

VERHANDELINGEN VAN HET  
INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

XI

OVER DE DIPHTHERIE  
IN NEDERLAND

EPIDEMIOLOGIE EN PROPHYLAXE

DOOR

Dr D. HOOGENDOORN



1948

H. E. STENFERT KROESE'S UITGEVERS-MAATSCHAPPIJ N.V.  
LEIDEN

## VOORWOORD.

De werkzaamheden van de Statistische Afdeling van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde strekken zich hoe langer hoe meer uit over terreinen buiten het laboratorium.

Het hoofd dezer afdeling wordt dan ook geregeld om advies gevraagd waar het nationale of internationale medische statistiek betreft.

Ook het onder toezicht van de Utrechtse hoogleraar Prof. Dr. A. ten Bokkel Huinink door de arts D. Hoogendoorn verrichte onderzoek „Over de diphtherie in Nederland”, ver-eiste deskundige statistische bewerking waarvoor de hulp van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde werd inge-roepen. Prof. Dr. S. T. Bok en zijn medewerker Ch. A. G. Nass waren gaarne bereid gedetailleerde adviezen te verstrekken, waardoor een langdurige samenwerking met onze statistische afdeling ontstond.

Het onderzoek waarop de heer Hoogendoorn de graad van doctor in de geneeskunde aan de Utrechtse Universiteit mocht behalen en dat een waardevolle bijdrage tot een belang-rijk preventief geneeskundig probleem is geworden, verschijnt thans als 11e verhandeling van het Instituut.

*De Directeur,*

Prof. J. P. BIJL.

# INHOUD

blz.

Inleiding . . . . .	I
---------------------	---

## I. EPIDEMIOLOGIE.

### I. Epidemieën.

§ 1. Morbiditeit en mortaliteit . . . . .	9
§ 2. Zomerdal en wintertop . . . . .	15
§ 3. Het voortschrijden der laatste epidemie . . . . .	16
§ 4. De verschuiving in de leeftijdsverdeling der ziektegevallen . . . . .	18
§ 5. De gevoeligste leeftijden . . . . .	22
§ 6. Letaliteit . . . . .	26

II. De snelheid, waarmee de diphtheriebacil zich verspreidt in een dichtbevolkt gebied. De bacillendragers . . . . .	34
--	----

III. Over het gemiddelde aantal (latente) infecties, dat nodig is om een negatieve reactie van Schick te verkrijgen . . . . .	40
---	----

IV. Over de besmettingsindex. . . . .	44
---------------------------------------	----

V. Praecessie . . . . .	51
-------------------------	----

VI. Over de oorzaken van de tussen verschillende gebieden bestaande constante verschillen in morbiditeit. De ubiquiteitstheorie. Het gezin. De school . . . . .	72
---	----

VII. Over het bestaan van immuniteit na manifeste en na latente infecties.	
§ 1. Immuniteit na manifeste infectie . . . . .	86
§ 2. Immuniteit na latente infectie . . . . .	87

VIII. „Over het komen en gaan van diphtherie-epidemieën”	96
--	----

## II. PROPHYLAXE.

IX. Isolatie en desinfectie . . . . .	107
---------------------------------------	-----

X. Passieve immunisatie . . . . .	115
-----------------------------------	-----

### XI. Actieve immunisatie.

§ 1. Oudste mededelingen . . . . .	117
§ 2. Entstoffen, techniek, reacties . . . . .	118
§ 3. Contra-indicaties . . . . .	125
§ 4. Negatieve phase . . . . .	125

XII. Hoe kan het resultaat der vaccinaties worden bepaald? Critische beschouwing van gepubliceerde statistieken . . . . .	127
---	-----

XIII. Eigen methode . . . . .	134
-------------------------------	-----

	blz.
<b>XIV. Resultaten van eigen onderzoek betreffende in Nederland uitgevoerde vaccinaties.</b>	
§ 1. De resultaten der vaccinaties . . . . .	146
§ 2. Vergelijking der resultaten, met verschillende entstoffen verkregen . . . . .	162
§ 3. De duur der door vaccinatie verkregen immuniteit. In- jection de rappel . . . . .	164
<b>XV. Stijgt tengevolge van vaccinatie van een deel der bevolking de diphtherie-morbiditeit onder het niet-gevaccineerde bevolkingsdeel?</b> . . . . .	169
<b>XVI. Over de vaccinatietoestand in Nederland. Indicaties. Credit en debet.</b>	
§ 1. Over de vaccinatietoestand in Nederland . . . . .	174
§ 2. Indicaties . . . . .	179
§ 3. Credit en debet . . . . .	181
<b>XVII. Is diphtherie vermijdbaar?</b> . . . . .	185
<b>Aanhangsel.</b> . . . . .	188
<b>Samenvatting.</b> . . . . .	206
<b>Summary</b> . . . . .	213
<b>Résumé</b> . . . . .	220
<b>Zusammenfassung</b> . . . . .	228
<b>Aangehaalde literatuur</b> . . . . .	236

### VERKLARING DER TEKENS.

- \* betekent : voorlopige gegevens.
- „ : de gegevens ontbreken.
- „ : 0.
- o(o,o;o,oo) „ : het getal is te klein om in de gekozen eenheid te worden uitgedrukt.
- < „ : minder dan, kleiner dan.
- > „ : meer dan, groter dan.
- o—4 jr. „ : 0 tot en met 4 jaar.



## INLEIDING.

In publicaties over kindersterfte en algemene sterfte worden gewoonlijk de aantallen sterfgevallen, door verschillende ziekten veroorzaakt, met elkaar vergeleken. Soms ook wordt nagegaan hoe de sterfgevallen aan een bepaalde ziekte over verschillende leeftijdsgroepen zijn verdeeld. Speciaal in mededelingen over zuigelingensterfte vindt men vergelijkingen van deze sterfte in vroeger en recenter tijden, soms ook vergelijking tussen verschillende landen.

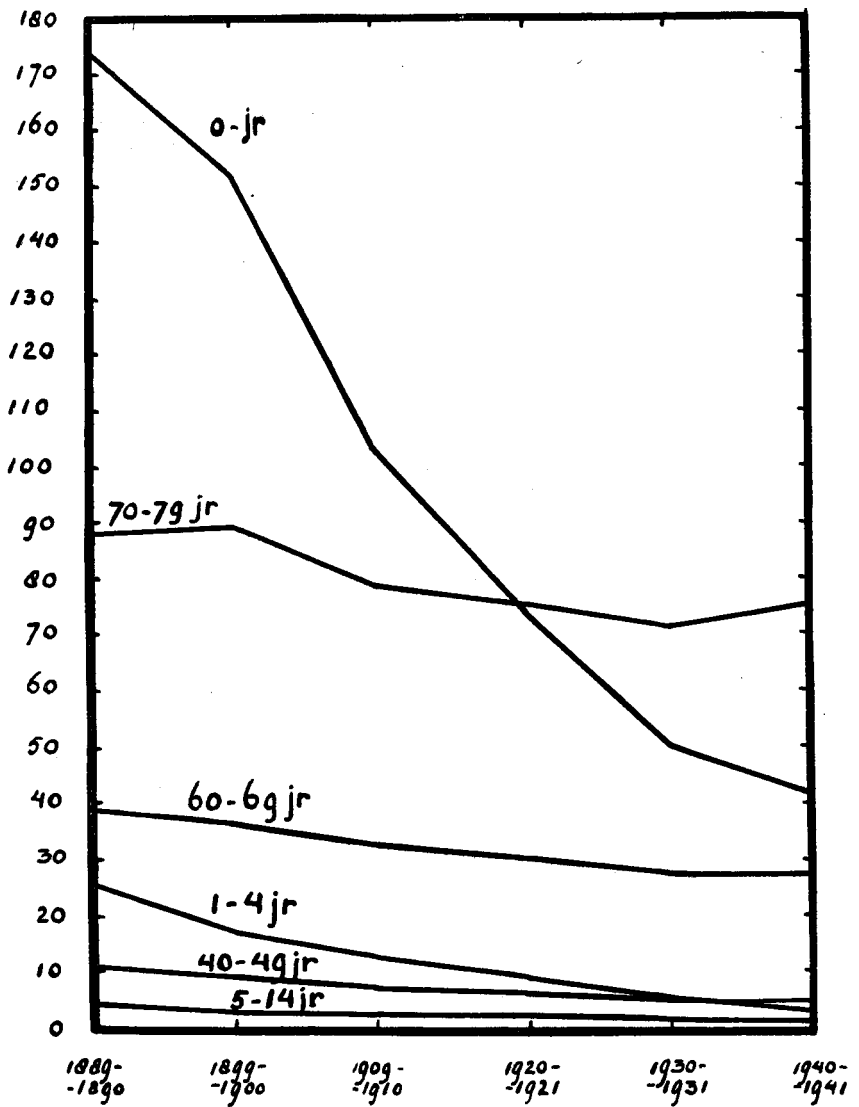
Het is minder gebruikelijk de algemene mortaliteit van diverse leeftijdsgroepen naast elkaar te plaatsen. In tabel 1 en grafiek 1 is dit voor Nederland over de laatste halve eeuw gedaan. Verschillende feiten komen hierbij tot uitdrukking. Zo valt allereerst de grote daling in de zuigelingensterfte op, welke daling vooral na 1900 zeer sterk is. Verder zien we, dat ook de andere leeftijdsgroepen een dalende sterfte vertonen, speciaal de groep der 1—4-jarigen. De laagste mortaliteit blijkt te bestaan onder de 5—14-jarigen.

Opvallend is, dat de zuigelingen in 1940—1941 in verhouding tot de andere leeftijdsklassen nog steeds een hoog sterftecijfer aanwijzen. Hun mortaliteit komt n.l. ongeveer overeen met die der 70-jarigen. Voor de 1—4-jarigen beweegt dit cijfer

Leeftijdsgroep	1889	1899	1909	1920	1930	1940 <sup>1)</sup>
	1890 gem.	1900 gem.	1910 gem.	1921 gem.	1931 gem.	1941 gem.
0-jarigen . . . . .	174,0	151,9	103,5	74,4	50,2	41,3
1—4 jr. . . . .	25,8	17,2	12,9	9,1	5,1	3,5
5—14 jr. . . . .	4,3	3,1	2,4	1,9	1,3	1,0
15—29 jr. . . . .	5,8	4,8	3,7	3,4	2,2	1,8
30—39 jr. . . . .	8,4	6,6	5,0	4,4	3,1	2,5
40—49 jr. . . . .	11,2	9,4	7,4	6,2	5,0	4,5
50—59 jr. . . . .	18,0	16,5	14,0	12,6	10,9	10,7
60—69 jr. . . . .	38,8	36,4	32,5	30,4	27,6	27,2
70—79 jr. . . . .	88,0	89,1	79,0	75,5	71,7	75,5
80—89 jr. . . . .	202,7	192,2	182,4	173,7	168,1	192,5

1) Exclusief oorlogssterfte.

Tabel 1. Algemene mortaliteit van verschillende leeftijdsgroepen per 1000 aanwezigen (1890—1940).



Grafiek 1. Algemene mortaliteit (1890—1940) per 1000 aanwezigen van verschillende leeftijdsgroepen.

Rubriek van doodsoorzaken	Leeftijdsgroepen				
	Alle leeftijden	0 jaar	1-4 jaar	5-14 jaar	0-14 jaar
Ziekten, eigen a. h. eerste levensjaar, en aangeb. lichaamsafwijkingen . . .	56.190	53.423	1.311	636	55.370
<b>Besmettelijke en parasitaire ziekten . . .</b>	<b>128.321</b>	<b>9.259</b>	<b>13.078</b>	<b>9.422</b>	<b>31.759</b>
Ziekten v. d. ademhalingsorganen . . . . .	109.498	15.491	7.676	2.022	25.189
Zelfmoord, moord, en dood door ongevallen	69.370	1.622	5.755	6.617	13.994
Ziekten v. d. spijsverteringsorganen . . . . .	55.187	8.848	2.444	2.667	13.959
Ziekten v. h. zenuwstelsel en de zintuigen . . . . .	110.886	5.994	3.241	2.276	11.511
Onvolkomen omschreven doodsoorzaken . . . . .	49.261	8.776	1.438	729	10.943
Overige ziekten . . . . .	549.643	2.354	2.519	4.750	9.623
<b>Totaal . . . . .</b>	<b>1.128.356</b>	<b>105.767</b>	<b>37.462</b>	<b>29.119</b>	<b>172.348</b>

Tabel 2. Aantal sterfgevallen (1931—1944) naar leeftijdsgroepen en enkele rubrieken van doodsoorzaken.

zich op de hoogte van dat der 40—49-jarigen, terwijl het meer dan drie maal zo hoog is als het mortaliteitscijfer der 5—14-jarigen.

De beschouwing van deze gegevens leidt als vanzelf tot de vraag: Waaraan sterven al deze mensen, en speciaal de kinderen?

Tabel 2 toont het totaal aantal sterfgevallen in het tijdvak 1931—1944, gespecificeerd naar bepaalde leeftijdsgroepen en naar de rubrieken van de in 1931 in gebruik genomen internationale lijst van doodsoorzaken van 1929. In deze tabel zijn de ziekten, behorend tot de rubrieken II, III, IV, V, VII, X, XI, XII, XIII en XVI (nieuwvormingen, reumatische ziekten, ziekten van de zwangerschap, ouderdom, enz.), ziekten die in de kinderleeftijd geen of een ondergeschikte rol spelen, niet afzonderlijk vermeld. Rangschikking had plaats volgens het aantal sterfgevallen in de kinderleeftijd.

Ziekten, eigen aan het eerste levensjaar, tesamen met aangeboren lichaamsafwijkingen, blijken de meeste slachtoffers veroorzaakt te hebben. Ten Bokkel Huinink (1942) berekent, dat in het tijdvak 1934—1938 67 % der sterfgevallen aan ziekten, eigen aan het eerste levensjaar, ten laste komen

van vroeggeboorten en gevolgen van de baring. Beperking van dit aantal zal vooral gezocht moeten worden in verbetering der zwangerschapszorg.

Aangeboren lichaamsafwijkingen (monstervormingen, hydrocephalie, e.d.) zijn vooralsnog therapeutisch zeer moeilijk beïnvloedbaar, zodat op een belangrijke vermindering van de sterfgevallen dezer groep in de naaste toekomst niet mag worden gerekend.

Als tweede in rangorde volgt de rubriek der besmettelijke en parasitaire ziekten, met in 14 jaar tijds niet minder dan 31.759 sterfgevallen onder kinderen.

Hopelijk zullen de ziekten van de ademhalingsorganen in een toekomstig 14-jarig tijdvak minder slachtoffers veroorzaken dan het aantal, dat in tabel 2 voorkomt; dit dank zij de nieuwe chemotherapeutica en antibiotica.

Het valt op, dat de rubriek „gewelddadige dood” — bij kinderen in hoofdzaak veroorzaakt door verkeersongevallen, verdrinking, verbranding, enz.—, een ongeveer even hoog aantal sterfgevallen aanwijst als de rubriek der vooral bij zuigelingen en kleuters zo gevreesde ziekten van de spijsverteringsorganen.

Moelijkheden bij de diagnostiek zijn de oorzaak, dat de rubriek: onvolkomen omschreven doodsoorzaken 10.943 sterfgevallen onder kinderen vermeldt. Hiervan komen er niet minder dan 2354, dat is 24,5 % voor rekening der zuigelingen. Er bestaat geen reden om aan te nemen, dat het aantal sterfgevallen dezer rubriek spoedig belangrijk zal dalen.

Uit het bovenstaande wordt duidelijk, dat het, wil men de strijd tegen de kindersterfte verscherpen, noodzakelijk is vooral aandacht te schenken aan de besmettelijke en parasitaire ziekten. Deze rubriek willen we aan een nadere beschouwing onderwerpen. Tabel 3 en grafiek 2 vermelden, eveneens voor het tijdvak 1931—1944, het aantal slachtoffers, dat aan de voornaamste besmettelijke ziekten ten offer viel, gespecificeerd naar verschillende leeftijdsgroepen. Rangschikking had wederom plaats naar het aantal sterfgevallen onder kinderen.

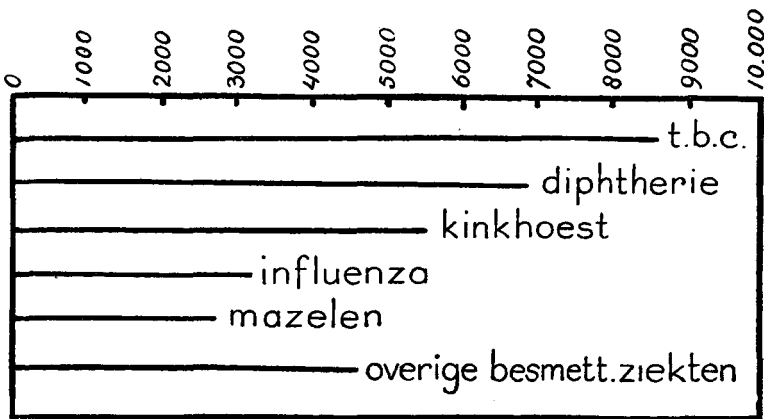
Bovenaan staat de *tuberculose* met in 14 jaren 68.829 sterfgevallen, waarvan 8.665 onder kinderen.

Ook de *influenza* vertoont een indrukwekkend totaalcijfer. Hierbij dient bedacht te worden, dat de diagnostiek van deze ziekte bij zuigelingen, maar ook bij ouderen niet eenvoudig

Doodsoorzaken	Leeftijdsgroepen				
	Alle leef- tijden	0 jaar	1-4 jaar	5-14 jaar	0-14 jaar
Tuberculose (alle vormen) . . . . .	68.829	1.303	3.248	4.114	8.665
<b>Diphtherie</b> . . . . .	<b>8.275</b>	<b>653</b>	<b>3.478</b>	<b>2.750</b>	<b>6.881</b>
Kinkhoest . . . . .	5.569	3.363	2.092	105	5.560
Influenza . . . . .	25.660	1.605	1.115	519	3.239
Mazelen . . . . .	2.729	649	1.695	353	2.697
Meningitis cerebrosop. epid. . . . .	882	251	276	132	659
Roodvonk . . . . .	822	13	255	264	532
Dysenterie . . . . .	772	103	193	122	418
Poliomyelitis ant. ac. en Polioencephal. ac. . .	601	39	171	205	415
Encephalitis . . . . .	493	8	47	39	94
Typhus en paratyphus . .	805	8	14	72	94
Overige besmettelijke en parasitaire ziekten . .	12.884	1.264	494	747	2.505
Totaal . . . . .	128.321	9.259	13.078	9.422	31.759

Tabel 3. Aantal sterfgevallen (1931—1944) aan besmettelijke ziekten, naar leeftijdsgroepen.

is, en het mag wel worden aangenomen, dat een deel dezer sterfgevallen thuishoort in de rubriek: ziekten van de ademhalingsorganen. In dit verband is het van belang er op te wijzen, dat diffuse bronchitis en bronchopneumonie vroeger „kinder-griep” werden genoemd, en het is zeer wel mogelijk, dat deze omstandigheid nog van invloed is geweest bij het opgeven van de doodsoorzaken in het beschouwde tijdvak.



