Amersfoort
 H S Boogaart, Wassenaar
 A Boot, Aalst
 C Bouman, Ridderkerk
 D Broekens, Oosterzee (Fr)
 P Broos, Someren
 A G Brumsen, Zaltbommel
 W de Bruijne, Leiden
 J T Buma, Helmond
 Mevr M Burg Bastiaan, Nijmegen
 G E v d Burger, Linschoten (U)
 J Burghout, Amsterdam
 J Busquet, Alkmaar
 A J M Christiaans, Bergeyk
 R L Cornelissen, Maarssen
 Th A Cost Budde, Wijhe (O)
 J Cuypers, Asten
 W Dekker, Gorssel
 W Dille, Helmond
 E v d Does, Rotterdam
 V E Dubois, Hoensbroek
 J v Duffelen, Wieringerwaard
 W J Duit, Vaassen
 P Duves, Nijmegen
 S en F Duterloo, Veghel
 J J Dijkstra, Haastrecht (Z-H)
 G Eggink, Deventer
 I Ekker, Biddinghuizen (O Flevoland)
 S Emmering, Amsterdam
 M den Engelsman, Assen
 R J Escher, Amersfoort
 G Faber, Krommenie
 J v d Feen, Goes
 W Filippini, Someren-Eind
 C Th Fontein, Oss
 D Frowein, 's-Gravenhage
 A Fuldauer, Hengelo (O)
 W v Gelder, Ridderkerk
 C D Gerhardt, Oss
 A Geurts, Oss
 R v d Giessen, Heesch
 J H v Ginkel, IJmuiden
 R Gjaltema, Surhuisterveen
 P F X v Goor, Heesch
 Th M E Govaert, Steen (L)
 W de Graaf, Weesp
 W J de Graaff, Sassenheim
 A S M Groen, Amstelveen
 H J Groeneveld, Rotterdam
 F D Gunning, Velp (G)
 J Gysen, Maastricht
 F J J Hamer, 's-Gravenhage
 H N Hart, Rotterdam
 J M M Hermans, Weert
 H Heslenfeld, Meerssen
 J v d Heide, Arnhem
 F J v Hesteren, Warmenhuizen
 B Hillemans, Roosendaal
 H J Hoekstra, Groningen
 H A M Hoevenaars, Uden
 C J Hoogendijk, Arnhem
 D J N v d Hoop, Velp
 C M v Hoorn, Zienkzee
 H Huddleston Slater, Son
 F Huygen, Lent
 G A de Jager, Leiden
 E M Jansen, Utrecht
 J A Janssen, Valkenswaard
 J G R Janssen, Eindhoven
 J C W Jaspars, Elst
 A Jetten, Boekel
 G D de Jong, Leiden
 Th Kaandorp, Helmond
 E Kal, Ruurlo
 F Kalsbeek, Naaldwijk
 J S M v d Kar, Zevenbergschehoek
 G Kemperman, 's-Hertogenbosch
 H H Klaassens, Groningen
 P A de Klerck, Arnhem
 L V Klinkhamer, Nijkerk
 S Klopper, Wormerveer
 L Knook, Apeldoorn
 Th J Kocken, Eindhoven
 K Ebeling Koning, Eindhoven
 J J de Konink (en A Terpstra), Akkrum
 F Kortenhorst, Eindhoven
 A Kreps, Nijmegen
 J Kruuthof, Zwijndrecht
 J Kuypers, Geulle (L)
 J H J v Laarhoven, Veldhoven
 J H F Lahr, Leiden
 A J J v d Langerijt, Millingen aan de Rijn
 A Leenders, Meerssen
 W H Leers, Breda
 R J F M Leijgraaf, Etten
 A Leijte, Gemert
 K S Liem, Helmond
 C Loncq de Jong, Helmond
 W J Louwerse, Katwijk
 U J Mansholt, Winsum (Gr)
 J R Mellema, Diemen
 L E Meijer, Koudum
 J Meijers, Maastricht
 H I Molenaar, Scheveningen
 P v Mook, Asten
 J Moors, Rosmalen
 E Mulder, Bakel
 J H C Muller, Haarlem
 J P Munting, Rijswijk (Z-H)
 L Neeleman, Rotterdam
 G Nugteren, Nw Vennepe
 P F J v d Oever, Ittervoort (L)
 W Oolders, Vleuten
 A Oomen, Liessel-Deurne
 J Ooms, Stiphout
 Th v Oss, Beek en Donk
 A Overtoom, Herpen
 J M Paauw, Wormerveer
 F Palmen, Helmond
 H F Pasma, Doetinchem
 J A Plas, Ammerzoden
 Th v d Ploeg, Valkenburg
 B S Polak, Amsterdam
 J P Poot, Eindhoven
 L E M Pijnenburg, Son
 P G A Rammeloo, Best
 L F M J C Raymakers, Helmond
 W Reisma, Eindhoven
 H G Remmelts, Dalen
 Meij C B M Romer, 's-Hertogenbosch
 J A Romer, Wassenaar
 P Rood, Helmond
 S Rood, Helmond
 J A Roorde, Groningen
 J Rijken, Helmond
 L G v Rijn, 's-Gravanzande
 J J Rijnders, 's-Hertogenbosch
 W v d Sande, Baarle Nassau
 H W A Sanders Helmond
 J W Schaper, Honselerdijk

