

CONGENITALE HYPODONTIE IN COMBINATIE MET HET SYNDROOM VAN RIEGER

J. B. M. HONÉE-BLOEM

*Uit de afdeling
Conserverende tandheelkunde
van de Universiteit van
Amsterdam.
Hoofd: Prof. Dr. J. B. Visser.*

Inleiding

Op de afdeling Pedodontie werd enige tijd geleden een 6-jarige jongen in behandeling genomen, die de verschijnselen toonde, behorend tot het syndroom van Rieger. Dit is gekenmerkt door een combinatie van afwijkingen aan de cornea, het voorste deel van de iris en de oogkamerhoek. De cornea toont in deze gevallen een troebeling (embryotoxon). Door tractie op de pupil wordt deze verplaatst (ectopie) of er ontstaat een spleetvormige pupil (dyscorie). Er kan secundair glaucoom optreden (Waardenburg, 1961).

Soms gaan de genoemde verschijnselen samen met agenesie van gebitselementen. Deze combinatie van het Rieger-syndroom met hypodontie is – voor zover wij hebben kunnen nagaan – tot dusver bij 32 patiënten beschreven.

Hypodontie

Ondertal in het gebit kan als een op zichzelf staande entiteit optreden, maar ook in samenhang met andere lichamelijke afwijkingen. De ectodermale dysplasie is van deze het veelvuldigst voorkomende voorbeeld. Deze ziekte, die verschillende erfelijke vormen kent, wordt gekenmerkt door dysplastische veranderingen aan de van het ectoderm afkomstige weefsels. De afwijkingen aan tanden, haren, huid, talg- en zweetklieren en in de pigmentvorming worden naar de verschillende combinaties en gradaties onderscheiden in bepaalde syndromen (Weech, 1929; Harndt en Weyers, 1969; Redpath en Winter, 1969; Lentrod e.a., 1970). Buiten de bekende „instabiele” gebitselementen: M₃, P₂, I₂ superior en I₁ inferior, zijn de ontbrekende elementen meestal I₁ superior, M₁ inferior en C inferior (Thoma, 1970).

Er bestaan ook vele met hypodontie gepaard gaande syndromen, die niet uitsluitend van ectodermale oorsprong zijn. Een belangrijke groep hierin vormen de dysgnatho-dysfalangieën (Weyers, 1967) met onder meer mesodermale afwijkingen aan de kaken en de extremiteiten. Opvallend hierbij is, dat het ondertal in

het gebit zich meestal beperkt tot het boven- en onderfront.

Ook kan in combinatie met hypodontie een aantal oogafwijkingen ontstaan. Afgezien van de reeds genoemde verschijnselen van het Rieger-syndroom, worden nog vermeld: aniridia (Brailey, 1890; Pindborg, 1970), microphthalmus (Wolff, 1930), hydrophthalmus met mesodermale cornea-afwijkingen (Chosack en Rosenzweig, 1966) en het syndroom van Bloch-Sulzberger (Harndt en Weyers, 1967; Pindborg, 1970).

Er valt een samenhang te constateren – die overigens niet van causale aard behoeft te zijn – tussen de afwijkingen aan extremiteiten, aan het oog, aan de van het ectoderm afkomstige weefsels en hypodontie. In nevenstaand schema wordt als vertegenwoordiger van de zuiver ectodermale afwijkingen de incontinentia pigmenti genoemd, van de gecombineerde ecto- en mesodermale anomalieën met en zonder oogafwijkingen respectievelijk de oculo-dento-digitale dysplasie en het syndroom van Ellis-Van Creveld. Deze syndromen zijn tevens gekozen, omdat ze in de literatuur aanleiding geven tot bespiegelingen over relatie met het syndroom van Rieger (Frandsen, 1963; Henkes, 1965; Langdon, 1970).

Het syndroom van Rieger

Primaire dysgenese mesodermalis iridis werd in 1935 door Rieger beschreven. Samen met Mathis (1936) vestigde hij er de aandacht op, dat dit syndroom in een aantal gevallen samengaat met hypodontie. Het eigenlijke syndroom omvat de genoemde specifieke congenitale afwijkingen van de voorste oogkamer, de iris en de cornea. In de – overwegend oogheelkundige – literatuur zijn tot nu toe 164 patiënten beschreven, waarvan 25 expliciet geen en 32 wél afwijkingen in het gebit toonden. De dissertatie van Alkemade (1969) fungeerde bij het literatuuronderzoek als de belangrij-

ste bron. Hoewel het syndroom van Rieger soms ook samengaat met afwijkingen van het skelet en van inwendige organen, concludeert Alkemade, dat waarschijnlijk alleen de combinatie met hypodontie niet als een coïncidentie moet worden gezien.