Grafiek 2. Kindersterfte aan besmett. en paras. ziekten (1931—1944).

Het is waarschijnlijk, dat een deel der indirect door *mazelen* en *kinkhoest* veroorzaakte sterfgevallen onder de diagnose „pneumonie” in de rubriek der longaandoeningen werd opgenomen, zodat het werkelijke aantal aan deze ziekte overleden personen hoger is dan de tabel aangeeft.

*Groot is het aantal slachtoffers, dat de diphtherie veroorzaakt. Deze ziekte komt in de rangorde van de tabel als nummer 2 voor, en blijft met haar 6.881 sterfgevallen onder kinderen niet zo heel ver achter bij het cijfer, dat de tuberculose aamwijst (8.665) (grafiek 2).*

Men zou als critiek op deze rangschikking kunnen opmerken, dat de keuze van het tijdvak 1931—1944, waarvan de drie laatste jaren uitzonderlijk veel diphtherie te zien gaven, er de oorzaak van is, dat de diphtherie zo hoog moest worden geplaatst. Deze critiek is evenwel onjuist. Met opzet is dit tijdvak zo gekozen. Het omvat de tijd tussen de hoogtepunten van twee epidemieën: 1930 en 1944-'45. De diphtherie-mortaliteit nu was in deze periode gemiddeld 6,59 per 100.000 inwoners, tegenover 7,75 in het eraan voorafgaande tijdvak 1901—1930.

Belangrijk lager dan het aantal sterfgevallen aan de tot dusverre genoemde besmettelijke ziekten zijn de cijfers van roodvonk, typhus en paratyphus, dysenterie, meningitis epidemica, encephalitis en poliomyelitis. Het aantal slachtoffers, door elk dezer ziekten opgeëist, is laag in vergelijking tot het aantal der aan diphtherie overleden personen.

Zoals de strijd tegen de kindersterfte vooral gericht zal moeten zijn tegen de besmettelijke en parasitaire ziekten, zo zijn het binnen deze laatste rubriek vooral *tuberculose*, *diphtherie*, *kinkhoest* en *mazelen*, die de aandacht vragen.

Sinds omstreeks 1900 worden in ons land krachtige maatregelen tegen de *tuberculose* genomen, mede door overheids-subsidies mogelijk gemaakt. De mortaliteit per 100.000 inwoners daalde van omstreeks 200 in 1900 tot 41 in 1939 (V e e g e r, 1942).

*Mazelen* zoekt haar slachtoffers vooral bij de zuigelingen en kleuters. Niet minder dan 86,9 % der sterfgevallen, die optraden in de jaren 1931—1944, kwam voor onder de leeftijdsgroep der 0—4-jarigen. In het mazelenserum, en naar het schijnt ook in placenta-extract en in het gamma-globuline van het plasma, bezitten wij uitstekende, maar nog te weinig toe-

gepaste prophylactica. Daar het kind, dat als eerste van een gezin de ziekte krijgt, gewoonlijk ouder is dan 4 jaar, moet het mogelijk zijn door middel van passieve immunisatie der bedreigde jongere huisgenoten de mazelen-sterfte belangrijk te verminderen, zoals door De R u i t e r (1937) overtuigend is aangetoond.

Actieve immunisatie tegen *kinkhoest* wordt momenteel in verschillende landen (Amerika) op betrekkelijk uitgebreide schaal toegepast, en naar het schijnt met succes.

Tenslotte de **diphtherie**. Het is van belang een onderzoek in te stellen naar de mogelijkheid tot verdere bestrijding dezer ziekte, die, zoals aangetoond, veel sterfgevallen veroorzaakt, en wel speciaal onder jonge mensen, en die haar slachtoffers niet in hoofdzaak zoekt onder de constitutioneel minderwaardigen. Volgens B ü r g e r s (1935) verloor Duitsland in 25 jaar  $\frac{1}{4}$  miljoen mensen aan diphtherie. B e r n a r d berekent, dat in Europa, met uitzondering van Rusland en de Balkan, van 1900—1910 589.250 mensen aan deze ziekte overleden. In Nederland werd van 1901—1946 28.578 maal diphtherie als doodsoorzaak opgegeven.

Sinds B e h r i n g in 1894 zijn antidiphtherieserum invoerde is er geen fundamentele wijziging in de therapie opgetreden. Wat de antibiotica zullen brengen moet op dit tijdstip nog worden afgewacht. Overigens is het van belang op te merken, dat het nooit is gelukt door een bepaalde therapie een infectieziekte uit te roeien. Pokken en, in mindere mate, typhus zijn voorbeelden van epidemische ziekten, die met behulp van prophylactische maatregelen geheel of grotendeels kunnen worden vermeden.

Deze dissertatie bevat een onderzoek naar de mogelijkheden tot bestrijding der diphtherie door prophylactische maatregelen. Een dergelijk onderzoek wordt vergemakkelijkt door het feit, dat diphtherie een bekende besmettingsmodus bezit, wat b.v. van poliomyelitis niet gezegd kan worden. Het wordt veraangenaamd door de interessante epidemiologie der ziekte.

Een onderzoek betreffende de prophylaxe is niet mogelijk zonder bekendheid met de epidemiologie. Bij de bestudering van deze laatste werden enkele epidemiologische verschijnselen waargenomen, die vermeldenswaard leken. Dit is de oorzaak, dat dit proefschrift een tweeledig opschrift draagt.

Ik wil niet trachten de epidemiologie van de diphtherie in haar geheel te behandelen. In het eerste hoofdstuk vindt men een opsomming van gegevens van in Nederland opgetreden epidemieën.

Om een beter inzicht te verkrijgen in de epidemiologie der ziekte was het nodig verschillende vraagstukken nader onder ogen te zien, zoals: de grootte van de besmettingsindex (hoofdstuk IV), de snelheid, waarmede de bacil zich verspreidt in een „durchseucht” milieu (hoofdstuk II), de letaliteit (hoofdstuk I, § 6), e.d.

Tenslotte vragen enkele oude epidemiologische problemen de aandacht: Waardoor ontstaan diphtherie-epidemieën (hoofdstuk VIII)? Hoe komt het, dat sommige gebieden veel ernstiger onder deze ziekte te lijden hebben dan andere (hoofdstuk VI)? Wat is de oorzaak van de tussen bepaalde provincies bestaande grote verschillen in gemiddelde leeftijd der diphtheriepatiënten (hoofdstuk V)? Bestaat er een door latent verlopende infecties verkregen immuniteit (hoofdstuk VII, § 2)?

Het hoofddoel, dat in de afdeling „Prophylaxe” wordt nagestreefd, is beantwoording van de vraag of kan worden aangetoond, dat de vaccinaties tegen diphtherie succesvol zijn. Dit ondanks de betrekkelijk onbetrouwbare epidemiologische gegevens en de in ons land zeer onvolledige registratie van de vaccinaties. Dit deel van de dissertatie kan eventueel afzonderlijk worden gelezen.

Steeds was het de bedoeling de verkregen resultaten — ook die van de afdeling „Epidemiologie” — te onderzoeken op de statistische betrouwbaarheid. Van zeer groot nut waren mij hierbij de door Prof. B o k — hoofd van de afdeling Statistiek van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden —, en de door diens medewerker Drs. N a s s verstrekte richtlijnen, alsmede de geschriften van eerstgenoemde. Beide betuig ik mijn oprechte dank. In het aan deze studie toegevoegde aanhangsel vindt men een overzicht van de toegepaste statistische methoden.

Tenslotte zij opgemerkt, dat de in dit werk voorkomende sterfte- en bevolkingscijfers mij zijn verstrekt door het Centraal Bureau voor de Statistiek, en dat ik de ziektecijfers verkreeg door de bereidwillige medewerking van de Hoofdinspecteur en verschillende Inspecteurs van de Volksgezondheid.



# I. EPIDEMIOLOGIE

## Hoofdstuk I

### EPIDEMIEËN

#### § 1. Morbiditeit en mortaliteit.

De Nederlandse statistiek der diphtherie komt tot stand door de samenwerking van  $\pm$  5.000 artsen. Daarmede is haar waarde bepaald. Enerzijds n.l. mogen we aannemen, dat bijna alle diphtheriegevallen, — met uitzondering van de zeer licht verlopende — ter kennis van de medici komen, anderzijds bevat deze statistiek evenveel onvolledigheden als er artsen zijn, die de aangifteplicht verzaken. Bedenken we verder, dat er geen scherpe scheiding bestaat tussen gezonde bacillendragers en zieken, dat het bacteriologisch onderzoek van een diphtherische keel een enkele maal negatief uitvalt, dat ongetwijfeld een bij bacillendragers bestaande angina herhaaldelijk onder de diagnose diphtherie zal worden aangegeven, en dat zonder bacteriologisch onderzoek de differentiële diagnose ten opzichte van andere keelaandoeningen, zoals de angina van Plaut—Vincent, e.d. niet zeer eenvoudig is, dan wordt het duidelijk, dat al onze ziektecijfers een betrekkelijke waarde hebben. Deze bezwaren gelden in belangrijk mindere mate voor de statistiek der sterfgevallen, daar de aangifte hiervan niet achterwege kan blijven en de diagnose door het verloop der ziekte eenvoudiger is geworden.

Op grond van het bovenstaande zou men kunnen menen, dat de waarde van eventuele uit diphtheriecijfers afgeleide conclusies als zeer dubieus moet worden beschouwd. Men zou bijv. van oordeel kunnen zijn, dat bepaalde tussen provincies bestaande morbiditeitsverschillen verklaard kunnen worden uit boven opgesomde onjuistheden resp. onvolledigheden, die in de ene provincie „toevallig” sterker vertegenwoordigd zijn dan in de andere. Gelukkig stelt de statistica ons in staat te berekenen, hoe groot de kans is, dat een waargenomen verschijnsel het gevolg is geweest van het optreden dezer

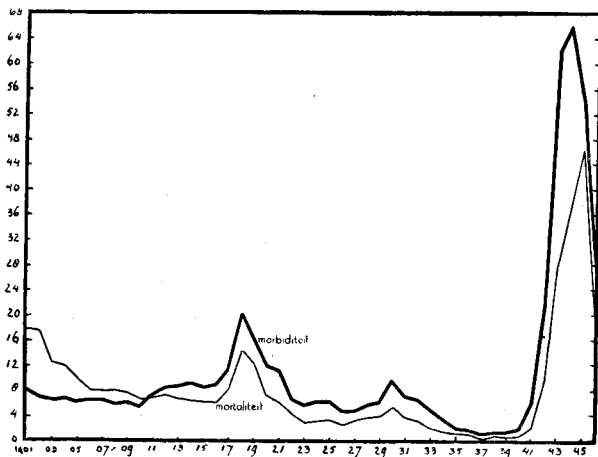
„niet nader te analyseren factoren”, kortweg „toeval” genoemd. Zij drukt dit uit in de zgn. overschrijdingskans (zie aanhangsel).

In tabel 4 vindt men voor de jaren 1901—1946 de aantallen aangegeven ziekte- en sterfgevallen, de morbiditeits- en mortaliteitscijfers, de letaliteit en de „gestandaardiseerde letaliteit”. Op het laatste kom ik in § 6 van dit hoofdstuk nader terug.

Het is duidelijk dat men, door de ziekte- resp. sterftcijfers uit te drukken per 10.000 of per 100.000 inwoners (morbiditeits- resp. mortaliteitscijfers), een betere indruk verkrijgt van het verloop der diphtherie dan met behulp van de absolute ziekte-, resp. sterftcijfers mogelijk is. Zo wijzen de in 1902 aangegeven 835 sterfgevallen op een mortaliteit van 17,62 per 100.000 inwoners, terwijl de 873 in 1942 aangegeven sterfgevallen een mortaliteitscijfer van slechts 9,65 opleveren.

De bevolkingscijfers, waarop de morbiditeit en mortaliteit der oorlogsjaren berekend werd, zijn niet verminderd met de aantallen der buiten Nederland verkerende landgenoten.

Grafiek 3 toont, overzichtelijker dan een tabel dit doen kan, het verloop der morbiditeit en mortaliteit in het genoemde tijdvak. De morbiditeit is berekend per 10.000 inwoners, de mortaliteit per 100.000 inwoners, en wel op basis van het inwoner-aantal per 1 Juli van het betrokken jaar. Door dit laatste verkrijgt men iets zuiverder cijfers dan wanneer men, zoals gebruikelijk is, uitgaat van het aantal inwoners per 1 Januari. Het verloop der lijnen laat zien, hoe de mortaliteit ten opzichte van de morbiditeit in het begin dezer eeuw is gedaald. M.a.w. van 1901—1914 daalt de letaliteit regelmatig.



Grafiek 3.

Jaar	Aangegeven ziektegevallen	Aangegeven sterfgevallen	Morbiditeit per 10.000 inw.	Mortaliteit per 100.000 inw.	Leta- liteit	Gestandaardiseerde letaliteit
1901 . . . . .	4306	931	8,25	17,83	21,16	•
1902 . . . . .	3800	835	7,16	17,62	21,97	•
1903 . . . . .	3583	683	6,65	12,67	19,06	•
1904 . . . . .	3748	658	6,85	12,03	17,56	•
1905 . . . . .	3508	558	6,32	10,05	15,91	•
1906 . . . . .	3608	470	6,41	8,35	13,03	•
1907 . . . . .	3731	461	6,53	8,07	12,36	•
1908 . . . . .	3463	469	5,98	8,11	13,54	•
1909 . . . . .	3598	456	6,14	7,78	12,67	•
1910 . . . . .	3261	401	5,53	6,80	12,30	•
1911 . . . . .	4456	430	7,45	7,19	9,65	•
1912 . . . . .	5251	449	8,65	7,40	8,55	•
1913 . . . . .	5443	423	8,83	6,86	7,77	•
1914 . . . . .	5728	411	9,11	6,55	7,18	•
1915 . . . . .	5476	400	8,56	6,26	7,30	•
1916 . . . . .	5745	406	8,82	6,23	7,07	•
1917 . . . . .	7431	542	11,31	8,25	7,30	•
1918 . . . . .	13328	972	20,05	14,62	7,29	•
1919 . . . . .	10900	825	16,23	12,29	7,57	•
1920 . . . . .	8091	499	11,88	7,33	6,17	•
1921 . . . . .	7575	428	10,94	6,27	5,65	•
1922 . . . . .	4744	318	6,75	4,52	6,70	6,18
1923 . . . . .	4134	228	5,79	3,19	5,52	5,11
1924 . . . . .	4451	237	6,28	3,27	5,32	4,92
1925 . . . . .	4714	256	6,40	3,48	5,43	4,92
1926 . . . . .	3629	205	4,86	2,74	5,65	5,38
1927 . . . . .	3620	250	4,78	3,30	6,91	6,49
1928 . . . . .	4417	299	5,76	3,90	6,77	6,43
1929 . . . . .	4888	317	6,29	4,08	6,48	6,17
1930 . . . . .	7450	439	9,46	5,57	5,89	5,73
1931 . . . . .	5693	312	7,12	3,90	5,48	5,28
1932 . . . . .	5353	272	6,59	3,35	5,08	4,94
1933 . . . . .	4251	187	5,16	2,27	4,40	4,19
1934 . . . . .	2990	143	3,58	1,71	4,78	4,69
1935 . . . . .	1762	109	2,09	1,29	6,19	6,03
1936 . . . . .	1544	103	1,81	1,21	6,67	6,61
1937 . . . . .	1068	47	1,24	0,55	4,40	4,44
1938 . . . . .	1272	81	1,46	0,93	6,37	6,34
1939 . . . . .	1273	75	1,45	0,85	5,89	5,91
1940 . . . . .	1733	103	1,95	1,16	5,94	5,90
1941 . . . . .	5437	213	6,06	2,38	3,91	4,21
1942 . . . . .	19407	873	21,46	9,65	4,50	5,36
1943 . . . . .	56790	2513	62,34	27,63	4,44	5,69
1944* . . . . .	60331	3244	65,76	35,36	5,38	6,98
1945* . . . . .	50035	4267	54,05	46,09	8,53	•
1946* . . . . .	26924	1780	28,59	18,91	6,61	•

Tabel 4. Diphtherie-cijfers van Nederland, 1901—1946.

De oorzaken hiervan moeten m.i. gezocht worden in het doorwerken der serumtherapie, die in den beginne nog wel niet algemeen gebruikelijk zal zijn geweest, en in het feit, dat in 1910 de mogelijkheid tot gratis bacteriologisch onderzoek van keeluitstrijken werd geopend. Door dit laatste werd de diagnostiek vereenvoudigd en werden de ziektegevallen meer dan tevoren als zodanig herkend en aangegeven.

De curven van grafiek 3 vertonen toppen in 1918, 1930 en 1944/45. Naar het schijnt treden diphtherie-epidemieën, ondanks serumtherapie en verschillende prophylactische maatregelen, met grote regelmaat op. Dit is een voor deze ziekte algemeen bekend verschijnsel. Diphtherie lijkt niet te stuiten.

Na de epidemie van 1930 bereiken de curven een ongekend laag niveau, om daarna omstreeks 1940 zeer sterk te stijgen en in 1944 de hoogste morbiditeit aan te wijzen, die ooit in ons land is geregistreerd.

De cijfers van tabel 4 wijzen uit, dat van 1940—1946 niet minder dan 220.000 ziektegevallen en rond 13.000 sterfgevallen werden aangegeven.

Berekent men nu de gemiddelde mortaliteit van 1 Januari 1918—31 December 1930, en van 1 Januari 1930—31 December 1944, tijdvakken dus, die tussen twee epidemietoppen liggen, dan verkrijgt men voor de eerste periode een gemiddelde mortaliteit van 5,74, voor de tweede 6,59 per 100.000 inwoners. Deze beide getallen zijn van dezelfde orde. Ook dit doet de gedachte opkomen, dat er een zekere regelmaat bestaat.

De gemiddelde mortaliteit van 1901—1930 is hoger, namelijk 7,75 per 100.000 inwoners. Wellicht kan dit verklaard worden uit de omstandigheid, dat de serumtherapie in het begin dezer eeuw nog niet algemeen gebruikelijk was.