C H M Scheffers, Millingen aan de Rijn
 E Schermer, Helmond
 E Schummel, 's-Hertogenbosch
 J Schueler, Rucphen
 Mevr E Schuytemaker-Stapel, 's-Gravenhage
 B C Schulte, Roosendaal
 A Schuur, Koog aan de Zaan
 H Seelen, Maastricht
 J J Segaar, Amersfoort
 G A Sekhuis, 's-Hertogenbosch
 R R Siebinga, De Cocksdorp (Texel)
 H Sleijffers, Helmond
 A Sluijters, Ravenstein
 J Smeele, Oudenbosch
 G H M Smeets, Uitgeest
 S Smit, Almelo
 P J W Smuts, 's-Hertogenbosch
 G Somford, Herveld (Betuwe)
 M C M v Son, Oudenbosch
 L M de Sonnevillie, Beuningen
 (en J Th N M Weijtsens, Weurt)
 F v Spaandonk, Vught
 F Spieker, Rotterdam
 Ch Starrenburg, Someren
 S v Steenwijk, Eindhoven
 Th J v Stockum, Jr, 's Gravenhage
 J A Stoop, Utrecht
 O Straatsma, Ballum (Ameland)
 A Taminau, Tilburg
 F Tempelman, Vught
 W Tersmette, Aarle-Rixtel
 E Thole, Bovenkarspel

J F Thomson, Den Haag
 J V Trotsenburg, Gameren
 B Tunier, Slikkerveer
 L Ubachs, Zeddam
 H Veeger, Bakel
 W Vegelin, Tzummarum
 B v d Velde, Emmen
 H J H J Verstraaten, Schijndel
 H Vis, Deventer
 A B M Visschedijk, Heel
 C J v Voorthuizen, Arnhem
 A de Vries, Loon op Zand
 O H de Vries, Wierden
 H G Waisfisz, Ridderkerk
 S Wartena, Vlissingen
 A Weijel, Amsterdam
 A Weijenborg (en W Gerrits), Deurne
 J Wiegersma, Deurne
 A Wilde, Lobith
 J J Willemse, Zaltbommel
 W Wintzen, 's Gravenhage
 P J Woortman, Bathmen (O)
 P v d Wouw, Mierlo-Hout
 J H C Wuisman, Stramproy
 A v Wijk, Valkenburg
 D v Wijk, Zaandijk
 P J M Wijtenburg, Kaatsheuvel
 B E v Zanten, Haarlem
 J Zeevenhooven, Tjalleberd
 F L M Zwankken, Heerlen
 P J C de Zwart, Amsterdam

H W A SANDERS
huisarts

Helmond, 31 maart 1965
Uiverlaan 111, tel 2802

Geachte Collega,

Het aantal huisartsen dat zich bereid heeft verklaard gedurende 1965 (1966) aan het herpes zoster onderzoek deel te nemen, is verrassend groot ruim 200. Daar diverse collegae zich in de maanden januari en februari hebben opgegeven, lijkt het gewenst het onderzoek tot 1st 3 1966 voort te zetten, hopelijk kunt U hiermee akkoord gaan.