Welke elementen door agenesie afwezig zijn, wordt in de literatuur niet altijd omschreven. Ook is niet steeds duidelijk of er werkelijk sprake is van agenesie, of dat slechts de betrokken elementen (nog) niet zijn doorgebroken. Niettemin kan worden geconcludeerd dat de hypodontie vooral de incisieven van het temporaire en het blijvende gebit in de bovenkaak betreft. Ook P₂ en M₃ zijn dikwijls niet aangelegd, evenals – in mindere mate – de onderincisieven en de bovencuspiden. Nog minder frequent ontbreken andere elementen dan de reeds genoemde (Vossius, 1883; Mathis, 1936; Kittel, 1956; Unger, 1956; Berthold en Gassler, 1960; Riethe en Lemsingson, 1962; Zygulska-Machowa, 1964; Henkes, 1965; Alkemade, 1969; Langdon, 1970). De wel in de mond aanwezige elementen tonen in deze gevallen dikwijls afwijkingen in stand, terwijl bovendien niet zelden microdontie en kegeltanden worden aangetroffen. Ook glazuurhypoplasie zou volgens sommigen een symptoom van het syndroom van Rieger zijn.

Bij personen, die de verschijnselen van dit syndroom tonen, treft men soms een onderontwikkelde mandibula en dikwijls een onderontwikkelde bovenkaak aan. Deze hypoplasieën (in de ware zin) zijn volgens Alkemade primair, doch zij zouden volgens hem ook secundair kunnen zijn, als gevolg van het ontbreken der

incisieven. Veel patiënten hebben bovendien een onderontwikkelde bovenlip, waardoor de onderlip geprononceerd lijkt. De neus is normaal tot breed. De verhouding in afstand tussen beide nasale ooghoeken en tussen beide pupillen kan vergroot zijn (telecanthus), waarbij soms nog komt, dat ook de verhouding in afstand tussen beide binnenste resp. buitenste ooghoeken abnormaal groot is (oculair hypertelorisme).

Afwijkingen aan de extremiteiten komen bij het Rieger-syndroom zelden voor (Lemsingson, 1961; Frandsen, 1963; Henkes, 1965) en gaan dan steeds gepaard met nog andere ontwikkelingsstoornissen.

In sommige gevallen worden behalve de hypodontie ook andere afwijkingen van ectodermale aard vermeld in verband met het syndroom van Rieger en wel in het bijzonder met betrekking tot de haargroei en de zweetproductie. Zo noemen Berthold en Gassler (1960) hypotrichose en hypohidrose; Kittel (1956) maakt melding van haaruitval en hyperhidrose, terwijl Sivasubranian en Hoole (1955) vroegtijdige kaalheid beschrijven. Alkemade (1969) ten slotte vond bij één van zijn patiënten brokkelige nagels.

Enkele schrijvers maken uit de literatuur de gevolgtrekking dat amelogenesis imperfecta een eveneens bij het Rieger-syndroom optredend symptoom zou kunnen zijn. Het is echter alleen Henkes (1965), die dit daadwerkelijk bij een patiënt beschrijft. Het lijkt ons niet juist om op grond van deze ene vermelding bij één patiënt – die bovendien, buiten de verschijnselen van het Rieger-syndroom, nog enkele andere afwijkingen toonde – amelogenesis imperfecta te beschouwen als

Syndroom	hypodontie	afwijkingen aan extremiteiten	afwijkingen aan de ogen	ectodermale afwijkingen
Incontinentia pigmenti	+	–	+	+
Oculo-dento-digitale dysplasie	+	+	+	(+)
Syndroom van Ellis-Van Creveld	+	+	–	+
Syndroom van Rieger	+	–	+	(+)

behorend tot het complex van aan dit syndroom verbonden verschijnselen.

Het syndroom van Rieger komt zowel solitair als familiair voor. De wijze van overerving is autosomaal en dominant (Mathis, 1936; Waardenburg, 1961; Riethe en Lemsingson, 1962; Duke-Elder, 1964; Henkind, 1965; Alkemade, 1969).