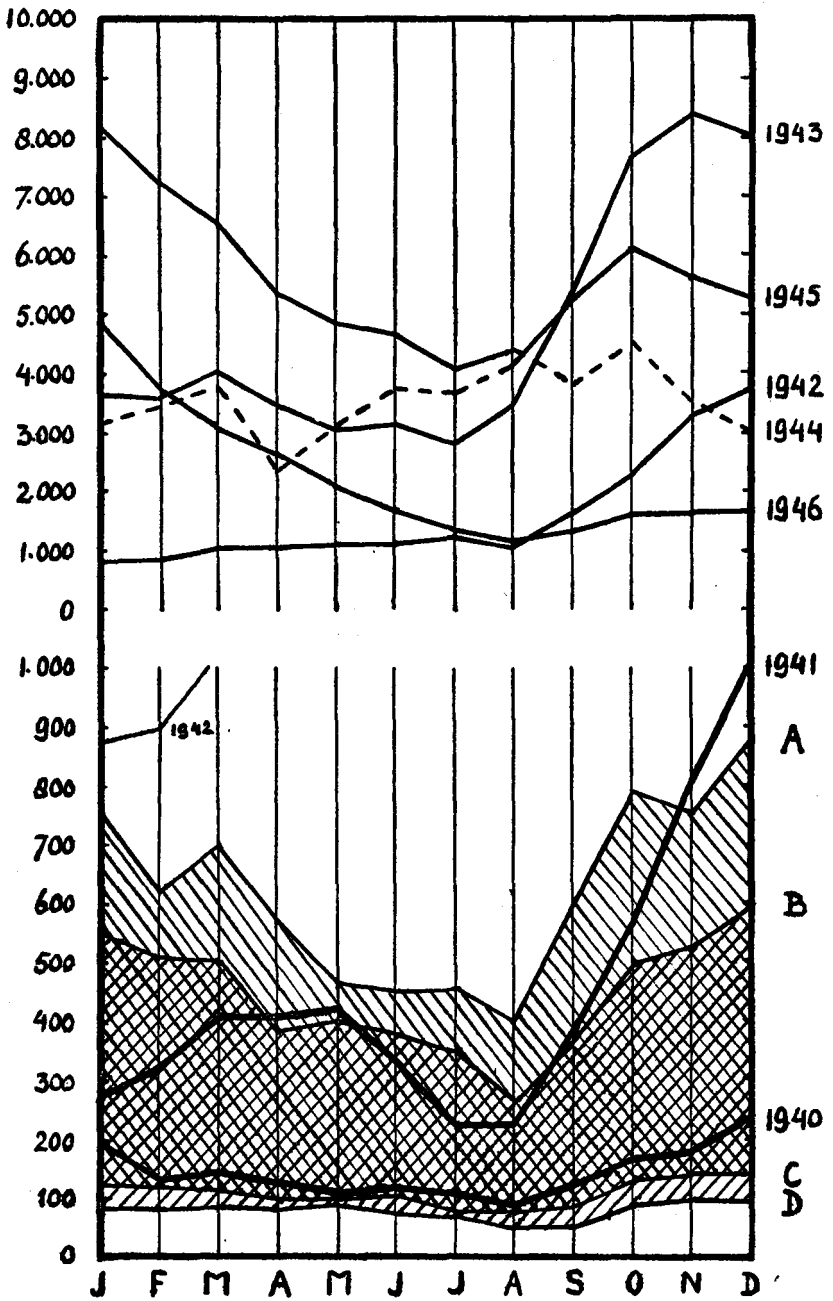
Volgens de ziektecijfers zou de top der laatste epidemie in 1944 liggen; de (betrouwbaarder) sterftecijfers wijzen evenwel uit, dat de mortaliteit het hoogst is geweest in 1945. Het serum-tekort en de sterk verminderde bevolkingsweerstand tijdens de eerste helft van 1945 zullen aan dit verschijnsel wel niet vreemd zijn. Opvallend is ook, dat de halfjaarlijkse mortaliteit tijdens het laatste gedeelte van 1944 voor het eerst sinds het begin der epidemie lager was dan in het eraan voorafgegane halve jaar, om daarna, in de eerste helft van 1945 opnieuw belangrijk te stijgen.

Grafiek 4 (gemodificeerd naar Pohlen, 1936) poogt op een andere wijze een indruk te geven van de hoogte der laatste epidemie. Deze grafiek vereist enige toelichting. De met A aangeduide curve geeft de hoogste maandcijfers der ziektegevallen weer, aangegeven in het 10-jarig tijdvak 1930—1939. Curve D wijst de laagste maandcijfers aan van dit tijdvak, curve B de hoogste op twee na, en curve C de laagste op twee na. Het veld tussen de lijnen B en C geeft de middelbare hoogte aan van de maandelijks aangegeven diphtheriecijfers in genoemde periode. De curve van 1940 loopt door het onderste gedeelte van dit veld. In 1940 waren de diphtheriecijfers dus betrekkelijk laag ten opzichte van het eraan voorafgaande tijdvak. De lijn van 1941 wijst in November een hoger aantal ziektegevallen aan dan in de voorafgaande 10 jaren in deze maand was voorgekomen. De sterke stijging, die de epidemie in 1942 vertoonde, maakte het noodzakelijk een nieuwe schaalverdeling in te voeren boven 1000 ziektegevallen per maand. De curven over de periode September 1944—Juli 1945 heb ik als onderbroken lijnen getekend om de abnormaal grote onbetrouwbaarheid der ziektecijfers aan te geven (schaarste aan uitstrijk materiaal, trage postverbinding, etc.).

Deze grafische voorstelling werd in 1936 in enigszins andere vorm door P o h l e n aanbevolen, en is sindsdien door de Volksgezondheidsdienst van Letland en door het Duitse leger overgenomen. Ook voor andere epidemische ziekten is zij bruikbaar. Haar waarde is hierin gelegen, dat men van maand tot maand de stand ener epidemische ziekte kan vergelijken met de cijfers van een eraan voorafgegaan tijdvak.

Aan V a n Z e b e n (1943) bleek reeds met betrekking tot de najaarsstijging van 1942, dat de diphtheriecijfers in de stad en op het platteland tegelijk stegen. Een overeenkomstig verschijnsel bleek zich voor te doen in de eerste maanden en tijdens de najaarsstijging van 1941.

In hoofdstuk VI zal er nader op gewezen worden, dat de hoogte der epidemie in de stad en op het platteland verschillend is geweest, en dat er eveneens belangrijke verschillen in morbiditeit plegen te bestaan tussen de provincies. In datzelfde hoofdstuk zal ook worden nagegaan door welke factoren deze verschillen veroorzaakt worden. Voorlopig wil ik slechts verwijzen naar grafiek 25 (blz. 74), waaruit duidelijk blijkt, dat



Grafiek 4. Zie tekst.

de tussen de provincies bestaande belangrijke verschillen in morbiditeit constant zijn.

## § 2. Zomerdal en wintertop.

In grafiek 4 komt duidelijk tot uitdrukking, dat de diphtherie telken jare een zomerdal en een wintertop vertoont. Dit verschijnsel ontbreekt in 1942 tengevolge van de sterke stijging van de epidemie. Ook vertonen de curven van 1944 en 1945 door de bekende oorzaken geen zomerdal. Voor dit overigens algemeen optredende verschijnsel is geen bevredigende verklaring gevonden.

Volgens *Clau berg* en *Marcuse* (1931) zou in de winter de virulentie der bacil hoger zijn dan in de zomer.

*B ü r g e r s* (1935) is van mening, dat in de zomer het aantal bacillendragers toeneemt, hetgeen in de herfst — wanneer de contacten binnen de bevolking enger worden — de morbiditeit doet stijgen. Tevens zou in het najaar een verhoogde dispositie van de keel of een verhoogde algemene dispositie optreden.

*G u n d e l* (1942) is van oordeel, dat er in de winter door verkoudheidsziekten der bovenste luchtwegen een verhoogde dispositie voor diphtherie bestaat. Indien deze opvatting juist is, zouden we in de anamnese van de diphtherie-patiënten opvallend veel verkoudheidsziekten verwachten, hetgeen niet het geval schijnt te zijn (*D e R u d d e r*, 1934).

*L o r e n t z* (1933) verklaart de herfststijging uit een tekort aan vitamine.

*C h u r a* (1930) meent de wintertop te moeten verklaren uit de vermeerderde overdrachtsmogelijkheden. *D e R u d d e r* (1934, 1938) bestrijdt deze opvatting, daar hij van mening is, dat bij diphtherie veranderde contactmogelijkheden weinig invloed hebben op de morbiditeit. Dit zou blijken uit de geringe rol, die de school speelt bij de verbreiding der ziekte. In hoofdstuk VI tracht ik aan te tonen, dat deze opvatting van *D e R u d d e r* onjuist is.

Dat het klimaat van invloed moet zijn op het onderhavige verschijnsel wordt wel zeer waarschijnlijk als we bedenken, dat de diphtherie, evenals andere seizoenziekten, een winter-top heeft ten Noorden en een zomertop ten Zuiden van de keerkringen, en dat in het gebied tussen de keerkringen in het algemeen geen duidelijke seizoentop wordt waargenomen (*D e R u d d e r*, 1934, 1938).

Ik beschikte over de Nederlandse maandcijfers der diphtherie van het 21-jarig tijdvak 1926—1946, in totaal betrekking hebbend op 269.662 ziektegevallen. In tabel 5 en grafiek 5 vindt men deze cijfers per maand getotaliseerd. Zoals men ziet ligt voor ons land in dit tijdvak het dieptepunt in Juli en de top in December. Indien men de maanden, waarin de diphtherie-cijfers extra onbetrouwbaar waren (Sept. '44—de zomer van '45) buiten beschouwing laat, dan ondergaat de grafiek geen opvallende wijzigingen. Slechts wordt dan het cijfer van November iets hoger dan dat van December. De beide vacantiemaanden Juli en Augustus hebben dus de laagste cijfers, terwijl de herfst- en wintermaanden de hoogste cijfers aanwijken.

Januari . . . . .	26.349
Februari . . . . .	24.115
Maart . . . . .	23.915
April . . . . .	19.271
Mei . . . . .	18.472
Juni . . . . .	18.249
Juli . . . . .	16.579
Augustus . . . . .	17.250
September . . . . .	21.550
October . . . . .	27.293
November . . . . .	28.289
December . . . . .	28.330
Totaal . . . . .	269.662

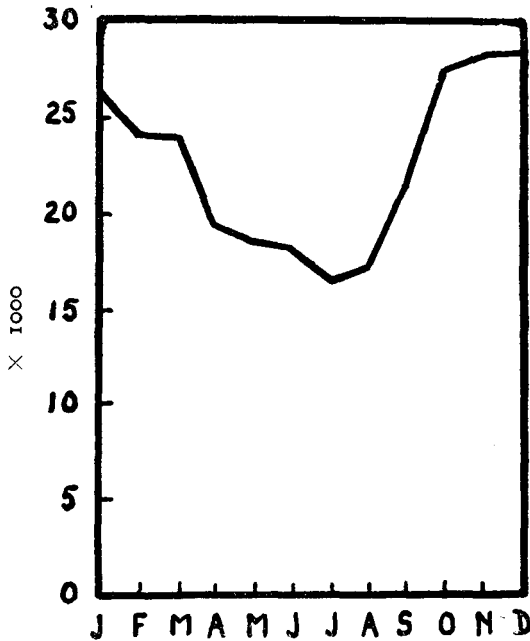
Tabel 5. Ziektecijfers per maand, 1926—1946.

### § 3. Het voortschrijden der laatste epidemie.

De laatste diphtherie-epidemie in ons land is niet een op zichzelf staand verschijnsel. In Duitsland steeg de morbiditeit van 1930 tot 1942 regelmatig. (G u n d e l, 1942; R a i n e r, 1943). Hetzelfde verschijnsel trad in Noorwegen tijdens de oorlogsjaren op (H o t t i n g e r, 1943). Ten Oosten van Limburg heerste reeds omstreeks 1935 een uitgebreide epidemie, die G u n d e l (1936) door prophylactische vaccinaties атаqueerde. In België steeg de diphtherie-mortaliteit in 1937 en 1938, en bereikte, na een geringe daling, haar top in 1943.

In ons land steeg de morbiditeit het eerst in de Zuidelijke provincies. Noord-Brabant noteerde in 1938 232 ziektegevallen, tegen 114 in 1937. Iets later volgde Limburg, waar in de zomer van 1939 het aantal ziektegevallen toenam. In tabel 6 vindt men voor het tijdvak 1 April 1938—31 Maart 1947 per provincie de morbiditeitscijfers voor de zomer- en de wintermaanden





Grafiek 5. Zomerdal en wintertop (1926—1946.)

afzonderlijk. De eerste gebaseerd op het inwonertal per 1 Juli, de tweede op dat per 1 Januari.

In genoemde tabel zijn per provincie de cijfers van dat tijdvak vetgedrukt, waarin de morbiditeit voor het eerst duidelijk steeg ten opzichte van het overeenkomstige jaargetijde van het voorafgaande jaar. Kleine topjes, die zich tevoren in de Noordelijke provincies hadden voorgedaan en door een nieuw dal werden gevolgd, bleven hierbij buiten beschouwing. De vetgedrukte cijfers geven een suggestief beeld van het voortschrijden der epidemie van Zuid naar Noord. De stijging der morbiditeit in Groningen en Friesland treedt eerst drie jaar later op dan in Noord Brabant.

Het bleek niet goed mogelijk vast te stellen, in welke volgorde de verschillende provincies hun epidemietop bereikten, doordat de morbiditeitscijfers van de winter 1944-1945 onbetrouwbaar en in elk geval te laag zijn.

Op de betekenis, die dit voortschrijden heeft met betrekking tot het vraagstuk betreffende de oorzaak van de epidemie, kom ik in hoofdstuk VIII terug.

Tijdvak	Groningen	Friesland	Drenthe	Overijssel	Gelderland	Utrecht	N-Holland	Z-Holland	Zeeland	N-Brabant	Limburg
Apr.—Sept. '38 . .	0,14	0,09	0,33	0,63	2,07	0,13	0,87	1,42	0,24	1,30	3,03
Oct. '38—Mrt. '39	0,24	—	1,14	0,35	1,38	1,27	0,77	1,78	0,39	<b>3,75</b>	3,52
Apr.—Sept. '39 . .	0,14	0,14	0,08	0,59	1,33	0,34	0,68	1,15	0,63	2,22	<b>5,28</b>
Oct. '39—Mrt. '40	0,47	0,57	1,94	0,90	1,23	0,42	0,82	0,67	0,39	5,22	11,73
Apr.—Sept. '40 . .	0,19	0,14	0,40	0,59	0,90	<b>0,91</b>	0,77	0,52	0,39	2,74	9,83
Oct. '40—Mrt. '41	0,33	0,05	0,56	1,13	<b>3,65</b>	2,33	<b>1,23</b>	<b>1,05</b>	<b>1,02</b>	8,97	20,52
Apr.—Sept. '41 . .	0,33	0,28	<b>4,69</b>	<b>2,28</b>	4,66	3,57	1,32	1,55	0,47	8,77	25,65
Oct. '41—Mrt. '42	<b>0,65</b>	<b>3,07</b>	4,28	5,92	10,51	4,87	2,69	5,83	2,97	25,81	63,74
Apr.—Sept. '42 . .	3,01	6,77	7,71	11,46	20,25	30,62	10,88	10,95	5,21	24,54	43,16
Oct. '42—Mrt. '43	21,40	20,70	22,90	32,14	55,06	103,91	47,17	40,10	39,58	29,92	83,18
Apr.—Sept. '43 . .	26,13	27,86	27,75	27,52	44,19	91,19	69,33	54,23	26,52	18,77	46,13
Oct. '43—Mrt. '44 *	69,93	83,07	68,18	76,83	75,48	161,31	143,36	139,06	52,56	30,01	77,96
Apr.—Sept. '44 *	48,06	57,88	48,83	49,12	35,35	93,64	87,64	84,12	19,17	19,22	24,59
Oct. '44—Mrt. '45 *	71,36	59,33	76,64	51,44	17,82	69,40	60,37	50,40	96,93	19,06	22,34
Apr.—Sept. '45 *	66,98	90,98	60,30	72,24	36,70	56,51	49,67	49,15	74,17	24,75	20,99
Oct. '45—Mrt. '46 *	75,14	84,51	70,32	67,07	40,99	85,29	83,68	74,51	36,61	23,51	28,08
Apr.—Sept. '46 *	19,03	32,01	27,67	24,95	13,05	27,33	28,65	25,35	15,03	11,47	13,73
Oct. '46—Mrt. '47 *	16,34	21,56	20,02	22,85	12,09	26,05	23,06	20,82	13,00	11,04	14,23

Tabel 6. Morbiditeit per provincie, per halfjaar (April 1938—Maart 1947).

#### § 4. De verschuiving in de leeftijdsverdeling der ziektegevallen.

Een voor diphtherie zeer ongewoon verschijnsel, dat zich voordeed tijdens de laatste epidemie, bestaat in het optreden van zeer veel ziektegevallen onder de oudere leeftijdsgroepen.

Deze leeftijdsverschuiving begon evenwel niet tegelijk met de epidemie, doch reeds een aantal jaren ervoor. In tabel 7 met bijbehorende grafiek 6 vindt men per jaar, welke percentages van het totaal aantal aangegeven ziektegevallen voorkwamen onder verschillende leeftijdsgroepen. Hieruit blijkt, dat de 12—19-jarigen van omstreeks 1930 af een regelmatige relatieve stijging vertonen. Voor de 20-jarigen en ouderen treedt deze stijging iets later op. In overeenstemming hiermede dalen de percentagecijfers der jongeren, en wel: die der 4—7-jarigen met ingang van 1929; die der 8—11-jarigen eerst omstreeks 1942. Een jaar eerder treedt een duidelijke daling op in de verhoudingscijfers der 0—3-jarigen. Een nadere analyse van de verdeling der ziektegevallen per leeftijd — niet per leeftijdsgroep — leert, dat de grens tussen daling en stijging ligt tussen het 11e en 12e levensjaar.

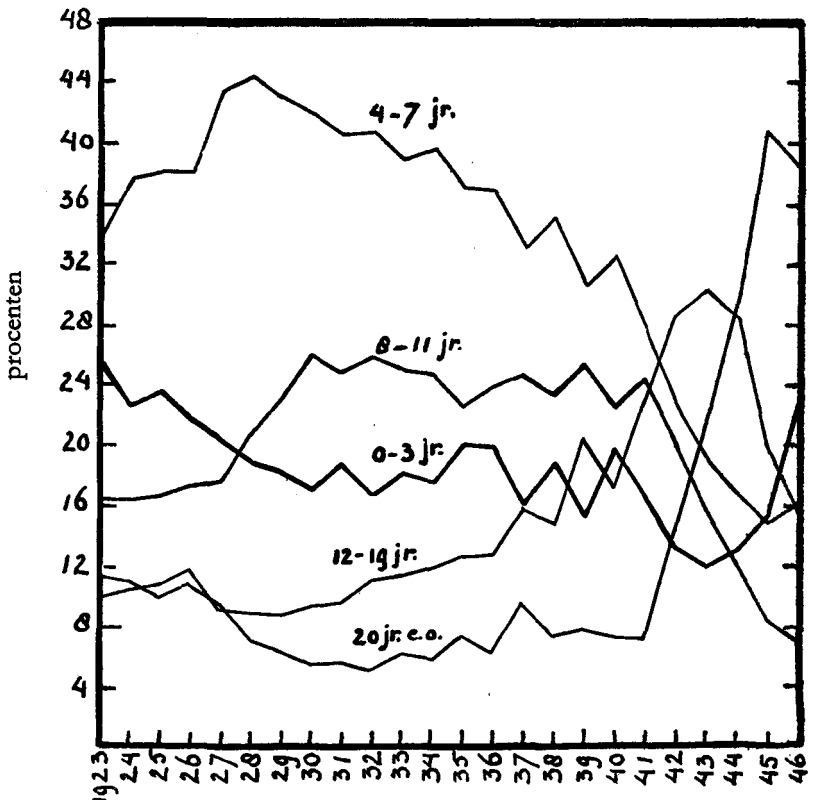
Vergelijken we nu de leeftijdsverdeling der ziektegevallen van 1930 met die van 1944 — beide topjaren van een epidemie —, dan blijken de verschillen zeer groot te zijn. Tabel 8 en grafiek 7 geven hiervan een overzicht. Hierbij zij opgemerkt, dat speciaal de leeftijdsverdeling der ziektegevallen van 1944 door vaccinaties is beïnvloed.