Het aantal terugontvangen formulieren blijft tot heden beneden de verwachting, mogelijk worden ingevulde formulieren opgespaard om ze met enkele tegelijk te verzenden. Als ik ze echter niet binnen zekere tijd onder ogen krijg kan ik niet beoordelen of U nog voldoende formulieren in voorraad hebt en is bij patienten met na 3 à 4 weken nog bestaande pijn of afwijkingen, geen schriftelijke follow up mogelijk 3 maanden na het eruptiebegin.

Nog enige toelichting bij enkele vragen

- Vraag 8 is bedoeld om de gevallen waarbij pijn of andere verschijnselen aan de eruptie vooraf gingen, te signaleren. Wilt U bij deze patienten de 'initiele klacht' vermelden en aangeven of de patient U voor deze preeruptieve symptomen heeft geconsulteerd?
- Daar lichte paresthesen in het segment van de eruptie nogal eens voorkomen, maar vaak niet worden herkend omdat de patient hierover niet klaagt, is het van belang aan iedere patient te vragen of er plaatselijk een machteloos slap zwaar gevoel bestaat en na te gaan of er (bij extremiteit lokalisatie) krachtsvermindering aanwezig is, respectievelijk of (bij romplokalisatie) de buikwand bij persen eenzijdig uitpuilt (vraag 14)
- Gevoelstoornissen (hyper, hypo of anaesthesie) zijn vrijwel altijd objectief aantoonbaar (vraag 14) en de regionale lymfklieren zijn in de beginfase duidelijk opgezet (vraag 9)
- Lichte tractusstoornissen worden dikwijls alleen bij gericht vragen door de patient vermeld (vraag 16)
- Het doel van de laatste controle, 3 a 4 weken na het eruptiebegin, is
 - a Een scheiding te maken tussen de in de gebruikelijke tijd volledig genezen patienten en hen bij wie nog pijn of andere complicaties aanwezig zijn (vraag 19), over de patienten uit deze laatste groep zal ik de huisarts 3 maanden na de eerste eruptiedag een snel in te vullen follow up briefje sturen
 - b Ziekten die in de eruptie maand worden gediagnostiseerd en die mogelijk een meer dan coincidenteel verband met de HZ infectie hebben, op te sporen (vraag 19)
 - c De mate van besmettelijkheid van de zosterpatient voor huisgenoten van diverse leeftijden vast te stellen (vraag 20). Vandaar graag opgave van de leeftijden van alle huisgenoten bij vraag 2

Ik weet dat het in de praktijk niet altijd mogelijk zal blijken alle vragen bij alle zich presenterende patienten optimaal te beantwoorden, voor de moeite die het waarnemen registreren en vervolgen der patienten met zich brengt, nogmaals dank

Met collegiale groet,

H W A Sanders

4b HERINNERINGSBRIEF JULI 1965

H. W. A. SANDERS
huisarts

Helmond, juli 1965
Uiverlaan 111, tel. 2802

Geachte Collega,

betreffende het herpes zoster morbiditeitsonderzoek 1965/1966:

— *aantal medewerkers: 308*

214 huisartsen gaven zich op in december-februari en registreren al hun hz-patiënten tot 1.3.66; 94 gaven zich op in april-mei en registreren tot 1.5.66.

— *aantal geregistreerde gevallen voor zover tot 9 juli terugontvangen: 279*

ontstaan voor jan.: 21, in jan: 56, febr: 49, mrt: 49, apr: 45, mei: 50, jun: 9.