De wijze van ontstaan

In het algemeen wordt aangenomen, dat de ontwikkelingsstoornis in de tweede maand in utero ontstaat. Maar de opvattingen over de etiologie zijn niet eensluidend. De auteurs verwerken hun theorieën in de benaming van de afwijking.

Zo was Rieger de mening toegedaan, dat de aandoening, hoewel soms gepaard gaand met een ectodermale stoornis in de tandaanleg, zuiver mesodermmaal van oorsprong is. Vandaar de door hem voorgestelde benaming „dysgenesis mesodermalis corneae et iridis”.

Hagedoorn (1937) was daarentegen van oordeel, dat de oogafwijking niet uitsluitend mesodermmaal van aard kan zijn. Hij hield rekening met de pas verworven inzichten van Spemann over de embryonale inductie. De ectodermale oogbeker en oogblaas zouden een organiserende invloed hebben op het mesostroma rond de oogbeker. De werking van de „organizer” op de beïnvloede cellen wordt bepaald door nog niet bekende chemische stoffen (Duke-Elder, 1964). In het mesostroma vindt de ontwikkeling van de voorste oogkamer plaats. Hagedoorn introduceerde daarom de term „dysgenesis mesostromalis anterior” (1937).

Anderen (Batke, 1965; Riethe en Lemsingson, 1962) hebben er de aandacht op gevestigd, dat de oog-aandoening wellicht tevens een primair ectodermale oorzaak heeft. Deze mening vindt steun bij Unger (1956), die afwijkingen waarnam aan het ectodermale pigmentblad van de iris.

Falls (1949) opperde de mogelijkheid, dat de primaire stoornis zou zijn gelegen in de ontwikkeling van de neurale lijst. Het lijst-ectoderm zou in een verder differentiatie-stadium een inductiefactor zijn voor zowel het mesenchym rond het oogblaasje als voor het mondepitheel, waaruit de tandlijst ontstaat. Zijn theorie wordt gesteund door Langdon (1970) en wel op grond van het feit dat bij melanoameloblastomen in de bovenkaak van zuigelingen eveneens agenesie van de frontelementen zou optre-

den, op dezelfde wijze als bij het syndroom van Rieger. De gepigmenteerde tumorcellen zouden afkomstig zijn van het ectoderm van de neurale lijst.

Uit de literatuur blijkt echter niet of agenesie van de frontelementen bij het genoemde ameloblastoom ooit met zekerheid is geconstateerd. Twijfel hieromtrent is gerechtvaardigd door het feit dat in aanleg zijnde elementen in het tumorweefsel kunnen worden opgenomen of door de tumor kunnen worden verplaatst. Zij blijven daardoor dikwijls geretineerd en worden niet zelden bij de excisie van de tumor mede verwijderd (Tiecke en Bernier, 1956; Dahlbäck en Thilander, 1964; Bhaskar, 1965; Seifert, 1966; Allen e.a., 1968). Het komt ons voor dat dit argument van Langdon voor de theorie van Falls niet steekhoudend is.

Alkemade (1969) is van mening, dat de oorzaak van de afwijking in eerste aanleg moet worden gezocht bij een genetisch bepaalde fout in het primordium van het iridogene mesoderm. De oorzaak van het samengaan van de oog-aandoening met hypodontie zou volgens hem gelegen kunnen zijn in het somtijds vóórkomen van gen-koppeling, alhoewel hij niet uitsluit, dat de samenhang zou kunnen berusten op polyfene expressie van een gen-defect.

Uit deze opsomming moge blijken dat er op het gebied van de etiologie van deze en dergelijke afwijkingen nog veel valt op te helderen.

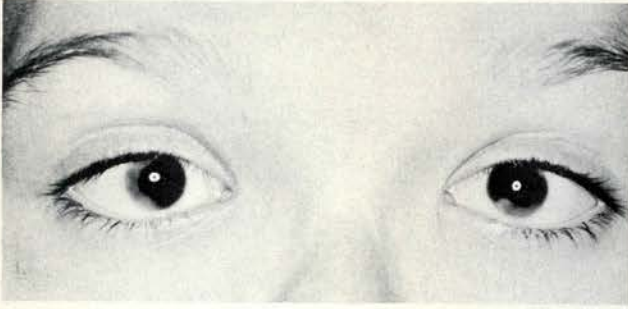
De patiënt

Anamnese

Van de voorgeschiedenis kan slechts vermeld worden dat de zwangerschap en de geboorte normaal waren verlopen. Kort daarna werd het patiëntje echter onder behandeling gesteld wegens een amino-acidurie en een oogafwijking.