In 1930 treedt niet minder dan 85 % der ziektegevallen op onder de 0—11-jarigen. In 1944 is dit percentage gedaald tot 41,9. De sterkste relatieve vermeerdering ondergaan de 18—29-jarigen. Zij stijgen van 3,9 % in 1930 tot 25,3 % in 1944. In het laatste jaar kan men diphtherie niet meer een echte kinderziekte noemen.

Grafiek 8 en de laatste kolom van tabel 8 geven op andere wijze de verschillen in leeftijdsverdeling tussen 1930 en 1944 weer. Hierbij werd het percentage der in 1930 aangegeven ziektegevallen voor elke leeftijdsgroep op 100 gesteld, en werden de overeenkomstige percentages van 1944 op deze basis om-

Jaar	0 t-m 3 jr	4 t-m 7 jr	8 t-m 11 jr	12 t-m 19 jr	20 jr e.o.	onbek. leeftijd
1923 . . . . .	25,6	33,9	16,4	9,9	11,4	2,8
1924 . . . . .	22,8	37,7	16,3	10,4	11,1	1,7
1925 . . . . .	23,5	38,1	16,6	10,8	10,1	0,9
1926 . . . . .	21,7	38,0	17,3	11,7	10,8	0,5
1927 . . . . .	20,4	43,3	17,6	9,1	9,3	0,3
1928 . . . . .	18,9	44,3	20,8	8,9	7,1	0,0
1929 . . . . .	18,3	43,0	23,1	8,8	6,3	0,5
1930 . . . . .	17,1	41,8	26,0	9,3	5,7	0,1
1931 . . . . .	18,8	40,6	25,0	9,9	5,7	—
1932 . . . . .	16,9	40,8	25,8	11,1	5,2	0,2
1933 . . . . .	18,2	39,1	25,0	11,6	6,1	0,0
1934 . . . . .	17,7	39,7	24,7	11,8	6,0	0,1
1935 . . . . .	20,1	37,1	22,7	12,7	7,4	—
1936 . . . . .	19,9	36,9	24,0	12,8	6,4	—
1937 . . . . .	16,2	33,2	24,8	16,1	9,7	—
1938 . . . . .	18,9	35,0	23,4	14,8	7,8	0,1
1939 . . . . .	15,4	30,7	25,4	20,6	7,9	—
1940 . . . . .	19,9	32,4	22,6	17,5	7,5	0,1
1941 . . . . .	16,6	28,1	24,6	23,1	7,3	0,3
1942 . . . . .	13,3	23,0	20,3	28,8	14,4	0,2
1943 . . . . .	12,1	19,2	16,1	31,0	21,4	0,2
1944* . . . . .	13,1	16,7	12,0	28,1	30,0	0,1
1945* . . . . .	15,2	14,7	8,3	19,9	40,0	1,9
1946* . . . . .	22,9	16,1	6,8	15,6	38,2	0,4

Tabel 7. Procentuele leeftijdsverdeling der ziektecijfers, per leeftijdsgroep, per jaar.



Grafiek 6. Procentuele leeftijdsverdeling der ziektecijfers (1923—1946 per leeftijdsgroep.

gerekend. We zien hieruit, dat de relatieve frequentie der ziektegevallen onder 18—29-jarigen ongeveer 6,5 maal zo hoog is geworden; die der 30-jarigen en ouderen 4,5 maal, die der 12—17-jarigen 2,5 maal, terwijl de 0—5-jarigen en de 6—11-jarigen een relatieve daling van ongeveer 40, resp. 60 % vertonen.

Een opvallend verschijnsel komt aan het licht bij de beschouwing van de jaarlijkse ziektecijfers der 0-jarigen. Deze leeftijd blijkt n.l. een afzonderlijke positie in te nemen, daar de ziektegevallen onder de zuigelingen, in tegenstelling tot die der oudere kinderen, geen procentuele daling ondergaan. Grafiek 9 toont dit overzichtelijk aan, hierbij de 0-jarigen vergelijkend met de 1—4-jarige kleuters.

In hoofdstuk VIII (blz. 101) hoop ik hier nader op terug te komen.

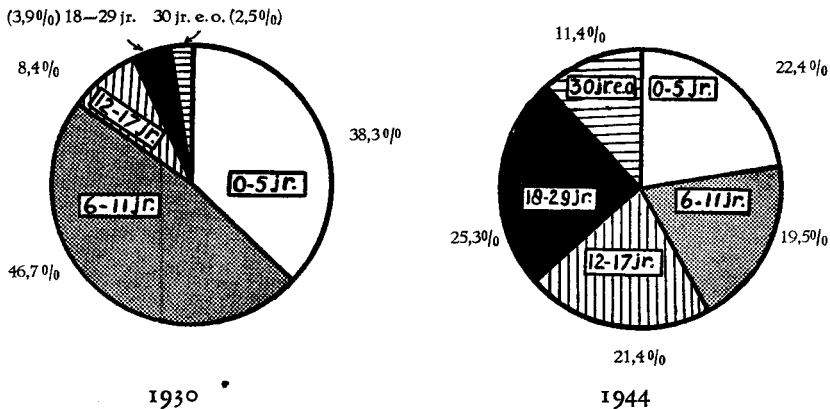
Leeftijdsgroepen	Percentage ziektegevallen		1944 op basis 1930 = 100
	1930	1944 *	
0—5-jarigen . . . . .	38,3	22,4	58,5
6—11- „ . . . . .	46,7	19,5	41,8
12—17- „ . . . . .	8,4	21,4	254,8
18—29- „ . . . . .	3,9	25,3	648,7
30-jarigen en ouderen . . . . .	2,5	11,4	456,0
Totaal aantal ziektegevallen . . .	7.450	60.269	

Tabel 8. Procentuele leeftijdsverdeling der ziektegevallen, 1930 en 1944.

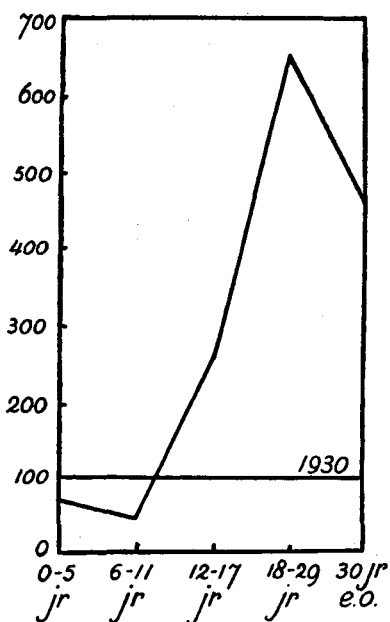
Het is van belang na te gaan, of een terugkeer in de gesignaleerde leeftijdsverschuiving optreedt, als de epidemie de top heeft overschreden. Inderdaad blijkt uit grafiek 6, dat de curven der verschillende leeftijdsgroepen omstreeks 1945 van richting veranderen. Slechts de 8—11-jarigen maken hierop een uitzondering, wellicht als gevolg van de onder hen uitgevoerde vaccinaties.

Een nader onderzoek wees uit, dat de bedoelde terugkeer in het Zuiden des lands eerder optrad dan in het Noorden.

Het verschijnsel der leeftijdsverschuiving der ziektegevallen werd ook in andere landen waargenomen. H i r s z f e l d en L a c k i (1936) beschreven het voor Polen, H o t t i n g e r (1943) voor Zwitserland en B ü r g e r s (1935) voor Duitsland. De verandering in leeftijdsverdeling was in deze landen naar het schijnt minder sterk dan in ons land, daar alle genoemde schrijvers spreken van een verschuiving der ziektegevallen onder de 0—5-jarigen naar de schoolplichtige leeftijd.



Grafiek 7. Procentuele leeftijdsverdeling der ziektegevallen, 1930 en 1944.



Grafiek 8. Zie tekst.

Blondeau, Février en Gruner (1946) deelden evenwel met betrekking tot het door Frankrijk bezette deel van Berlijn mede, dat de diphtherie daar endemisch was en geen enkele leeftijd spaarde.

De vraag ligt voor de hand, of de diphtherie in de loop der eeuwen altijd een kinderziekte is geweest. Uit het uitvoerige werk van Maathuis (1938) krijgt men inderdaad deze indruk. Er zijn evenwel publicaties verschenen, die aantonen, dat er uitzonderingen op deze regel bestaan.

Hansen (1924) vond in een handschrift van Friedleib (1826—1829) een beschrijving van een op het Deense eiland Langeland opgetreden diphtherie-epidemie, die veel slachtoffers zou hebben gemaakt onder personen boven de 70-jarige leeftijd.

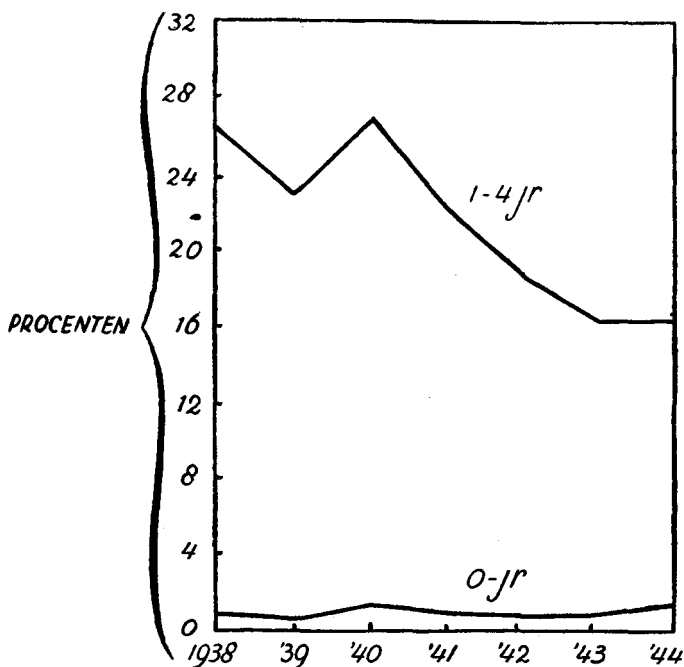
Volgens Boh n<sup>1)</sup> (1859) zouden tijdens een croup-epidemie, die van 1856—1857 heerste in Koningsbergen, veel sterfgevallen onder ouderen zijn voorgekomen. Claes (1870) beschrijft een epidemie in Mühlhausen, waarbij 47,3 % der ziektegevallen optrad onder personen boven de 10-jarige leeftijd, en 31 % onder personen boven de 20-jarige leeftijd.

### § 5. De gevoeligste leeftijden.

Bij het onderzoek betreffende de vraag, welke leeftijdsgroepen het gevoeligst zijn voor diphtherie, stonden mij ten dienste de jaarlijkse leeftijdsverdeling der sterfgevallen over 1915—1944 en der ziektegevallen van 1923—1946. In deze tijdvakken werden resp. aangegeven 14.998 sterfgevallen en 283.167 ziektegevallen, waarvan 281.594 met leeftijdsopgave.

Ten eerste vroeg ik mij af, onder welke leeftijd de meeste diphtheriegevallen voorkwamen. In verband met de verschui-

<sup>1)</sup> Aangehaald door Kisskalt (1924).



Grafiek 9. Percentage ziektegevallen onder zuigelingen en 1—4-jarigen (1938—1944).

ving der leeftijdsverdeling der ziektegevallen, die vooral in de jaren na 1938 belangrijk was, zou men kunnen menen, dat in verschillende perioden niet steeds dezelfde leeftijd het hoogste aantal ziektegevallen vertoont. Dit nu blijkt niet het geval te zijn. In tabel 9 en bijbehorende grafiek 10 vindt men de procentuele leeftijdsverdeling van het aantal ziektegevallen met bekende leeftijd, ten eerste voor de gehele periode 1923—1946, vervolgens voor 1923—1934 (omvattend de epidemie van 1930), 1935—1939 (interval tussen twee epidemieën) en tenslotte voor 1940—1946 (het grootste gedeelte van de epidemie van 1944/45). De cijfers van dit laatste tijdvak zijn, zoals later zal blijken, beïnvloed door de vaccinaties.

Steeds blijken de omstreeks 4-jarigen procentueel het grootste aantal ziektegevallen aan te wijzen.

Terloops wil ik hier reeds op een ander zeer merkwaardig verschijnsel wijzen. Er blijken tussen verschillende streken van ons land grote verschillen in leeftijdsverdeling te bestaan. Grafiek 11 (blz. 27) brengt dit tot uitdrukking. Hierin vindt men

Leeftijd(-sgroep)	T i j d v a k k e n			
	1923/1946	1923/1934	1935/1939	1940/1946
0-jarigen . . . . .	1,5	1,2	0,9	1,6
1- " . . . . .	3,3	3,2	3,3	3,4
2- " . . . . .	5,0	6,3	6,0	4,6
3- " . . . . .	6,1	9,2	8,2	5,2
4- " . . . . .	6,5	11,1	9,2	5,2
5- " . . . . .	6,0	10,9	9,2	4,7
6- " . . . . .	5,4	9,8	8,3	4,2
7- " . . . . .	4,8	8,6	8,1	3,7
8- " . . . . .	4,2	7,0	7,3	3,4
9- " . . . . .	3,8	6,0	6,4	3,2
10- " . . . . .	3,7	5,0	5,5	3,3
11- " . . . . .	3,2	3,8	4,8	3,0
12- " . . . . .	3,1	2,9	4,1	3,2
13- " . . . . .	2,8	1,9	2,7	3,1
14- " . . . . .	2,8	1,5	2,5	3,2
15-19-,, . . . . .	13,4	4,0	5,8	16,0
20-24-,, . . . . .	9,7	2,9	3,2	11,5
25-29-,, . . . . .	5,3	1,6	1,7	6,3
30-39-,, . . . . .	5,6	2,1	1,8	6,6
40-49-,, . . . . .	2,4	0,7	0,6	2,9
50- " en ouderen .	1,4	0,3	0,4	1,7
Totaal . . . . .	100,0	100,0	100,0	100,0
Totaal ziektegevallen met bekende leeftijd	281.594	55.284	6.918	219.392

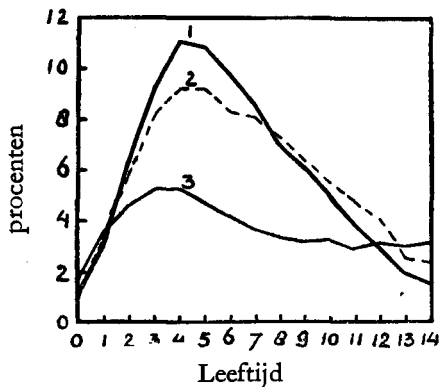
Tabel 9. Procentuele leeftijdsverdeling der ziektegevallen per levensjaar.

voor het Rijk en de verschillende provincies — de laatste duidelijkshalve tot groepen samengevoegd —, welke percentages van de in het betrokken gebied in het tijdvak van 1924—1946 aangegeven ziektegevallen voorkwamen onder de 0—10-jarigen, voor elke leeftijd afzonderlijk. We zien hieruit, dat in provincies als Zuid-Holland, Noord-Brabant en Limburg de diphtherie veel meer slachtoffers maakt onder de jonge kinderen dan b.v. in Friesland en Zeeland. Bij verlenging der curve zou blijken, dat boven de 15-jarige leeftijd de lijnen van Friesland het hoogst, die van Z.-Holland, N-Brabant en Limburg het laagst lopen.

Vergelijkt men nu grafiek 11 met grafiek 10, dan ziet men, dat de tussen de tijdvakken 1923—'34, 1935—'39 en 1940—'46 bestaande verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen ongeveer even groot zijn als de verschillen, die tussen bepaalde provinciegroepen n o r m a l i t e r bestaan.



De bovenbeschreven methode voor het onderzoek naar de gevoeligste leeftijden houdt geen rekening met de leeftijdsopbouw der bevolking: er zijn gewoonlijk meer kinderen van 0—4 jaar dan van 10—14 jaar. Ik heb daarom voor de leeftijd (-sgroepen) 0-jarigen, 1—4-5—14-, 15—29-, 30—49-jarigen, 50-jarigen en ouderen de gemiddelde morbiditeit berekend over de



Grafiek 10. Procentuele leeftijdsverdeling der ziektegevallen.

- 1 = 1923—1934.
- 2 = 1935—1939.
- 3 = 1940—1946.

tijdvakken 1923—1934, 1935—1939, 1940—1946, en over de gehele periode 1923—1946. In elk van deze tijdvakken wijst, zoals blijkt uit tabel 10 en grafiek 12 de leeftijdsgroep der 1—4-jarigen de hoogste morbiditeit aan, waarbij valt op te merken, dat dit cijfer voor de 5—14-jarigen niet veel lager is.

Een soortgelijk onderzoek gaat uit van de sterftecijfers, en betreft het tijdvak 1915—1944. Ook hierbij (tabel 11 en grafiek 13, blz. 30) zijn het wederom de 1—4-jarigen, die de hoogste mortaliteit vertonen. De cijfers der 5—14-jarigen zijn thans veel lager. Blijkbaar is de letaliteit der schooljeugd belangrijk lager dan van de kinderen beneden de schoolplichtige leeftijd. In de volgende paragraaf kom ik hier nader op terug.

Tijdvakken	Leeftijdsgroepen						
	0-jr.	1—4-jr.	5—14-jr.	15—29-jr.	30—49-jr.	50 jr. e.o.	Alle leeft.
1923—1946 Z.	4.161	58.729	112.339	79.793	22.547	4.025	281.594
Mb.	9,2	35,8	29,0	14,5	3,9	0,7	13,4
1923—1934 Z.	661	16.462	31.730	4.699	1.542	190	55.284
Mb.	3,2	20,7	16,8	1,9	0,7	0,1	6,0
1935—1939 Z.	60	1.851	4.076	734	170	27	6.918
Mb.	0,7	5,7	4,9	0,7	0,2	0,0	1,6
1940—1946 Z.	3.440	40.416	76.533	74.360	20.835	3.808	219.392
Mb.	25,4	83,1	67,1	46,1	12,1	3,0	34,3

Tabel 10. Ziektcijfers (Z.) en gemiddelde morbiditeit per 10.000 aanwezigen (Mb.) van verschillende leeftijdsgroepen.