— *aantal geregistreerde gevallen per huisarts voor zover tot 9 juli ontvangen:*

1 ha zag 8 hz, 4 ha: 6, 9 ha: 5, 17 ha: 4, 17 ha: 3, 17 ha: 2, 49 ha: 1, 185 huisartsen zonden nog geen enkele formulier terug.

Daar volgens de literatuur iedere huisarts per jaar gemiddeld 6-10 hz-patiënten ziet (in Rotterdam zagen 52 ha in de eerste 4 maanden van 1965: 87 hz, dus waarschijnlijk 10 hz per ha per jaar) zal, naar ik hoop, een groot aantal formulieren over hz-patiënten van de afgelopen maanden nog niet naar mij zijn verzonden; graag ontvang ik deze zo spoedig mogelijk om verwerking en eventueel noodzakelijke follow-up nog mogelijk te maken.

Ik wil U nogmaals vragen uw hz-patiënten bij het eerste consult te registreren om geen gevallen verloren te doen gaan.

Wilt U bij vraag 2 de leeftijden van alle huisgenoten en bij vraag 19 de datum van de laatste controle vermelden en uw aandacht richten op (lichte) viscerale en neurologische klachten en verschijnselen?

Nogmaals dank voor uw toegezegde medewerking.

Met collegiale groet,

H. W. A. Sanders

H. W. A. SANDERS
huisarts

Helmond, december 1965
Uiverlaan 111, tel. 2802

Geachte Collega,

betreffende het herpes zoster morbiditeitsonderzoek 1965/1966

Bij het voorlopig doornemen van de ruim 700 formulieren die tot heden zijn terugontvangen, blijkt (*vraag 4*) dat bij hz-patiënten boven de 50 jaar diverse *chronische ziekten vaker* voorkomen dan in de populatie, zodat hz dus optreedt als specifiek symptoom bij diabetes, maligne tumoren, hartziekten e.d.

Er zijn in de literatuur bijna geen gegevens te vinden over het optreden van hz als eerste symptoom (signaalverschijnsel) van deze ziekten. De subvraag 'andere ziekten in deze maand gediagnostiseerd' bij *vraag 19* heeft tot doel (chronische) ziekten die snel na het ontstaan van hz manifest worden te signaleren; graag hiervoor uw aandacht.

Na afsluiting van het onderzoek (1.5.66) zal ik via een schriftelijke *follow-up* aan U vragen of er bij uw patiënten in de periode die na de zostereruptie is verlopen, bepaalde tevoren niet bekende ziekten werden gediagnostiseerd.

Ik zal het op prijs stellen als U *tot 1 mei 1966* al uw patiënten (ook degenen die naar een specialist werden verwezen) wilt blijven registreren en vervolgen.

Wilt U bij *vraag 2* de leeftijden van alle huisgenoten vermelden, bij *vraag 8* aangeven of de patiënt U voor *præruptieve symptomen* heeft geconsulteerd en bij *vraag 19* de datum van de laatste controle (lieft 3 à 4 weken na het eruptiebegin) noteren?

Graag een berichtje als de registratieformulieren van uw bureau zijn verdwenen.

Met collegiale groet,

H. W. A. Sanders

5 FOLLOW UP FORMULIER · TOESTAND 3/6 MAANDEN NA ERUPTIEBEGIN

H. W. A. SANDERS
huisarts

Helmond.
Uiverlaan 111, tel. 2802

Geachte Collega,

Uw nz patient:
eerste eruptiedag:
had na 3 à 4 weken/3 maanden nog klachten/afwijkingen.

Wilt U hieronder de huidige toestand, 3 maanden/6 maanden na het eruptiebegin aangeven en daarna dit briefje retourneren?

Met collegale groet,

H. W. A. Sanders

Toestand op:

Genezen? volledig/met restafwijking (welke?)

Nog onder behandeling? ja/nee

wegens: pijn geen/matig/heftig

gevoelsstoornis

bewegingsstoornis

zintuigstoornis

andere klachten of afwijkingen?