Het α -aminozuurgehalte van de urine bedroeg 7% en nam tijdens de observatietijd af. Thans blijkt bij controle de aminozuurconcentratie normaal.

Voor de afwijking aan de ogen is de nu 7-jarige patiënt nog steeds onder controle. De kenmerken van het syndroom van Rieger zijn duidelijk. Beide ogen tonen embryotoxon, met vergroeiingen tussen de iris en het achtervlak van de cornea. Rechts is de pupil sterk naar temporaal verplaatst (corectopie) en links heeft de minder ver naar temporaal vertrokken pupil een



Afb. 1. De afwijking aan iris en pupil.

hartvormig defect (dyscorie). Beide lenzen tonen een pigmentvlek op het voorvlak. De pupilreactie, de tensie en de fundus zijn normaal. De visus is rechts 3/6 en links 4/10. Er is een lichte strabismus convergens.

Op 4-jarige leeftijd werd de jongen aan een navelbreuk geopereerd. In dezelfde periode verloor hij door een val zijn enige rechter bovensnijtand. Uit de destijds vervaardigde röntgenfoto's zou zijn gebleken dat de blijvende bovenfronttanden niet waren aangelegd.

De ouders en een 5-jarig broertje zijn gezond. Een 11-jarige broer is in lichte mate astmatisch. In de familie-anamnese zijn geen aanknopingspunten te vinden op grond waarvan men een erfelijk bepaald zijn van de oog- en gebitsafwijkingen zou mogen veronderstellen.

Uitwendig onderzoek

De patiënt draagt een bril. De afwijking aan iris en pupil is duidelijk zichtbaar (afb. 1).

De neuswortel is breed en bij meting blijkt de telecanthus niet gepaard te gaan met hypertelorisme van de ogen. De bovenlip is duidelijk onderontwikkeld, de onderlip lijkt normaal (afb. 2 en 3). Met uitzondering wellicht van de huid, die een wat droge en gevoelige indruk maakt, zijn er geen ectodermale afwijkingen te bespeuren.

Intra-oraal onderzoek

Bij het indertijd verrichte onderzoek (afdeling Mondheelkunde, resp. Pathologisch-Anatomisch Laboratorium, Wilhelmina Gasthuis, Universiteit van Amsterdam), waarvan ons de gegevens ter beschikking zijn gesteld, bleek dat het element, dat tijdens de eerder genoemde val werd uitgestoten, een normale kroon bezat, maar dat de wortel klein, kegelvormig en



Afb. 2. De brede neuswortel en de onderontwikkelde bovenlip.



Afb. 3. Idem als afb. 2.

gedeeltelijk geresorbeerd was. Het histologisch onderzoek leverde geen bijzonderheden op. Uit de röntgenfoto bleek dat enige elementen niet waren aangelegd.

Uit deze gegevens en uit ons eigen klinisch en röntgenologisch onderzoek (afb. 4 en 5) kan worden geconcludeerd dat de hypodontie de navolgende elementen betreft:

(1)	5	3	2	1		1	2	3	5	(2)
(5)			2					2	3	(6)
(8)										(7)
(4)	5							5		(3)

Ten aanzien van het al dan niet agenetisch zijn van de M_3 's is het nog niet mogelijk, een oordeel te geven, omdat op deze leeftijd de kiemen van de derde molaren zich nog niet op de röntgenfoto manifesteren. De nog aanwezige linker melkincisief heeft een kegelvormige kroon en een bijna geheel geresorbeerde wortel (afb. 6), dit ondanks het feit dat er geen blijvende opvolger is. De ondercuspidaten hebben een zeer spitse kroonvorm.

De occlusie en articulatie in de melkmolaarstreek tonen geen afwijkingen. De cariësfrequentie is relatief laag: er zijn slechts twee zeer kleine occlusale caviteiten. Noch pre- noch postnataal werd fluoride toegediend.

Klinisch wordt geen glazuurhypoplasie aangetroffen.

Histologisch onderzoek

Het beeld van een slijpcoupe van de bij de behandeling geëxtraheerde linker melkincisief toont geen bijzonderheden (afb. 7).