Tijdvakken	Leeftijdsgroepen						Alle leeft.
	0-jr.	1—4-jr.	5—14-jr.	15—29-jr.	30—49-jr.	50 jr. jr. e.o.	
1915—1944 S.	1.015	6.894	5.266	1.195	321	206	14.897
Mt.	18,8	35,1	11,3	1,8	0,5	0,5	6,3
1915—1922 S.	267	2.283	1.580	182	52	26	4.390
Mt.	21,4	47,5	13,6	1,3	0,4	0,3	8,2
1923—1934 S.	125	1.549	1.376	49	26	20	3.145
Mt.	6,1	19,5	7,3	0,3	0,1	0,1	3,4
1935—1939 S.	14	152	228	10	8	3	415
Mt.	1,7	4,7	2,8	0,1	0,1	0,0	1,0
1940—1944 S.	609	2.910	2.082	954	235	157	6.947
Mt.	62,6	83,3	25,2	8,3	1,9	1,6	15,2

Tabel 11. Aantal sterfgevallen (S.) en gemiddelde mortaliteit per 100.000 aanwezigen (Mt.) van verschillende leeftijdsgroepen.

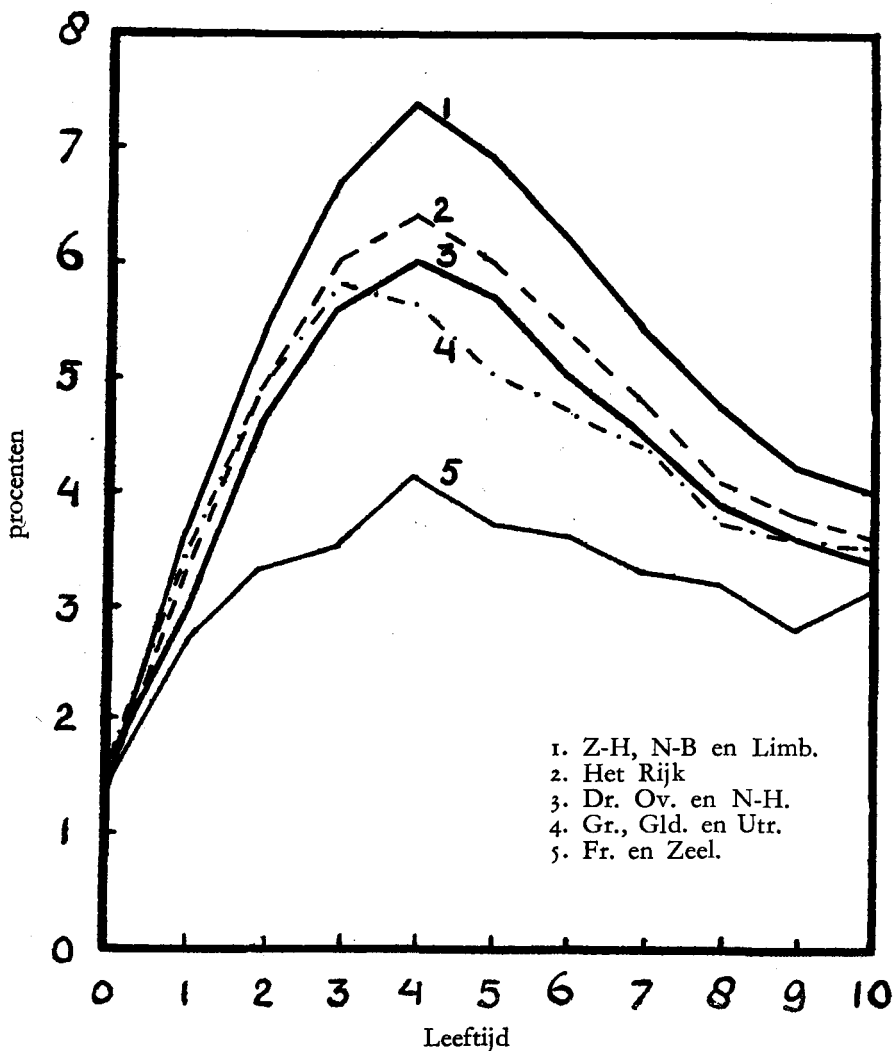
## § 6. Letaliteit.

Zoals reeds eerder is opgemerkt, daalt in ons land de letaliteit der diphtherie van 1901—1914 vrij regelmatig, terwijl ook daarna nog enige daling is waar te nemen (tabel 4). De betrouwbaarheid der letaliteitscijfers is evenwel betrekkelijk, daar zij zijn gebaseerd op ziekte- en sterftcijfers, waarvan vooral de eersten niet zeer betrouwbaar zijn. Zo heb ik enige malen waargenomen, dat volgens de sterftestatistiek sterfgevallen aan diphtherie waren voorgekomen in gemeenten, waar in een jaar tijds geen ziektegevallen waren aangegeven.

Daar de statistiek der ziektegevallen onvolledig en die der sterfgevallen waarschijnlijk tamelijk nauwkeurig is, zal elk op de normale wijze berekend letaliteitscijfer hoger zijn dan het werkelijke. Dit bezwaar legt minder gewicht in de schaal, indien men de letaliteitscijfers van verschillende leeftijdsgroepen, of van verschillende tijdvakken *onderling* wil vergelijken. Ook hierbij doen zich evenwel moeilijkheden voor.

### *De letaliteit onder verschillende leeftijdsgroepen.*

Uit tabel 12 en grafiek 14 (blz. 31) wordt duidelijk, dat tussen verschillende leeftijdsgroepen belangrijke verschillen in letaliteit bestaan. Het hoogste cijfer vindt men bij de zuigelingen, die in 1923—1943 een sterfte van ong. 26 % aanwijzen. Na het eerste levensjaar daalt de letaliteit regelmatig. De leeftijdsgroep der 15—49-jarigen blijft zelfs beneden 2 %. Daarentegen is het cijfer der boven 50-jarigen betrekkelijk hoog, ong. 8 %. Hierbij moet men evenwel bedenken, dat de diagnostiek —

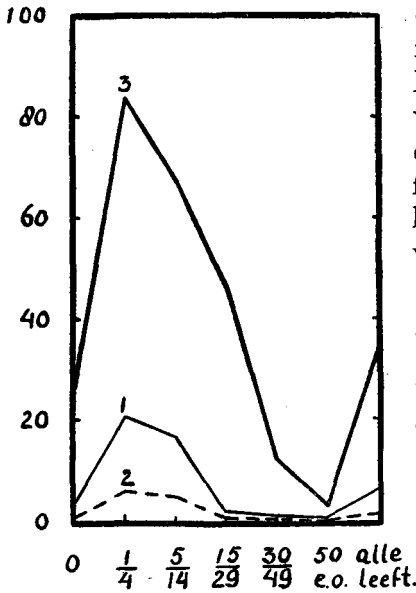


Grafiek 11. Procentuele leeftijdsverdeling der ziektegevallen per provinciegroep (1924—1946).

en daarmee de aangifte — der diphtheriegevallen onder zuigelingen enerzijds, en onder personen van 50 jaar en ouder anderzijds, waarschijnlijk meer te wensen overlaat dan ten aanzien van de overige leeftijden het geval is. Hierdoor zijn speciaal de letaliteitscijfers van de jongste en de oudste leeftijdsgroepen te hoog. Dit neemt niet weg, dat m.i. op grond van de gegevens van tabel 12 mag worden aangenomen, dat de letaliteit der diphtherie in het algemeen daalt, naarmate de leeftijd der patiënten hoger is.

*De letaliteit tijdens verschillende jaren.*

Ook indien wij aannemen, dat in een aantal achtereenvolgende jaren in ongeveer gelijke mate wordt voldaan aan de plicht tot aangifte van de ziektegevallen, is het niet zonder meer mogelijk de over deze jaren berekende letaliteitscijfers onderling te vergelijken.



Grafiek 12. Morbiditeit/10.000 aanw. van verschill. leeftijds-groepen.

- 1 = 1923—1934.
- 2 = 1935—1939.
- 3 = 1940—1946.

Boven werd n.l. aangetoond, dat de letaliteit hoger is naar mate de patiënten jonger zijn. Hieruit volgt, dat men in jaren waarin de diphtherie zich als een echte kinderziekte manifesteert, in het algemeen een hoger letaliteitscijfer mag verwachten, dan in jaren, waarin ook onder ouderen veel ziektegevallen voorkomen. Treedt dus in een bepaald tijdvak een verschuiving in de leeftijdsverdeling der ziektegevallen op, dan heeft dit tot gevolg, dat een onderlinge vergelijking van de letaliteitscijfers tijdens de verschillende jaren van dit tijdvak niet goed mogelijk is.

Ik heb getracht deze storende factor uit te schakelen door de leeftijdsverdeling der ziektegevallen te standaardiseren. Het principe, dat hieraan ten grondslag ligt is analoog met dat van

K ö r ö s i. K ö r ö s i beseftte, dat bepaalde gegevens — b.v. sterftcijfers — van verschillende bevolkingen niet goed met elkaar vergeleken kunnen worden, indien de leeftijdsopbouw van deze bevolkingen niet dezelfde is. Zoals bekend, heeft hij de samenstelling der bevolking van Zweden per 31 December 1880 als standaard aangenomen. Indien men nu volgens deze methode b.v. de algemene mortaliteit van twee bevolkingen wil vergelijken, berekent men de mortaliteitscijfers, die men zou mogen verwachten, indien beide bevolkingen eenzelfde leeftijdsopbouw zouden hebben als Zweden had in 1880.

Uitgaande van de hieraan ten grondslag liggende gedachten-

Tijdvakken	Leeftijdsgroepen						
	0-jr.	1—4-jr.	5—14-jr.	15—29-jr.	30—49-jr.	50 jr. e.o.	Alle leeft.
1923—1943	25,97	9,78	3,96	1,78	1,87	8,18	5,52
1923—1934	18,91	9,41	4,34	1,04	1,69	10,53	5,64
1935—1939	23,33	8,21	5,59	1,36	4,71	11,11	5,90
1940—1943	32,04	10,40	3,46	1,94	1,82	7,39	4,70

Tabel 12. Letaliteit per leeftijdsgroep.

gang heb ik de leeftijdsverdeling der in Nederland over het 20-jarig tijdvak 1923—1942 aangegeven ziektegevallen als standaard van berekening aangenomen. Tijdens het grootste gedeelte van dit tijdvak vertoonde de diphtherie zich als een echte kinderziekte, en kwam meer dan 70 % der ziektegevallen voor onder de eerste tien levensjaren. Van 1937 af daalt dit percentage tot 46,6 in 1942. In het genoemde tijdvak werden 88.731 ziektegevallen met bekende leeftijd aangegeven. De leeftijdsverdeling hiervan was de volgende:

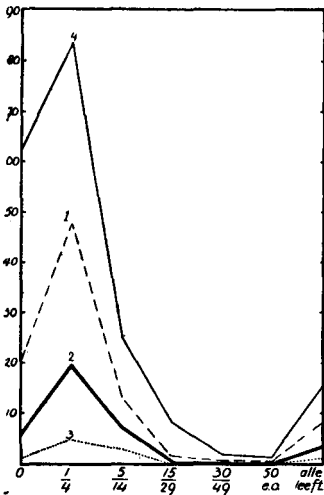
0—4-jarigen	27,7 %	
5—14- „	56,1 %	
15—29- „	12,9 %	} 16,2 %
30—49- „	2,9 %	
50-jarigen en ouderen	0,4 %	

Daar de letaliteit onder de 30—49-jarigen ongeveer dezelfde is als onder de 15—29-jarigen (zie tabel 12) en het aantal ziektegevallen onder 50-jarigen en ouderen zeer gering is, heb ik de leeftijdsgroepen der boven 15-jarigen tot één groep verenigd. Verder heb ik gemakshalve de percentagecijfers afgerond op gehele getallen. Hierdoor werd de **standaard leeftijdsverdeling** als volgt:

0—4-jarigen	28 %
5—14- „	56 %
15- „ en ouderen	16 %

Als voorbeeld van berekening diene het jaar 1942. In tabel 13 vindt men de aantallen ziekte- en sterfgevallen, alsmede de letaliteit in elk der drie genoemde leeftijdsgroepen.

We willen nu berekenen, welke letaliteit we voor 1942 zouden kunnen verwachten, indien de leeftijdsverdeling der ziektegevallen dezelfde was geweest als de standaard.



Grafiek 13. Mortaliteit/100.000 aanw. van verschillende leeftijdsgroepen.

- 1 = 1915—1922
- 2 = 1923—1934
- 3 = 1935—1939
- 4 = 1940—1944

a. Per 100 ziektegevallen zouden er dan 28 zijn voorgekomen onder de 0—4-jarigen. Daar de letaliteit onder deze leeftijdsgroep in 1942 11,3 bedroeg, zouden onder deze 28 ziektegevallen  $28 \times 11,3 : 100 = 3,16$  sterfgevallen zijn opgetreden.

b. Van elke 100 ziektegevallen komen er volgens de standaard 56 voor rekening van de 5—14-jarigen, die in 1942 een letaliteit van 3,4 vertoonden. Dit betekent  $56 \times 3,4 : 100 = 1,90$  sterfgevallen onder die leeftijdsgroep.

c. In 1942 was de letaliteit onder de 15-jarigen en ouderen 1,9. Bij de standaard-leeftijdsverdeling zouden per 100 ziektegevallen er 16 onder deze leeftijdsgroep zijn voorgekomen. Dit zou

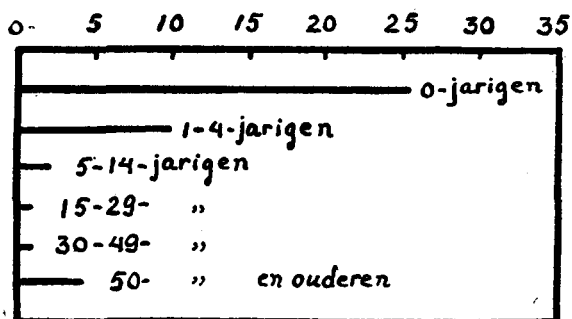
een sterfte van  $16 \times 1,9 : 100 = 0,30$  hebben veroorzaakt.

Tellen we thans de sterfgevallen op, dan vinden we, dat in 1942 per 100 ziektegevallen  $3,16 + 1,90 + 0,30 = 5,36$  sterfgevallen zouden zijn voorgekomen, indien de leeftijdsverdeling der ziektegevallen dezelfde was geweest als de standaard-leeftijdsverdeling. 5,36 is dus het gestandaardiseerde letaliteitscijfer.

In tabel 4 en grafiek 15 vindt men voor elk der jaren 1922—1944 de op normale wijze berekende en de gestandaardiseerde letaliteit. Zoals men ziet, bestaan er vooral in de laatste jaren van dit tijdvak niet onbelangrijke verschillen tussen deze letaliteitscijfers. Het gestandaardiseerde cijfer van 1943, n.l. 5,69, is 28 % hoger dan het niet-gestandaardiseerde, dat 4,44 bedraagt. Het verschil is significant.

Leeftijdsgroepen	Ziektegevallen	Sterfgevallen	Letaliteit
0—4 jaar . . . . .	3.804	428	11,3
5—14 jaar . . . . .	9.831	336	3,4
15-jarigen en ouder . . . . .	5.742	109	1,9

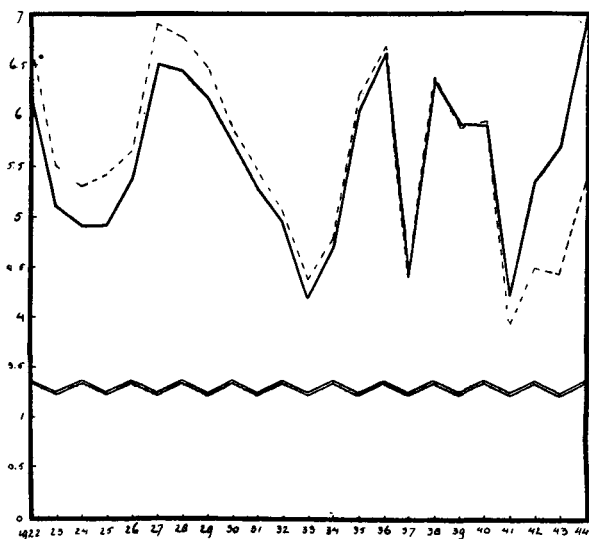
Tabel 13.



Grafiek 14. Letaliteit per leeftijdsgroep (1923—1943).

De verschillen tussen de op normale wijze berekende en de gestandaardiseerde letaliteit komen duidelijk uit in grafiek 16. Hierin is voor elk jaar de eerstgenoemde op 100 gesteld, en werd de laatstgenoemde op deze basis omgerekend.

Naar het schijnt is de letaliteit tijdens de jaren 1940—1944 in vergelijking met eraan voorafgaande jaren, niet hoog geweest. Het is niet gemakkelijk uit te maken, of dit in werkelijkheid ook het geval was. Hierbij doet zich namelijk de vraag voor, of tijdens de oorlogsjaren de aangifte der ziektegevallen meer of minder volledig plaats vond dan voorheen. Enkele inspecteurs schijnen de indruk te hebben, dat er minder trouw werd aangegeven. Indien deze indruk juist is, zou dat



Grafiek 15. Letaliteit zonder (---) en met (—) standaardisering van de leeftijdsverdeling der ziektegevallen.

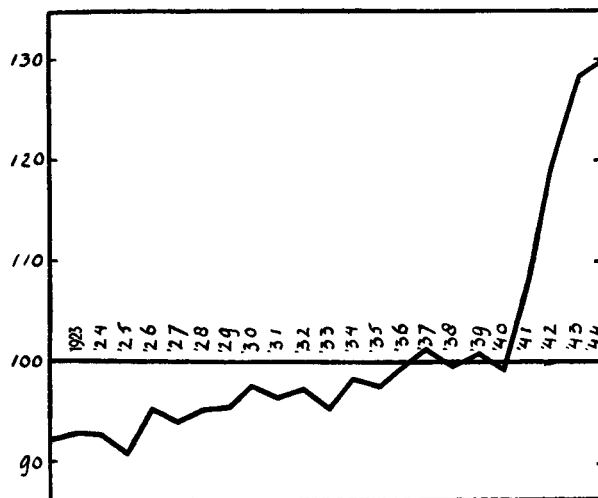
Gemeentengroep	Ziekte- gev.	Sterf- gev.	Letali- teit
A-gemeenten (>100.000 inw.) . . . . .	13.625	610	4,48
B <sub>1</sub> - „ (50.001—100.000 inw.) . . . . .	6.680	289	4,33
B <sub>2</sub> - „ (20.001— 50.000 inw.) . . . . .	6.875	359	5,22
C- „ ( 5.001— 20.000 inw.) . . . . .	14.782	764	5,17
D- „ (<5.001 inw.) . . . . .	9.758	519	5,32

Tabel 14. Letaliteit per gemeentengroep (1931—1942).

zelfs betekenen dat de letaliteitscijfers ten opzichte van die van vroeger jaren te hoog zijn uitgevallen.

Het is ook door anderen waargenomen, dat de letaliteit tijdens een epidemie niet altijd hoog is (o.a. B ü r g e r s, 1935). D e R u d d e r (1934) onderscheidt zelfs echte epidemieën, die o.a. gekenmerkt zouden zijn door een hoge letaliteit, en pseudo-epidemieën, die dit verschijnsel niet vertonen.