Bijzonderheden beloop tot heden, therapie:

Andere ziekten in deze maanden gediagnostiseerd?

(Hebt U nog voldoende formulieren?)

6a FOLLOW-UP-ENQUÊTE VAN 1 5 66, BRIEF

H. W. A SANDERS
huisarts

Helmond, 30 april 1966
Uiverlaan 111, tel 2802

Geachte Collega,

betreffende het herpes zoster morbiditeitsonderzoek 1965/1966

1 5 66 eindigt de registratie van nieuwe hz-gevallen; in totaal werden ruim 1000 patienten beschreven.

Als U nog ingevulde formulieren hebt, wilt U deze dan - als 4 weken na het eruptiebegin zijn verstreken - een dezer dagen naar mij verzenden?

Op bijgaand *follow-up-formulier* staan de patienten vermeld die door U werden beschreven tot 31.12.65; mocht U nog formulieren hebben over patienten met *eruptiebegin in 1965*, wilt U dit lijstje dan aanvullen?

Ter afsluiting van het onderzoek zou ik graag van U vernemen:

- a. Of deze hz-patienten-1965 thans nog onder behandeling zijn in verband met hz gevolgen, zo ja, wegens welke klacht/afwijking (pijn: geen/matig/heftig?).
- b. Of in de periode die na de hz-infectie is verlopen, bepaalde tevoren niet bekende ziekten werden gediagnostiseerd, zo ja, diagnose en diagnosedatum: diabetes, maligne ziekte, leukemie, Hodgkin, hartziekte, reumatoïde arthritis, e.a.
- c. Eventuele bijzonderheden over het beloop van een tijdens het ontstaan van hz reeds bekende ziekte, zo mogelijk met data en objectieve gegevens (Ro/PA), complicatie, metastasen (waar?), overleden (datum, PA), e.d.

Mijn dank voor snel retourneren, zo mogelijk vóór 15 mei.

Vanzelfsprekend zal ik U, na bewerking, op de hoogte brengen van de resultaten van dit onderzoek, dat zonder uw hulp niet mogelijk was geweest.

Met collegiale groet,

H. W. A. Sanders

6b FOLLOW-UP-ENQUÊTE VAN 1.5.66, FORMULIER

Follow-up herpes zoster patiënten 1965
toestand op 1 mei 1966

naam/nr. ha
woonplaats

patiënt: nr / geslacht / leeftijd / naam / woonplaats / 1e eruptiedag / lokalisatie

vraag a: *op 1.5.66 nog onder behandeling wegens herpes zoster gevolgen?*

vraag b: *sinds de hz een tevoren niet bekende (chronische) ziekte vastgesteld?*
diabetes / maligne ziekte / leukemie / Hodgkin / hartziekte / reum. arthrititis.

vraag c: *bijzonderheden verdere beloop van een tijdens hz reeds bekende ziekte?*

patiënt:
a: nee/ja, wegens: pijn: geen / matig / heftig
b: geen/diagnose: diagnosedatum:
c:

patiënt:
a: nee/ja, wegens: pijn: geen / matig / heftig
b: geen/diagnose: diagnosedatum:
c:

patiënt:
a: nee/ja, wegens: pijn: geen / matig / heftig
b: geen/diagnose: diagnosedatum:
c:

patiënt:
a: nee/ja, wegens: pijn: geen / matig / heftig
b: geen/diagnose: diagnosedatum:
c:

patiënt:
a: nee/ja, wegens: pijn: geen / matig / heftig
b: geen/diagnose: diagnosedatum:
c:

Zo mogelijk voor 15 mei retourneren aan: H. W. A. Sanders,
Uiverlaan 111,
Helmond

Stellingen

I

Het is waarschijnlijk dat er twee typen van hepatitis infectiosa bestaan, een zeer besmettelijke vorm met een korte incubatietijd en een weinig besmettelijke vorm met een lange incubatietijd, die worden veroorzaakt door virussen die in immunologisch opzicht van elkaar verschillen; het is mogelijk dat serumhepatitis de weinig besmettelijke vorm van hepatitis infectiosa is.