Modelonderzoek

Modelonderzoek met gebruikmaking van de door Van Hilleghonsberg (1959) beschreven gingivale meetpunten leert, dat de tandboogbreedte in boven- en onderkaak niet buiten de normale waarden valt. Doch zowel de voorste als de achterste tandbooglengthe (v.t.l. resp. a.t.l.) liggen aanzienlijk beneden het gemiddelde (afb. 8). In het nevenstaande schema worden de verschillende waarden van de tandbooglengthen in millimeters weergegeven.

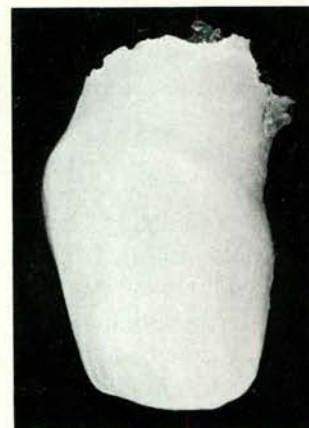
In de eerste kolom staan de bij onze patiënt gemeten waarden (P); in de tweede en derde kolom de gemiddelde waarden bij duimzuigende kinderen (D) –



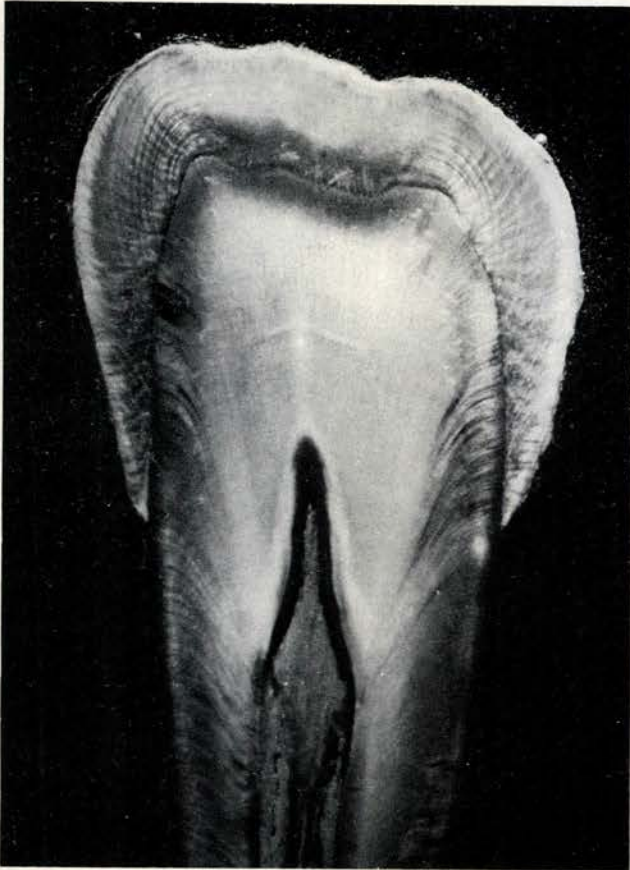
Afb. 4. Klinisch beeld van de hypodontie.



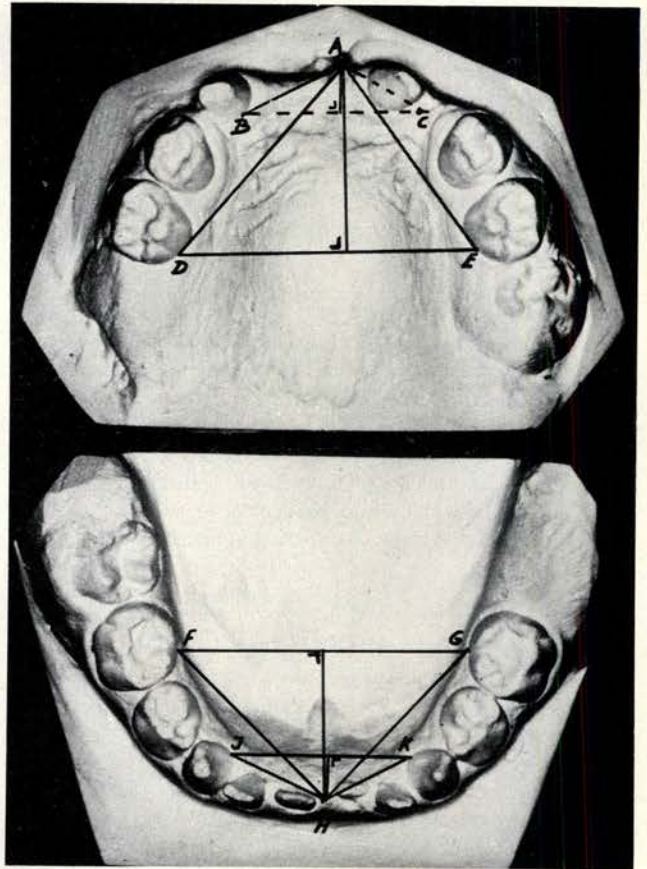
Afb. 5. Röntgenbeeld van de hypodontie.