Ik heb me afgevraagd, of er verschillen bestaan in de letaliteit der diphtherie tussen de verschillende gemeenten, ingedeeld naar het inwonertal. Ik beschikte hiervoor over de ziekte- en sterftcijfers per gemeente en per gemeentengroep over het tijdvak 1931—1942. Het resultaat van deze berekeningen vindt men in tabel 14.



Grafiek 16. Gestandaardiseerde letaliteit (1923—1944), de niet-gestandaardiseerde op 100 gesteld.



We zien hierin dat de letaliteit in het algemeen hoger is, naarmate de gemeenten kleiner zijn. De waarde van deze uitkomst is evenwel betrekkelijk gering, daar de leeftijdsverdeling der ziektegevallen in deze gemeentengroepen onderling sterk verschilt (zie hoofdstuk V). Het was niet mogelijk op deze cijfers een standaardisatie toe te passen, daar de leeftijdsverdeling der sterfgevallen voor de verschillende gemeentengroepen niet bekend is. Bovendien bestaat de mogelijkheid, dat in het algemeen in de grote gemeenten aan de aangifteplicht beter wordt voldaan dan in de kleinere, daar in de eerstgenoemden een groter percentage der diphtherie-patiënten klinisch wordt behandeld. Ik vermeld dit resultaat slechts, omdat het later bij de beschouwing der vaccinatie-resultaten opnieuw ter sprake komt.

## Hoofdstuk II.

### DE SNELHEID, WAARMEE DE DIPHTHERIEBACIL ZICH VERSPREIDT IN EEN DICHTBEVOLKT GEBIED. DE BACILLENDRAGERS.

Diphtherie is een „facultatieve infectieziekte” (H a m b u r g e r, 1937): niet elke bacillendragers wordt ziek. Binnen een bevolking, waarin de ziekte endemisch is, is steeds het aantal gezonde bacillendragers groter dan het aantal zieken. F r i e d e m a n n (1928) en M o l d o v a n (1926) (blz. 172) komen tot de conclusie, dat slechts ongeveer 3 %, resp. 5 % der ziektegevallen wordt veroorzaakt door contact met zieken, en 97 %, resp. 95 % door contact met gezonde bacillendragers.

Om een goed inzicht te krijgen in de epidemiologie van de diphtherie is het noodzakelijk zich rekenschap te geven van het aantal bacillendragers, dat pleegt voor te komen in een dichtbevolkt, „durchseucht” milieu, en van de snelheid, waarmee de diphtheriebacil zich in een dergelijk milieu verspreidt.

O'Meara (1931) en von Bókay (1932) publiceren lijsten van door hen uit de literatuur verzamelde mededelingen betreffende het voorkomen van bacillendragers binnen een bevolking, waarin zich diphtheriegevallen voordoen. Uit deze lijsten neem ik alleen die mededelingen over, die betrekking hebben op een groot aantal onderzochte personen (tabel 15). Ook de onderzoekingen, uitgevoerd op soldaten en zuigelingen, onderzoekingen dus, die gewoonlijk plaats hebben in gesloten inrichtingen, en die vaak een zeer hoog percentage bacillendragers (tot 85 %) aantonen, laat ik onvermeld.

M a r c u s e (1931) vond bij 102.648 kinderen 0,68 % bacillendragers, O'M e a r a (1931) onder 1000 schoolkinderen te Dublin 5 % bacillendragers. 46 % der onderzochte culturen was virulent.

K a i s e r en L o d e (1936) hebben gedurende twee jaar twee maal per week kelen van scholieren uitgestreken. In Innsbrück bleef slechts 2 % van de door hen onderzochte

Schrijver	Aantal onderz. personen	Percentage bac.dragers	Dragers van virulente bacillen in procenten van het aantal onderzochten
Doull-Fales . . . . .	7.740	5,25	1,75
Königl. Ungar. Hygien. Inst. . . . .	44.067	2,0	•
Fischer . . . . .	4.081	2,0	•
Forbes . . . . .	9.209	5,9	± 3,9
Kliewe-Hofmann . . . . .	3.272	5,70	•
Moss-Guthrie . . . . .	1.217	3,61	0,60
Pieper . . . . .	36.824	1,06	•
Scholley . . . . .	1.000	3,80	1,80
Slack-Arms . . . . .	4.500	1,0	•
Ustvedt . . . . .	4.277	4,50	•

Tabel 15.

kinderen vrij van bacillen, te Linz 30 %. In dit tijdvak werd te Linz geen der onderzochte kinderen ziek.

H e r d e r s c h è e (1946) neemt aan, dat in grote steden 2 % der inwoners bacillendrager is. D e g k w i t z (1933) geeft op voor grote steden in diphtherie-arme tijden: 0,5—5 %, en schat het percentage voor steden als New York op 6 (1926). F r i e d e m a n n (1928) vermoedt, dat in grote steden 2,5 % der inwoners virulente bacillen herbergt.

Al deze getallen kunnen niet meer dan een indruk geven. De meeste onderzoekers onderzochten alleen de keel, niet de neus. Op het vraagstuk betreffende de pseudo-diphtheriebacil, dat hierbij ook van belang is, wil ik niet ingaan; ook niet op de waarde van de keeluitstrijk. De stand van de endemie, die waarschijnlijk eveneens van invloed is op de gevonden percentages, was tijdens de verschillende onderzoeken niet dezelfde. In de stad komen meer bacillendragers voor dan op het platteland. Zo zijn er meer factoren, die de uitkomsten kunnen hebben beïnvloed.

Er bestaat verschil van mening over de vraag, of de diphtheriebacil ubiquitair genoemd moet worden. Sommigen (v o n B ó k a y, 1932; P i e p e r, 1928) wijzen er op, dat slechts een gering deel der bevolking bacillendrager is, anderen (d e R u d d e r, 1934; F r i e d e m a n n, 1928, D e g k w i t z, 1928) zijn op grond van de bij massa-onderzoekingen gevonden percentages bacillendragers van mening, dat geen mens aan besmetting met de diphtheriebacil ontkomt, en noemen de bacil daarom „practisch ubiquitair”.

We moeten hierbij bedenken, dat de „Durchseuchung” de dimensie van een snelheid heeft (d e R u d d e r). Anders gezegd: de factor „tijd” moet worden ingeschakeld bij onze beschouwingen over het al of niet ubiquitair zijn van de diphtheriebacil. Het gaat er niet zozeer om te weten, welk percentage ener bevolking op een zeker ogenblik bacillendrager is, maar welk percentage dit in de loop van een bepaalde tijd wordt. We moeten dus de gemiddelde duur van het bacillendragen in rekening brengen.

In het navolgende wil ik trachten de snelheid te berekenen, waarmede de diphtheriebacil zich in een dichtbevolkt gebied verspreidt. Hierbij ga ik ervan uit, dat de gemiddelde duur van het contact-bacillendragen 10 dagen is. Dit werd zowel door G e g e n b a u e r en G o t t l i e b (1931) als door D u d l e y (1934) waargenomen. Ook O t t o (1910) kwam tot een dergelijke uitkomst.

Bij gelijkblijvende stand van de endemie of epidemie hebben we geen reden aan te nemen, dat het aantal bacillendragers belangrijk zal toe- of afnemen. Gemakshalve willen we nu veronderstellen, dat om de 10 dagen een bepaald percentage der bevolking bacillendrager wordt, dit 10 dagen blijft, om daarna vrij van bacillen te worden, terwijl tegelijkertijd opnieuw eenzelfde bevolkingspercentage wordt besmet. Deze suppositie, die natuurlijk in strijd is met de werkelijkheid, vereenvoudigt de berekening, en heeft op de uiteindelijke uitkomst geen invloed.

Uitgaande van deze veronderstelling, zou een jaar dus  $365 : 10 = 36,5$  „generaties” van bacillendragers tellen. Ter vereenvoudiging stellen we dit op 36, en brengen daarmede tevens in rekening, dat een gering deel der geïnfecteerden — volgens een ruwe schatting ongeveer  $0,4\%$  — (blz. 113) ziek wordt, en gedurende een langere tijd bacillendrager blijft.

Indien dus in een bevolking 1 % bacillendragers voorkomt, zou per jaar 36 % der inwoners gedurende gemiddeld 10 dagen bacillendrager zijn. Na 2 jaar zou 72 %, en na 3 jaar zou de gehele bevolking bacillendrager zijn geweest. In deze berekening, die door verschillende aanhangers der ubiquiteitstheorie (Gegenbauer, 1933; Friedemann, 1928; K a t h e, 1939) aldus wordt uitgevoerd, schuilt een onjuistheid. Het is n.l. niet te verwachten, dat bij elke overdracht van de bacil alleen die personen geïnfecteerd worden, die in de loop van het jaar nog geen bacillendrager zijn geweest. Naarmate het jaar voortschrijdt, zullen meerdere personen 2 of 3 maal besmet worden, en de verspreiding der bacil over de bevolking zal dus langzamer verlopen, dan boven werd aangenomen.

Deze onjuistheid legt, gezien de onvolmaaktheid der methode, weinig gewicht in de schaal, indien de berekening wordt beperkt tot een jaar. Zij wordt echter wel van belang, indien soortgelijke berekeningen op een langer tijdsbestek betrekking hebben, zoals in hoofdstuk III het geval is. Mede terwille daarvan volgt hieronder een verbeterde methode tot berekening van de snelheid, waarmee de diphtheriebacil zich in een „durchseucht” milieu verspreidt.

Nemen we aan, dat aan het begin van een jaar  $p$  % der bevolking bacillendrager is, dan zal aan het einde der eerste periode van 10 dagen  $\frac{p}{100} \times$  het aantal inwoners wel, en  $(\frac{1-p}{100}) \times$  het aantal inwoners niet besmet zijn geweest. Ter vereenvoudiging laten we verder „x aantal inwoners” weg, en stellen  $\frac{p}{100} = i$

Aan het einde van de eerste periode is dus

1 maal bacillendrager geweest:  $i$  (groep 1)

o maal bacillendrager geweest:  $1-i$  (groep 2).

Aan het begin van de tweede periode wordt van elk dezer beide groepen  $p$  %, d.i.  $i$ , geïnfecteerd. Van groep 1 wordt dus  $i^2$  bacillendrager, en wel voor de tweede maal. De rest, n.l.  $i-i^2$ , d.i.  $i(1-i)$  wordt niet voor de tweede maal geïnfecteerd. Van groep 2 wordt in de tweede periode  $i(1-i)$  bacillendrager, de rest, n.l.  $(1-i) - i(1-i)$ , d.i.  $1-2i-i^2$ , d.i.  $(1-i)^2$ , blijft vrij van bacillen. De toestand aan het einde van de tweede periode is dus:

2 maal besmet:  $i^2$ ; o maal besmet:  $(1-i)^2$ ; 1 maal besmet:  $i(1-i)$ , n.l. diegenen uit groep 1, die in de tweede periode niet voor de tweede maal bacillendrager worden, vermeerderd met nogmaals  $i(1-i)$ , n.l. degenen uit groep 2, die in de tweede

periode voor de eerste maal bacillendrager zijn. Totaal dus: 1 maal besmet  $2i(1-i)$ .

Op dezelfde wijze doorredenerend vinden we aan het einde van de derde periode:

3 maal bacillendrager geweest:  $i^3$ ; 2 maal bacillendrager geweest:  $3i^2(1-i)$ ; 1 maal bacillendrager geweest:  $3i(1-i)^2$ ; 0 maal bacillendrager geweest:  $(1-i)^3$ . Enzovoorts.

Men onderkent in deze producten de termen, die men verkrijgt door ontwikkeling van de macht

$$\{i + (1-i)\}^n.$$

Men kan deze termen vinden met behulp van de formule:

$C_n^m i^{n-m} (1-i)^m$ . Hierin is

$$C_n^m = \frac{n(n-1)(n-2)(n-3) \dots (n-m+1)}{1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \dots m}$$

C betekent: coëfficiënt; n is de macht, waartoe de som  $\{i + (1-i)\}$  wordt verheven; m duidt het rangnummer aan van de term, bij ontwikkeling van bovenstaande macht. Hierbij wordt het rangnummer van de eerste term op 0 gesteld.

Met behulp van het bovenstaande kunnen we nu berekenen, dat aan het einde van de n-de periode

n maal bacillendrager is geweest:  $C_n^0 \cdot i^n$

(n-1) maal „ „ „  $C_n^1 \cdot i^{(n-1)} \cdot (1-i)$

(n-2) maal „ „ „  $C_n^2 \cdot i^{(n-2)} \cdot (1-i)^2$

enzovoorts

2 maal bacillendrager zijn geweest:  $C_n^{(n-2)} \cdot i^2 \cdot (1-i)^{(n-2)}$

1 maal „ „ „  $C_n^{(n-1)} \cdot i \cdot (1-i)^{(n-1)}$

0 maal „ „ „  $C_n^n \cdot (1-i)^n$

Nemen we nu aan, dat in een grote stad 1% der bevolking bacillendrager is, en dat een jaar 36 maal zo lang is als de gemiddelde duur van het bacillendragen, dan wordt bij onze berekening  $i = 1/100$ , en  $n = 36$ . Aan het einde van het jaar is dan 0 maal bacillendrager geweest:

$$P_0 = (1-i)^{36} \text{ maal aantal inwoners.}$$

$$P_0 = 0,99^{36}$$

$$\log P_0 = \log 0,99^{36} = 36 \log 0,99 = -0,15696.$$

Hieruit volgt, dat  $0,99^{36} = 0,69669$ , dat is 69,7%.

Na een jaar is dus ongeveer 70% der bevolking nog niet bacillendrager geweest, en 30% één of meer malen. Volgens een nadere berekening zijn van deze laatste 25% één maal, 4,5% twee maal, en 0,5% drie of meer malen besmet.

Zoals blijkt uit het literatuuroverzicht betreffende het percentage bacillendragers onder de bevolking (blz. 35), werd hierboven uitgegaan van een laag percentage, n.l. 1 %.

Op grond van de meeste onderzoeken mogen we wellicht aannemen, dat in grote steden gemiddeld minstens 2 % der inwoners bacillendrager is. We kunnen nu op analoge wijze berekenen, welk deel van de bevolking in de loop van een jaar één of meermalen bacillendrager wordt, en vinden dan, dat dit percentage 52 bedraagt. Nemen we aan, dat 3 % der grotestadsbevolking bacillendrager is, dan vinden we, dat 67 % der inwoners in de loop van een jaar één of meermalen bacillendrager wordt.

Naar gelang we dus het percentage bacillendragers in een gemeenschap op 1, 2 of 3 stellen, vinden we, dat in een jaar resp. ongeveer een derde, de helft of twee derde gedeelte der bevolking besmet wordt. Volgens een soortgelijke berekening zou, onder aanneming van een percentage bacillendragers van resp. 1, 2 en 3 %, in de loop van 2 jaar resp. 51, 77 en 89 % der bevolking een of meer malen bacillendrager worden. Na 3 jaar zouden deze percentages resp. 66, 89 en 96 bedragen.

Hierbij moeten we evenwel het volgende bedenken. Wij gingen bij onze berekeningen stilzwijgend van de veronderstelling uit, dat de bacillendragers zich onafhankelijk van elkaar in een gemeenschap bevinden. Dit nu is niet juist. Bacillendragers ontstaan door direct of indirect contact met zieken. Zieken zullen vaak meer dan één persoon besmetten. De op deze wijze ontstane bacillendragers behoren tot de omgeving van dezelfde patiënt, en we mogen daarom verwachten, dat de kans, dat zij hun bacillen aan elkaar, in plaats van aan anderen doorgeven, groter is dan in bovenstaande berekening werd aangenomen. Hieruit volgt, dat herhaalde besmetting van dezelfde persoon veelvuldiger zal plaats hebben dan ik boven berekende, en dat daarmee het percentage inwoners, dat in de loop van enkele jaren één of meer malen bacillendrager wordt, kleiner is dan de berekeningen aangeven. Wel lijkt het zeer waarschijnlijk, dat dit percentage in dichtbevolkte steden hoog is.

Of men nu, rekening houdend met de snelheid van verspreiding der diphtheriebacil, al of niet wil spreken van ubiquiteit is een kwestie van woordgebruik.

### Hoofdstuk III.

#### OVER HET GEMIDDELDE AANTAL (LATENTE) INFECTIES, DAT NODIG IS OM EEN NEGATIEVE REACTIE VAN SCHICK TE VERKRIJGEN.

In het vorige hoofdstuk werd waarschijnlijk gemaakt, dat in een gebied met een hoge bebouwingsconcentratie een groot deel der bevolking herhaaldelijk met de diphtheriebacil besmet wordt. Slechts een betrekkelijk gering percentage hiervan reageert met ziekte (manifest). Het merendeel der mensheid verwerkt de infecties latent, en verwerft zich hierbij, volgens de meest gangbare opvatting, een antitoxische immuniteit. Zoals bekend, bedient men zich gewoonlijk van de reactie van Schick om het al of niet bestaan van een antitoxische immuniteit vast te stellen.

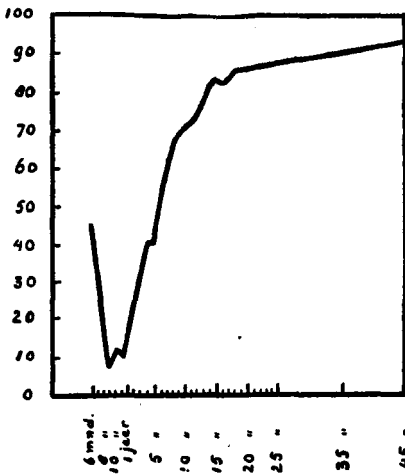
Tot voor kort heerste algemeen de opvatting, dat men geen drager van virulente bacillen kan zijn zonder zeer snel een negatieve reactie van Schick te verkrijgen. Ook Dudley (1934) sprak dit als zijn mening uit. Garrido-Morales en Mandry (1931), en Roshkovskaya en Shumakova (1945) vonden evenwel onder Schick-positief reagerende kinderen een niet gering aantal dragers van virulente bacillen.

De in het vorige hoofdstuk ontwikkelde werkmethode verschaft de mogelijkheid te schatten, hoeveel latent verloopende infecties met virulente bacillen gemiddeld nodig zijn om een positieve reactie van Schick naar negatief te doen omslaan. Indien we n.l. weten, welk deel van een opgroeiende, aanvanke-lijk Schick-positieve generatie na verloop van een bepaald aantal jaren Schick-negatief is geworden, en we berekenen het gemiddelde aantal virulente infecties, waaraan deze kinderen in dezelfde jaren hebben blootgestaan, dan kunnen we met behulp van deze gegevens de bovengestelde vraag beantwoorden. Hierbij ga ik van de veronderstelling uit, dat antitoxine uitsluitend optreedt na infectie met virulente bacillen.

Zingher (1923) bepaalde in New York de reactie van Schick bij meer dan 150.000 personen, merendeels kinderen.



Zoals bekend vertonen jonge zuigelingen gewoonlijk een negatieve reactie van Schick, vermoedelijk berustend op van de moeder afkomstig antitoxine, of op constitutionele eigenschappen.