KRUGMAN S., GILES J. P., HAMMOND J. (1967) *J. Am. Med. Ass.* 200 365

II

De therapeutische waarde van diverse dieetvoorschriften bij ziekten van het maag-darmstelsel is twijfelachtig.

BIRCHER J., HAEMMERLI U. P. (1967) *Schweiz. Med. Wchnschr.* 97 1687

III

Als een eenvoudige methode voor kwantitatief bacteriologisch onderzoek van de urine beschikbaar is, behoort het screenen op de aanwezigheid van bacteriurie van alle zwangeren bij de eerste controle en daarna op indicatie, een onderdeel te worden van de prenatale zorg.

BEARD R. W., ROBERTS A. P. (1968) *Brit. Med. Bull.* 24 44

IV

Om te bepalen of bij een Rhesusnegatieve gravida amniocentese geïndiceerd is, behoort haar bloed op een vroeger tijdstip dan de 32e zwangerschapsweek, bijv. in de 28e week, op de aanwezigheid van Rhesusantistoffen te worden onderzocht.

V

De meeste gevallen van phimosis ('non-retractability') en preputiumadhesies ('incomplete separation') op de kinderleeftijd moeten als fysiologisch worden beschouwd en behoeven geen behandeling.

ØSTER J. (1968) *Arch. Dis. Childh.* 43 200

VI

'The amount of disability from cardiac nondisease in children is estimated to be greater than that due to actual heart disease.'

BFRGMAN A. B., STAMM S. J. (1967) *Nw Engl. J. Med.* 276 1008

VII

Het verdient aanbeveling bij een (bevolkings)onderzoek ter opsporing van gevallen van borstkanker in een vroeg stadium, de mammae zowel klinisch als röntgenologisch te onderzoeken.

SCHWARTZ A. M., SIEGFLMAN S. S. (1968) *Surg Gynec. Obstet.* 126 94

STRAX P., VENET L., SHAPIRO S., GROSS S. (1967) *Cancer* 20 2184

VIII

Immuniteit tegen rode hond dient te worden vastgesteld door onderzoek van serum op de aanwezigheid van neutraliserende of hemagglutinatieremmende antistoffen tegen de verwekker van deze ziekte; klinische en anamnestiche gegevens zijn voor dit doel onvoldoende betrouwbaar.

IX

Het merendeel van de patiënten met mononucleosis infectiosa is waarschijnlijk overgevoelig voor ampicilline.

PATEL B. M. (1967) *Pediatrics* 40 910

PULLEN H., WRIGHT N., MURDOCH J. (1967) *Lancet* ii 1176

X

Afwezigheid van pulsaties in de arteria tibialis posterior is voor de diagnostiek van perifere arteriosclerose van meer betekenis dan een niet voelbare pols in de arteria dorsalis pedis.

BARNHORST D. A., BARNER H. B. (1968) *Nw Engl. J. Med.* 278 264

XI

Het is onjuist indien het voorschrijven van orale contraceptiva vrijwel uitsluitend wordt bepaald door de wens van de patiënt/cliënt.

XII

Bij proeven op mensen blijft de arts-onderzoeker - ook na verkregen toestemming van de proefpersoon - verantwoordelijk voor het in medisch-ethisch opzicht toelaatbaar zijn van zijn experiment.

XIII

Het is gewenst bij de opleiding van verplegenden meer aandacht te schenken aan de mogelijkheden en de betekenis van de extra-murale gezondheidszorg.

XIV

Bij de discussie over de voor- en nadelen van een 'eigen risico' worden de financieringsaspecten, de honoreringsaspecten en de gezondheidszorgaspecten onvoldoende van elkaar onderscheiden.

XV

Het is van positieve betekenis voor de patiënt dat de huisarts een beoefenaar van een vrij beroep is, die zelf de volledige verantwoordelijkheid draagt voor zijn handelen.

Stellingen bij

H. W. A. SANDERS, *Herpes zoster in de huisartspraktijk*

25 juni 1968