Afb. 6.
De kegelvormige kroon van 61.



Afb. 7. Een slijpcoupe van 61.



Afb. 8. Gingivale meetpunten en voorste resp. achterste tandbooglengte.

waartoe onze patiënt moet worden gerekend – en bij niet-duimzuigers (N).

		P	D	N
bovenkaak	v.t.l.	4,9	9,5	8,9
	a.t.l.	20,0	24,8	23,9
onderkaak	v.t.l.	4,0	6,0	6,3
	a.t.l.	15,7	19,8	20,2

Analyse van de schedelprofielfoto's

Uit een vergelijkend onderzoek van de twee door ons gemaakte schedelprofielfoto's (juni 1971 en maart 1972) blijken voornamelijk geen afwijkingen van het

skelet te bestaan. De hiervoor genoemde tandboogverkortingen zouden naar onze mening kunnen worden beschouwd als gevolg van het ontbreken in de gebitsbogen.

Behandeling

De grotendeels geresorbeerde melkincisief (61) werd verwijderd. Een partiële plaatprothese met vier frontelementen en voorzien van een orthodontische schroef om de breedtegroei van de bovenkaak te kunnen volgen, biedt een voorlopige oplossing.

Het ontbreken van de boventanden was de oorzaak van problemen met het spreken en moeilijkheden van psychische aard. Deze zijn nu bijna verdwenen. Het patiëntje is zeer gelukkig met de gevonden oplossing.

Ik stel het op prijs, Prof. Dr. A. Hagedoorn, verbonden aan de afdeling Oogziekten van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit, dank te kunnen zeggen voor zijn oogheeskundige diagnose en voor zijn adviezen bij de samenstelling van dit artikel.

Samenvatting:

Een overzicht van enkele syndromen, waarbij hypodontie optreedt, wordt gegeven. Hiertoe behoort ook het syndroom van Rieger, dat zich vooral manifesteert als een mesodermale afwijking aan de iris, de cornea en de voorste oogkamer. Tot nu toe werden 32 gevallen beschreven van dit syndroom, gepaard gaande met hypodontie. Een nieuw geval, betreffende een 6-jarige jongen, wordt aan deze rij toegevoegd. Speciale aandacht wordt besteed aan de faciale en dento-maxillaire kenmerken bij deze afwijking.

Summary:

Title: Congenital hypodontia combined with Rieger's syndrome.

Several syndromes, in which hypodontia is a feature, are reviewed. Rieger's syndrome, which is manifested as a mesodermal developmental defect of the iris, the cornea and the anterior chamber of the eye, belongs to this group. This report comprises the 33rd instance in which Rieger's syndrome is described in a patient (a 6-year old boy) with hypodontia. Special attention is given to the facial and dento-maxillary characteristics of this disorder.

Literatuur:

1. *Alkemade, P. P. H.* (1969): Dysgenesis mesodermalis of the iris and the cornea. Dissertatie. Rotterdam.
2. *Allen, M. S. et al.* (1968): „Retinal Anlage” Tumors. *Am. Clin. Path.* 51: 309-314.
3. *Batke, G.*: gecit. Unger (1956).
4. *Berthold, H., Gassler, H.* (1960): Zur Klinik und Pathogenese der Zahnunterzahl bei abortiver ectodermal Dysplasie. *Stoma* 13: 212-231.
5. *Bhaskar, S. N.* (1965): Synopsis of oral pathology. 2nd ed. St. Louis.
6. *Brailey, W. A.* (1890): Double microphthalmus with defective development of iris, teeth and anus. Glaucoma at an early age. *Trans. Ophthal. Soc. U.K.* 10: 139-140.
7. *Chosack, A., Rosenzweig, K. A.* (1966): Oligodontia associated with defects of the eyes. *Oral Surg. Med. Path.* 21: 354-357.
8. *Dahlbäck, L. O., Thilander, H.* (1964): Melanoameloblastoma. *Odont. Tidskr.* 72: 44-62.
9. *Duke-Elder, S.* (1964): System of ophthalmology. Volume III, London.
10. *Falls, H. F.*: gecit. Langdon (1970).
11. *Frandsen, E.* (1963): Rieger's syndrome combined with oligodontia and finger deformity. *Acta Ophthalm.* 41: 757-767.
12. *Hagedoorn, A.* (1937): Congenital anomalies of the anterior segment of the eye. *Arch. Ophthal.* 17: 223-227.
13. *Harndt, E., Weyers, H.* (1967): Zahn-, Mond- und Kieferheilkunde im Kindesalter. Berlin.
14. *Henkes, H. E.* (1965): Acquired corneal dystrophy. *Brit. J. Ophthal.* 49: 521-529.
15. *Henkind, P. et al.* (1965): Mesodermal dysgenesis of the anterior segment: Rieger's anomaly. *Arch. Ophthal.* (Chicago) 73: 810-917.
16. *Hillegondsberg, A. J. van* (1959): Over de betekenis van enkele postnatale factoren voor het ontstaan van dento-maxillaire afwijkingen in het temporaire gebit. Dissertatie. Utrecht.
17. *Kittel, V.* (1956): Beobachtungen bei familiär auftretender Irisatrophie mit Drucksteigerung. *Kl. Mbl. Augenheilk.* 129: 464-471.
18. *Langdon, J. D.* (1970): Rieger's syndrome. *Oral Surg. Med. Path.* 30: 788-795.
19. *Lemsingson, W.* (1961): Multiple Dysplasien in Verbindung mit der Dysgenesis mesodermalis corneae et iridis. *Mbl. Augenheilk.* 138: 96-102.
20. *Lendroth, J. et al* (1970): Therapeutische Gesichtspunkte bei der Behandlung der Hypodontie, Oligodontie und Anodontie mit und ohne ectodermal dysplastischen Syndrom. *Dtsch. Zahnärztl. Zeitschr.* 25: 1181-1188.
21. *Mathis, H.* (1936): Zahnunterzahl und Missbildungen der Iris. *Z. Stomat.* 34: 895-909.
22. *Pindborg, J. J.* (1970): Pathology of the dental hard tissues. Copenhagen.
23. *Redpath, T. H., Winter, G. B.* (1969): Autosomal dominant ectodermal dysplasia with significant dental defects. *Brit. dent. J.* 126: 123-128.
24. *Rieger, H.* (1936): gecit. Mathis
25. *Riethe, P., Lemsingson, W.* (1962): Zur Kombination von Oligodontie mit Dysgenesis mesodermalis corneae et iridis. *Stoma* 15: 11-25.
26. *Seifert, G.* in: *Doerr, W., Uehlinger, E.* (1966): Spezielle pathologische Anatomie. Berlin.
27. *Sivasubramarian, P., Hoole, T.* (1955): Bilateral essential atrophy of the iris. *Brit. J. Ophthal.* 77: 223-227.
28. *Thoma, K. H.* (1970): Oral pathology. 6th. ed. St. Louis.
29. *Tiecke, R. W., Bernier, J. L.* (1956): Melanotic ameloblastoma. *Oral Surg.* 9: 1197.
30. *Unger, L.* (1956): Beitrag zur sogen. Dysgenesis mesodermalis corneae et iridis (Rieger). *Ophthalmol.* 132: 27-32.
31. *Vossius, A.* (1883): Congenitaler Anomalie der Iris. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 21: 233-237.
32. *Waardenburg, P. J. et al.* (1961): Genetics in ophthalmology. Assen.
33. *Weech, A. A.*: gecit. *Russel, H. B.* (1966): Hereditaire ectodermale dysplasie met anhidrosis, hypotrichosis en hypodontie. *Ned. Tijdschr. Tandheelkunde* 73: 23-30.
34. *Wolff, E.* (1930): A microphthalmic family. *Proc. Roy. Soc. Med.* 23: 623-625.
35. *Zygulska-Machowa, H.* (1964): A case of Rieger disease. *Excerpta Med. Sectie XII*, 18: 2504.

J. B. M. Honée-Bloem,
Wagnerkade 45,
Heemstede.