Grafiek 17. Percentage Schick-negatieve reacties van 150.000 personen te New York, gerangschikt naar de leeftijd (Zingher, 1923).

In de loop van het eerste levensjaar daalt het aantal Schick-negatieven snel, zodat bij het begin der kleuterleeftijd nog slechts een zeer klein percentage der kinderen negatief reageert. Bij het ouder worden stijgt dit percentage, zodat Zingher bij 56,5 % van de 7-jarigen een negatieve reactie vond (grafiek 17). Het is bekend, dat jonge zuigelingen slechte antitoxinevormers zijn. We mogen aannemen, dat de mogelijkheid om antitoxine te vormen eerst optreedt omstreeks de leeftijd van  $\frac{1}{2}$  jaar.

Bedenken wij nu, dat bovengenoemde 7-jarige kinderen gemiddeld  $7\frac{1}{2}$  jaar oud zijn, dan volgt hieruit, dat 56,5 % der gemiddeld  $7\frac{1}{2}$ -jarigen in de loop van 7 jaar, door zelfstandig antitoxine te vormen, een negatieve reactie van Schick heeft gekregen.

We willen nu berekenen, hoe vaak deze kinderen in 7 jaar bacillendrager zijn geweest, uitgaande van een bepaald percentage kiemdragers. Naar ik meen, mogen we op grond van de literatuur aannemen, dat in grote steden als New York ten minste 1 % der bevolking drager is van toxine-vormende diphtheriebacillen.

Sommigen zijn van mening, dat dit percentage onder jeugdigen hoger is dan onder volwassenen; anderen menen, dat het lager is, omdat jonge kinderen nog niet „sociaal” zijn, en dus weinig contact met de omgeving hebben. Anderzijds moeten we bedenken, dat juist jonge kinderen vaak een zeer innig contact met hun ouders en andere familieleden hebben, die hen knuffelen, kussen, enz.

Zoals in het vorige hoofdstuk is uiteengezet, vormen 7 jaren 7 maal 36, d.i. 252 perioden van bacillendragen. De berekeningen, nodig om te bepalen, welk percentage der

7½-jarigen in 7 jaar 0, 1, 2, 3, of meermalen drager van toxinevormende bacillen is geweest, laat ik achterwege. Ze worden uitgevoerd volgens de op blz. 38 aangegeven methode. De uitkomsten zijn de volgende. In 7 jaar is:

0 maal bacillendrager geweest . . . .	8,0 %
1 maal „ „ . . . .	20,3 %
2 maal „ „ . . . .	25,7 %
3 of meer maal „ „ . . . .	46,0 %

Totaal 28,3 % der kinderen was volgens deze berekeningen nog niet, of slechts 1 maal drager van virulente bacillen, en 71,7 % was dit 2 of meer malen. Daar in deze 7 jaren slechts 56,5 % der kinderen S c h i c k-negatief is geworden, volgt hieruit, dat 2 maal bacillendragen gemiddeld niet voldoende is om een positieve reactie van S c h i c k naar negatief te doen omslaan.

46 % der kinderen was 3 of meer malen bacillendrager. Dit blijkt dus in het algemeen wel voldoende te zijn om een negatieve reactie van S c h i c k te verkrijgen.

Daar we met percentages, en niet met absolute getallen hebben gewerkt, heeft de omstandigheid, dat een deel van de aanvankelijk ½-jarige kinderen, in de loop van de volgende 7 jaren is gestorven, geen invloed op de berekeningen.

Als we aannemen, dat in New York niet 1, maar 2 % der kinderen virulente bacillen met zich draagt, en we weer de gemiddelde duur van het bacillendragen op 10 dagen stellen, vinden we, dat in 7 jaar:

0 maal bacillendrager is geweest . . . .	0,6 %
1 maal „ „ „ . . . .	3,2 %
2 maal „ „ „ . . . .	8,1 %
3 maal „ „ „ . . . .	13,8 %
4 maal „ „ „ . . . .	16,9 %
5 maal „ „ „ . . . .	17,1 %

Totaal 42,6 % der 7½-jarige kinderen was dus 0, 1, 2, 3 of 4 maal bacillendrager; 57,4 % was dit 5 of meermalen. Intussen is 56,5 % der kinderen S c h i c k-negatief geworden, waaruit geconcludeerd zou kunnen worden, dat men gemiddeld 5 maal drager van virulente diphtheriebacillen moet zijn geweest om een negatieve reactie van S c h i c k te verkrijgen.

Ook ten aanzien van deze berekening geldt de bedenking, dat bacillendragers niet onafhankelijk van elkaar in de bevol-

king voorkomen, en dat daardoor frequente besmetting van eenzelfde persoon vaker zal optreden, en de verspreiding van de bacil over de bevolking langzamer zal gaan, dan boven werd aangenomen.

Tevens dient bedacht te worden, dat een negatieve reactie van Schick bij uitblijven van latente (of manifeste) stimuli tot positief kan terugvallen. Deze personen beschikken over de mogelijkheid om bij hernieuwde kennismaking met het diphtherietoxine snel en in belangrijke mate antitoxine te vormen (ten Bokkel Huinink, 1919; Jensen, 1933; Dudley, 1934). Ook onder het materiaal van Zingher zullen deze kinderen zijn voorgekomen. Zij behoren ten aanzien van bovenstaande berekeningen op een lijn gesteld te worden met de Schick-negatieven. Het lijkt evenwel, mede op grond van de onderzoeken van Park (1921), niet waarschijnlijk, dat hun aantal in een dichtbevolkte stad als New York zeer groot zal zijn geweest.

Op nauwkeurigheid maken deze berekeningen dus geen aanspraak. Ook de gegevens, waarop ze zijn gebaseerd, zijn te onzeker. Het geeft evenwel te denken, dat we tot dezelfde uitkomsten komen, als we deze berekeningen betrekken op de 5-jarigen, die bij de onderzoeken van Zingher in 39,7 % een negatieve reactie van Schick vertoonden, of op de 10-jarigen, van wie 70,7 % Schick-negatief was.

Met deze beschouwingen wordt waarschijnlijk gemaakt, dat éénmalig dragerschap van virulente diphtheriebacillen gewoonlijk niet voldoende is om een negatieve reactie van Schick te verkrijgen.

Bedenken wij nu, dat een prophylactische vaccinatie tegen diphtherie bij een zeer hoog percentage der kinderen (ten aanzien van anatoxine minstens 90 %) een negatieve reactie van Schick doet ontstaan, dan volgt hieruit, dat door deze kunstmatige prikkel een sterkere antitoxische immuniteit wordt opgewekt dan door een infectie met virulente bacillen gewoonlijk het geval is.

## Hoofdstuk IV.

### OVER DE BESMETTINGSINDEX.

De diphtheriebacil vermag slechts bij een betrekkelijk gering deel der mensheid manifeste ziekteverschijnselen op te wekken. Of, zoals Hamburger (1937) het uitdrukt: Diphtherie is een facultatieve infectieziekte.

Terwijl in een „durchseucht” milieu ieder of bijna ieder, die niet op jeugdige leeftijd sterft, in de loop van het leven een aantal malen met de bacil in aanraking komt, wordt slechts een klein deel der bevolking ziek. Alleen voor deze minderheid kan vaccinatie nut hebben. Voor de overigen is zij overbodig.

Het begrip „Besmettingsindex” (Kontagionsindex) is tegen het einde der vorige eeuw ingevoerd door Gottstein (1896). Deze wilde ermee uitdrukken, welk deel ener „durchseuchte” bevolking een bepaalde infectieziekte krijgt. Zo mag wel worden aangenomen, dat 95 % der mensheid gevoelig is voor mazelen (Panum 1847; Hoff 1876; Pfeilsticker 1863). De besmettingsindex van pokken zou eveneens 95 % zijn, van kinkhoest iets lager, n.l. ongeveer 70 % (De Rudder 1934), terwijl deze grootheid voor roodvonk wordt opgegeven als ongeveer 35 % (Gottstein)

In tegenstelling tot b.v. mazelen is diphtherie een ziekte, waarvan verschillende gevallen dermate licht verlopen, dat zij geen of bijna geen stoornis in de algemene toestand veroorzaken en daardoor niet ter kennis van de medici komen. Met het vóórkomen van deze „formes frustes” pleegt men geen rekening te houden bij de berekening van de besmettingsindex van diphtherie. Voor deze grootheid worden verschillende, vrij ver uiteenlopende getallen opgegeven. Ik vond in de literatuur:

Hamburger . . . . .	2—5 %
Friedberger . . . . .	2,5 %
Friedemann . . . . .	3 %
Jürgens . . . . .	3,2 %
Terburgh . . . . .	5 %

De Rudder . . . . .	10 %
Degkwitz . . . . .	10—15 %
Gottstein . . . . .	17,6 %
Hilbert . . . . .	20 %
Hottinger . . . . .	20 %

Het behoeft geen verwondering te wekken, dat deze getallen onderling zo zeer verschillen. De besmettingsindex van diphtherie is namelijk van een aantal inconstante factoren afhankelijk.

1e. Van de genius epidemicus. Bretonneau (1820—1826) nam in La Ferrière, een dorpje met 250 inwoners, in een kort tijdsbestek 21 ziektegevallen waar, met 18 sterfgevallen. In de 14 of 15 huizen van het gehucht Chenuson zag hij 29 ziektegevallen, waarvan 20 met dodelijke afloop. In Elcour, een dorpje met 40 huizen, kwamen tijdens een enkele epidemie 42 sterfgevallen voor. In deze streek was destijds de besmettingsindex ongetwijfeld hoog.

2e. Van de stand van de epidemie of de endemie. Opeenvolgende wisselingen hierin geven aanleiding tot een wisselende immuniteitstoestand der bevolking. Direct na een epidemie is het percentage personen met een negatieve reactie van Schick belangrijk hoger dan juist ervoor (Dudley 1934). De besmettingsindex zal dan relatief laag zijn.

3e a. Van de verhouding van de aantallen Schick-positief en Schick-negatief reagerende personen, onder welke de grootheid wordt bepaald. Wanneer men zijn berekeningen baseert op een bevolkingsgroep, waarvan de reactie van Schick positief is, zal men een hogere index vinden, dan wanneer men uitgaat van een groep mensen, gelijkelijk bestaande uit Schick-positieven en Schick-negatieven. Dit behoeft niet afhankelijk te zijn van het tijdens het onderzoek aanwezige aantal lijdens of vroegere lijdens aan de ziekte.

3e b. Uit het vermelde sub 3a volgt, dat tevens rekening gehouden moet worden met de leeftijd der personen, voor welke men de grootheid tracht vast te stellen. Zingher (1923) zag bij stijgende leeftijd een regelmatige toeneming van het percentage Schick-negatief reagerende personen (grafiek 17, blz. 41).

Doull heeft bij zijn berekening van de besmettingsindex rekening gehouden met de sub 3a en 3b genoemde fac-

toren. Hij geeft op als besmettingsindex van Schick-positieven van

0—1-jarige leeftijd . . . . .	7,1 %
2—12-jarige leeftijd . . . . .	27—30 %
15—20-jarige leeftijd . . . . .	20,5 %
21-jarige leeftijd en ouder . . . . .	11,7 %

Ook de berekening van Doull geeft geen juiste indruk van de gezochte grootheid, daar ook Schick-positieven over een zekere mate van immuniteit kunnen beschikken, zonder dat hun antitoxinegehalte de Schick-drempel overschrijdt. Bovendien geldt zijn uitkomst alleen voor het door hem beschouwde tijdvak, toen er een bepaalde genius epidemicus heerste. Hij hield dus geen rekening met de onder 1 genoemde factor.

Wil men de besmettingsindex van diphtherie zo nauwkeurig mogelijk benaderen, dan moet men zijn berekening uitstrekken over een groot tijdvak, waarin jaren met meer en minder sterke bevolkings-immuniteit voorkomen, en de bacil meer en minder virulent is (uitschakeling van de sub 1 en 2 genoemde factoren). De hieronder uiteengezette methode lijkt mij bruikbaar om mede de sub 3a en 3b genoemde factoren te elimineren.

Op grond van de reeds genoemde Schick-curve van Zingher alsmede op grond van de berekening over de verspreiding van de bacil in een dichtbevolkt gebied (hoofdstuk II), mag men aannemen, dat in een stad als Amsterdam elke, of bijna elke inwoner in het leven een of meermalen met de bacil in aanraking komt. Slechts een deel der besmette personen wordt ziek. Indien dit gedeelte kan worden vastgesteld, is daarmede de besmettingsindex bepaald.

Theoretisch zou men het vraagstuk op de volgende wijze kunnen aanvatten. Men gaat uit van een bepaalde generatie, b.v. de generatie 1880, en gaat na, hoeveel ziektegevallen deze generatie in 1880 als 0-jarigen, in 1881 als 1-jarigen, in 1882 als 2-jarigen, enz. oplevert. De som van het aantal ziektegevallen, gedeeld door het gemiddeld aantal aanwezigen der generatie, geeft de besmettingsindex. Practisch is deze methode niet uitvoerbaar, daar wij eerst sinds 1922 beschikken over de leeftijdsverdeling der in het Rijk aangegeven ziektegevallen.

Beter is daarom de volgende werkwijze, toegepast op de bevolking van Amsterdam. In deze stad wordt n.l. sinds vele

jaren het grote merendeel der waargenomen diphtheriegevallen klinisch behandeld, en dus, naar we mogen aannemen, ook aangegeven. De ziektecijfers van Amsterdam zijn daardoor betrouwbaarder dan van het Rijk.

Hoe nu te bepalen, welk deel der inwoners ziek wordt?

Jaarlijks komt een aantal kinderen ter wereld, die hun eventueel bij de geboorte aanwezige antitoxine na enkele maanden verliezen. Jaarlijks ook treedt een aantal ziektegevallen op. Men zou nu kunnen menen, dat men de besmettingsindex kan vaststellen, door het gemiddelde van de in een groot aantal jaren voorgekomen ziektegevallen te delen door het gemiddelde geboortecijfer van dezelfde jaren. Dit is niet geheel juist, daar lang niet elke Amsterdammer, die in de loop van het leven diphtherie krijgt, reeds in het eerste levensjaar ziek wordt. De meesten zullen eerst op later leeftijd een manifeste infectie oplopen. Een deel van de generatie waartoe zij behoren is dan reeds overleden, en de mogelijkheid bestaat, dat deze overledenen tijdens het leven niet met de bacil besmet zijn geweest.

Beter is het daarom bij een dergelijke berekening uit te gaan van het aantal inwoners, behorend tot de leeftijd, die beschouwd kan worden als „middelste diphtherie-leeftijd”. Hieronder versta ik de leeftijd, waarboven en waar beneden ongeveer evenveel diphtheriegevallen voorkomen.

Van 1915 af is voor Amsterdam het jaarlijks aantal aangegeven ziektegevallen bekend, de leeftijdsverdeling hiervan van 1924 af.

De 30-jarige periode 1915—1944, waarvan ik de Amsterdamse diphtheriecijfers bezit, en waarover ik de besmettingsindex wil berekenen, wil ik als volgt in drie tijdvakken verdelen:

- 1e. 1915—1925 (omvattende de epidemie van 1918);
- 2e. 1926—1940 (epidemie van 1930 met volgend interval);
- 3e. 1941—1944 (een periode van sterke epidemische stijging).

A. 1915—1925. In deze 11 jaren werden aangegeven 14.329 ziektegevallen (inclusief de gevallen, waarvan de leeftijd der patiënten niet was opgegeven). H e r d e r s c h ê e (1946) nam waar, dat 2 % der door hem behandelde ziektegevallen personen betrof, die reeds eerder klinisch en bacteriologisch bevestigde diphtherie hadden doorgemaakt. Vermindert men dus het ziektecijfer met 2 %, dan vindt men, dat in het beschouwde tijdvak 14.042 inwoners aan diphtherie hebben geleden. Per jaar is dat 1.277.

De leeftijdsverdeling der ziektegevallen van deze periode is slechts bekend voor de beide laatste jaren. Toen werden aangegeven 1.007 ziektegevallen onder 0—6-jarigen, 126 onder 7-jarigen en 964 onder 8-jarigen en ouderen. De 7-jarige leeftijd kan dus beschouwd worden als „middelste diphtherie-leeftijd”. Ik neem nu aan, dat dit laatste geldt voor het gehele tijdvak 1915—1925. Amsterdam telde in deze jaren gemiddeld 675.749 inwoners. Uit de gegevens der Volkstelling van 1920 kan worden afgeleid, dat toen ongeveer 1,8 % der bevolking 7 jaar oud was. Gemiddeld waren er dus 1,8 % van 675.749, d.i. 12.163 7-jarigen. Jaarlijks werden dus gemiddeld ongeveer 12.163 personen voor het eerst met de diphtheriebacil besmet. Het werkelijke ziektecijfer was 1.277. Dit wijst op een besmettingsindex van 10,5.

**B. 1926—1940.** In deze jaren werden aangegeven 2.424 ziektegevallen onder 0—5-jarigen, 462 onder 6-jarigen en 2.729 onder 7-jarigen en ouderen. De „middelste diphtherie-leeftijd” is dus de 6-jarige. Totaal werden 5.615 ziektegevallen aangegeven. Trekt men hiervan de 2 % reïnfecties af, dan krijgt men 5.503 ziektegevallen in 15 jaar, d.i. per jaar 367. Het gemiddeld aantal inwoners bedroeg in dit tijdvak 767.967. Uit de gegevens der Volkstelling van 1930 en de leeftijdsopbouw der bevolking op 1 Januari 1940 (verstreckt door het Bureau van Statistiek der gemeente Amsterdam) kan worden afgeleid, dat in deze jaren gemiddeld ongeveer 1,6 % der inwoners behoorde tot de „middelste diphtherie-leeftijd”: de 6-jarige. Het gemiddeld aantal 6-jarigen kan dus gesteld worden op 12.287. Jaarlijks kwamen derhalve gemiddeld ongeveer 12.287 personen voor het eerst met de diphtheriebacil in aanraking. Jaarlijks werden er gemiddeld 367 ziek. Hieruit volgt een besmettingsindex van 3,0 %.

**C. 1941—1944.** Het totaal aantal aangegeven diphtheriegevallen bedraagt 17.045. Vermindert men dit aantal met 2 % reïnfecties, dan verkrijgt men, dat 16.704 personen ziek werden, d.i. gemiddeld 4.176 per jaar. De leeftijdsverdeling der ziektegevallen was de volgende: 8.104 gevallen onder 0—11-jarigen, 723 onder 12-jarigen en 8.207 onder 13-jarigen en ouderen. De „middelste diphtherie-leeftijd” is dus de 12-jarige. Gemiddeld aantal inwoners per jaar: 787.920. Uit gegevens, verstreckt door het Bureau van Statistiek der gemeente Amsterdam blijkt, dat ongeveer 1,4 % der bevolking in dit tijdvak behoorde tot de 12-jarige leeftijd. Jaarlijks kwamen dus 1,4 % van 787.920,



d.i. 11.031 inwoners voor het eerst met de bacil in aanraking. Het gemiddelde ziektecijfer was 4.176. De besmettingsindex zou dus 37,9 % zijn.

We vinden dus 3 uitkomsten voor de gezochte grootheid: 10,5 % (1915—1925), 3,0 % (1926—1940) en 37,9 % (1941—1944).

Opnieuw blijkt, dat het geen verbazing behoeft te wekken, dat de in de literatuur voorkomende getallen zo zeer uiteenlopen. Daar immers de besmettingsindex o.a. afhankelijk is van de genius epidemicus en van de immuniteitstoestand van de bevolking, zal hij met de tijd variëren.

In het tijdvak 1926—1940 nu waren de diphtheriecijfers in Nederland, ondanks de epidemie van 1930, in het algemeen zeer laag, in de jaren 1941—1944 zeer hoog, terwijl we de morbiditeit van 1915—1925 als middelmatig kunnen beschouwen.

Berekenen wij nu volgens bovenbeschreven methode de besmettingsindex over 1926—1944, een tijdvak dus met afwisselend hoge en lage morbiditeit, dan vinden we als uitkomst 10,3 %, een getal, dat opvallend weinig verschilt van de over 1915—1925 vastgestelde index, n.l. 10,5 %.

Zo vinden wij voor de gehele 30-jarige periode 1915—1944 een gemiddelde besmettingsindex van 10,4 %.

Ook deze waarde is niet geheel juist. Er zijn minstens twee storende factoren.

1e. Ook in Amsterdam wordt niet elk diphtheriegeval aangegeven en niet elk diphtheriegeval wordt als zodanig erkend. Herderschêe schreef mij: „Dat wel eens gevallen over het hoofd gezien werden, bleek wel uit de gevallen, die wegens postdiphtherische verlammingen bij ons of b.v. in de Ogenkliniek in behandeling kwamen”. Een volmaakte diagnostiek, gepaard met een volmaakte plichtsbetrachting der medici ten aanzien van de aangifte, zou ongetwijfeld leiden tot een hogere uitkomst dezer berekeningen.

2e. De kunstmatige immunisatie verlaagt het aantal ziektegevallen. In de meeste jaren van het beschouwde tijdvak werd in Amsterdam weinig of niet gevaccineerd. Ook tijdens de laatste epidemie werd in deze stad niet op grote schaal ingeënt. Daar door vaccinatie de immuniteitstoestand van de bevolking kunstmatig wordt verhoogd, mogen we aannemen dat de uitkomst der berekening iets hoger zou zijn geweest, indien

er in het geheel niet was ingeënt. Groot kan dit verschil evenwel niet zijn.

Daar beide bovengenoemde storende factoren de uitkomst der berekeningen verlagen, meen ik dat de werkelijke besmettingsindex van diphtherie voor Amsterdam in het tijdvak 1915—1944 mag worden gesteld op 10 à 12 %.

Naar we hopen zal het in de toekomst, als de vaccinaties algemeen worden toegepast en de ziektecijfers daardoor een belangrijke kunstmatige verlaging ondergaan, geheel onmogelijk worden op de hierboven geschetste werkwijze de ware besmettingsindex van diphtherie te benaderen. Reeds nu zou men, gebruik makend van deze methode, voor New-York een zeer lage uitkomst verkrijgen.

Elders (hoofdstuk VI) zullen we zien, dat de morbiditeit in dunbevolkte gebieden belangrijk lager is dan in dichtbebouwde steden en dat dit verschil veroorzaakt wordt door de geringere contactmogelijkheden van de plattelandsbevolking.

We kunnen ons nu afvragen, of ook de besmettingsindex op het platteland lager zal zijn dan in de grote stad. Deze vraag kan niet worden opgelost, zolang we niet weten, of de diphtheriebacil ook in dunbevolkte streken ubiquitair is. In hoofdstuk VI (blz. 83) wordt hier nader op ingegaan.

Het begrip „besmettingsindex” wordt soms misverstaan. Een besmettingsindex van 10% betekent niet, dat 10% der infecties, die binnen een bevolking optreden, een ziektegeval doet ontstaan, maar dat 10% der bevolking in de loop van het leven de bedoelde ziekte krijgt.

Het percentage manifest verlopende infecties is voor diphtherie belangrijk lager dan 10 à 12%. Elders (blz. 113) wordt een poging ondernomen de hoogte van dit percentage te benaderen.

Stellen we de besmettingsindex van diphtherie op ongeveer 11 %, dan volgt hieruit, dat de prophylactische vaccinaties slechts voor eenzelfde percentage der ingeënte kinderen van nut kunnen zijn. En dit percentage geldt alleen, indien ingeënt zou kunnen worden met een nog onbekend, ideaal vaccin, dat aan elk behandeld kind een afdoende immuniteit zou verschaffen. En ook dit nuttige effect kan slechts dan worden bereikt, indien uitsluitend zeer jeugdige kinderen worden ingeënt. Want, vaccineert men de kinderbevolking — zoals zo vaak gebeurt — op een leeftijd, die ongeveer overeenkomt met de „middelste diphtherie-leeftijd”, dan heeft de helft der gevoeligen de ziekte reeds doorgemaakt. Het nuttige effect der vaccinaties wordt daardoor tot de helft teruggebracht.

## Hoofdstuk V.

### PRAECESSIE

In sommige provincies, met name Limburg, Noord-Brabant en Zuid Holland, treedt de diphtherie op jeugdiger leeftijd op dan in het overige gedeelte van ons land. Zo was in 1939 en 1940 tezamen de gemiddelde leeftijd der diphtheriepatiënten in Limburg de 8—9-jarige, in Groningen de 22-jarige. De „middelste diphtherieleeftijd” (de leeftijd, waarboven en waarbeneden ongeveer evenveel gevallen voorkomen) was in hetzelfde tijdvak in Groningen de 19½-jarige, en in Limburg de 7½-jarige. Grafiek 11 (blz. 27) geeft een suggestief beeld van deze tussen de provincies bestaande verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen.

Deze merkwaardige ontdekking, waarop in het tweede gedeelte van dit hoofdstuk nader zal worden ingegaan, vormde de aanleiding tot een onderzoek naar het verschijnsel van de zgn. Praecessie.

Reeds eerder is erop gewezen — o.a. door Degkwitz (1926), Friedemann (1928), Fales (1928) en De Rudder (1934) —, dat in dichtbevolkte gebieden de diphtherie zich meer bij jeugdigen manifesteert dan in dunnerbevolkte. De Rudder noemt dit „Präzession der Durchseuchung”. Andere onderzoekers, zoals Pieper (1928) en Reiche (1913) konden het bestaan van dit verschijnsel niet aantonen, terwijl Behrendt (1926) zelfs tegenovergestelde uitkomsten verkreeg.

Friedemann (1928) bewerkte de ziektecijfers van Denemarken over de jaren 1900—1924. In de grote steden bleek 34,7 % der lijdens aan diphtherie te behoren tot de leeftijdsgroep der 0—4-jarigen. Voor de gemeenten van het platteland bedroeg dit percentage slechts 24,2.

De Rudder (1934) zag tussen dun- en dichtbevolkte gedeelten van één stad (Würzburg, 1920—1926) grote verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen. In de dichtbevolkte arbeidersbuurten viel (grafiek 18, blz. 55) rond 76 % der ziektegevallen vóór de 15-jarige leeftijd, en 49 % vóór de 5-jarige

leeftijd. In de dunbevolkte villawijken en de landwegen aan de peripherie der stad waren deze getallen resp. 56 en 28 %.

Een soortgelijk verschijnsel werd waargenomen door Z i n g h e r (1923), die te New York de reactie van S c h i c k van meer dan 150.000 personen bepaalde. Z i n g h e r vond, dat in de armere, dichtbevolkte gedeelten van de stad 43,4 % der kinderen aan het begin van de schoolplichtige leeftijd een negatieve reactie van S c h i c k vertoonde. Voor de meer welgestelde kinderen uit dunnerbevolkte stadsgedeelten was dit percentage lager dan 22.

P i e p e r (1928) meent echter te hebben aangetoond, dat in de dichtstbevolkte gebieden van Berlijn in de jaren 1923—1926 het verschijnsel der praecessie niet bestond. Tot een overeenkomstige conclusie komt R e i c h e (1913) op grond van zijn onderzoek te Hamburg over de jaren 1901—1910.

B e h r e n d t (1926) meent zelfs, dat te Frankfurt am Main de morbiditeit der elite-kinderen van 1920—1925 dubbel zo hoog was als van de arbeidersjeugd.

Geen der genoemde schrijvers onderwierp zijn uitkomsten aan een statistische analyse met berekening der overschrijdingskans (zie aanhangsel).

De in dichtbevolkte milieus waargenomen verschuiving der ziektegevallen naar jongere leeftijden is niet alleen beschreven voor diphtherie, maar ook voor mazelen, kinkhoest, roodvonk, pokken en poliomyelitis. Het is het verschijnsel, waarop een belangrijk deel der epidemiologie dezer ziekten is gebouwd. Ook de theorie der latente immunisatie staat of valt met het verschijnsel der praecessie.

Het bestaan van de praecessie zou, voor zover het diphtherie betreft, waarschijnlijk maken, dat deze ziekte in wezen geen kinderziekte is. Ten aanzien van mazelen is dit reeds aangetoond.

P a n u m (1847) heeft een klassieke beschrijving gegeven van een mazelenepidemie op de Fär-öer. Op deze eilandengroep was de ziekte gedurende 65 jaar niet voorgekomen, toen in 1846 het virus opnieuw werd ingevoerd. Van de inwoners, die jonger waren dan 65 jaar, en dus de vorige epidemie niet hadden meegemaakt, werd 95 % ziek, afgezien van een kleine bevolkingsgroep, die door middel van quarantaine-maatregelen zich tegen de ziekte had weten te beschutten.

Het is duidelijk, dat de vele contacten die de maatschappij aan de bevolking geeft, tezamen met de grote infectiositeit van het virus, mazelen tot een kinderziekte maakt, wat zij naar haar wezen niet behoeft te zijn. Hoe dichter het milieu is waarin een kind opgroeit, op des te jeugdiger leeftijd zal het met de ziekte in aanraking komen.

Geldt nu voor diphtherie hetzelfde? Indien het verschijnsel der praecessie werkelijk bestaat, wordt het waarschijnlijk, dat ook deze ziekte naar haar natuur geen kinderziekte is.

Van diphtherie is bekend, dat slechts een betrekkelijk gering deel der bevolking op infectie reageert met ziekte. Ik meen dit percentage voor een dichtbevolkt gebied te mogen stellen op 10 a 12 % (hoofdstuk IV). Het merendeel der mensheid blijkt immuniteit te verwerven zonder ziek te worden. Over de oorzaken hiervan lopen, zoals bekend mag worden verondersteld, de meningen uiteen. V. G r ö e r, H i r s z f e l d, F r i e d b e r g e r, e.a. verdedigen de theorie van de „biologische rijpwording”. Het optreden van het tegen diphtherie beschuttende antitoxine in het serum zou een onderdeel zijn van het biologische rijpingsproces van het organisme, en derhalve afhankelijk zijn van endogene, constitutionele factoren. Diphtherie zou daardoor een echte kinderziekte zijn.

Daarnaast staan steeds meer onderzoekers op het standpunt van de theorie der „latente immunisatie”, anders genoemd: de theorie der „stille Feiung” (v. P f a u n d l e r), „stomme infectie” (R e i t e r), „unterschwellige Immunisierung” (D e g k w i t z, D e R u d d e r) of „infection inapparente” (N i c o l l e). Volgens deze theorie ontstaat bij een groot deel der bevolking tijdens het opgroeien een specifieke immuniteit tegenover diphtherie, een immuniteit, die niet wordt bepaald door endogene factoren, maar uitsluitend wordt veroorzaakt door contact met het specifieke antigeen: de diphtheriebacil.

Het is niet mijn bedoeling diep in te gaan op deze beide theorieën. Voor ons doel is van belang, dat deze laatste theorie niet goed denkbaar is zonder het verschijnsel der praecessie van de ziektegevallen der jongere leeftijdsgroepen in dichtbevolkte milieus. Immers, indien niet het al of niet bestaan van „biologische rijpheid”, maar uitsluitend het contact met de bacil bij sommigen aanleiding is tot ziek worden, en bij anderen immuniteit opwekt, dan zal ziekte enerzijds, en immuniteit anderzijds in een dichtbevolkt milieu op jeugdiger leeftijd optreden dan in een dunbevolkt milieu, waar het aantal con-

tacten met de omgeving geringer is. Dan bepaalt — gezien de „practische ubiquiteit” van de bacil — niet de leeftijd als zodanig het al of niet aanwezig zijn van antitoxine in het serum, maar wordt de immuniteit uitsluitend bepaald door uitwendige omstandigheden: door het milieu. Of, zoals De R u i t e r (1937) het uitdrukt: „De leeftijd drukt zijn stempel op de onvatbaarheid uitsluitend via het milieu”.

Wegens de belangrijkheid van deze kwestie heb ik voor Nederland over het 20-jarig tijdvak 1924—1943 een onderzoek ingesteld naar het al of niet bestaan van het verschijnsel der praecessie.

In ons land pleegt men bij de bevolkingsstatistiek de gemeenten in te delen naar het aantal inwoners:

A-gemeenten:	gemeenten met meer dan 100.000	inwoners;
B <sub>1</sub> -	„ : „ „ 50.001—100.000	„ ;
B <sub>2</sub> -	„ : „ „ 20.001—50.000	„ ;
C-	„ : „ „ 5.001—20.000	„ ;
D-	„ : „ „ minder dan 5.001	„ .

Het is duidelijk, dat de bebouwingsconcentratie (het aantal inwoners per vierkante kilometer) en daarmee het aantal contacten in het algemeen groter is, naarmate een gemeente meer inwoners telt.

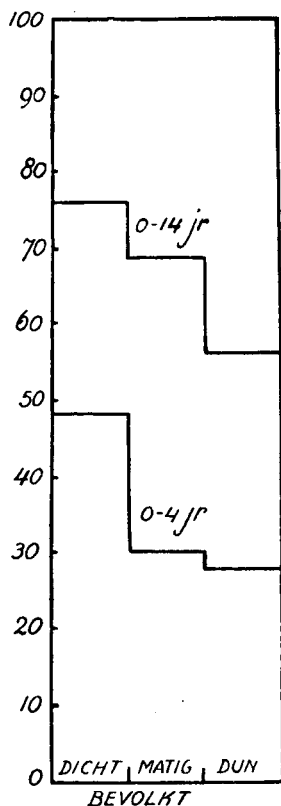
Daar het in de loop der jaren waarop het onderzoek betrekking had, herhaaldelijk voorkwam, dat een gemeente door stijging van het aantal inwoners naar een hogere groep overging, en daarmee de samenstelling der betrokken gemeentegroepen wijzigde, werd de groepering, welke bestond bij de Volkstelling van 31 December 1930, gehandhaafd voor het gehele beschouwde tijdvak.

Het was nu de bedoeling te bepalen, welk percentage van het totaal aantal aangegeven ziektegevallen in elk der gemeentegroepen voor rekening kwam der leeftijdsgroepen 0—4-jarigen en 0—14-jarigen. Een onderzoek dus, dat overeenkomt met dat van De R u d d e r in Würzburg (grafiek 18,) maar betrekking heeft op een veel groter aantal jaren en een talrijker bevolking. Bij het vaststellen van het totaal aantal ziektegevallen werden, evenals in de volgende tabellen van dit hoofdstuk, die ziektegevallen buiten beschouwing gelaten, waarvan de leeftijd van de patiënt onbekend was. Dit aantal is gering, en varieerde in de beschouwde 20 jaren van 0 tot 1% van het totale aantal, met uitzondering van 1924 (1,7%).

Een moeilijkheid bij dit onderzoek was gelegen in de omstandigheid, dat de bevolkingsopbouw in de gemeentengroepen A tot D onderling vrij belangrijk verschilt. Zo bedroeg bij de Volkstelling van 1930 het percentage 0—4-jarigen in de gemeentengroepen A tot D resp. 8,71, 10,21, 10,70, 11,53 en 11,53. Om de invloed van deze verschillen in kindertal te elimineren, werd berekend hoe groot de aantallen ziektegevallen zouden zijn geweest, indien de bevolkingsopbouw van elk der betrokken gemeentengroepen gelijk zou zijn geweest aan die van een standaardbevolking. Voor deze laatste werd, in navolging van K ö r ö s i (zie blz. 28) de bevolking van Zweden gekozen, zoals deze was in 1880. Daar de uitkomsten der volkstelling van 1947 nog niet bekend zijn, zijn voor ons land de meest recente gegevens betreffende de bevolkingsopbouw per gemeentengroep en per provincie afkomstig van de volkstelling van 31 December 1930. Stilzwijgend moest verondersteld worden dat de tussen de gemeentengroepen bestaande verschillen in leeftijdsopbouw, die in 1930 aan het licht kwamen, gedurende het gehele tijdvak 1924—1943 hebben bestaan.

Het resultaat van dit onderzoek, dat in totaal niet minder dan 141.240 aangegeven ziektegevallen betreft, is vermeld in tabel 16 en grafiek 19 (blz. 57). Uit deze tabel blijkt ten eerste het grote verschil in bebouwingsconcentratie tussen de onderscheiden groepen van gemeenten. Verder zien we bij afnemende bebouwingsconcentratie een regelmatige daling van de percentages ziektegevallen onder 0—4-jarigen en onder 0—14-jarigen. Alleen het percentage der 0—4-jarigen in de B<sub>1</sub>-gemeenten vormt een uitzondering, waarop ik later terugkom.

Een beter inzicht in de verschillen in praecessie dan moge-



Grafiek 18. Aantallen 0—4-jarigen en 0—14-jarigen per 100 lijders aan diphtherie in dicht-, matig-, en dunbevolkte straten van Würzburg (de R u d d e r).

Gemeentengroepen	Inw. per km <sup>2</sup> op 31-12-'30	Totaal aantal ziektegev.	Ziektegevallen in procenten van het totaal		Index van leeftijdsverdeling
			0—4-jarigen	0—14-jarigen	
A-gemeenten . . . . .	5.824	54.766	29,8	80,2	150,2
B <sub>1</sub> - „ . . . . .	1.084	17.487	30,2	77,7	135,2
B <sub>2</sub> - „ . . . . .	563	17.595	26,8	77,2	117,4
C- „ . . . . .	163	34.682	23,3	72,9	85,8
D- „ . . . . .	111	24.367	22,6	71,9	80,5

Tabel 16. Leeftijdsverdeling der ziektegevallen in gemeentengroepen A tot D, na standaardisering der bevolkingsopbouw volgens K ö r ö s i, over het tijdvak 1924—1943.

lijk is door vergelijking van de percentages 0—4-jarigen resp. 0—14-jarigen onder de zieken, verkrijgt men door berekening van een zgn. „index van leeftijdsverdeling”. Het is n.l. wel zeker, dat speciaal de aantallen ziektegevallen onder 5—14-jarigen zijn beïnvloed door de vaccinaties, die niet overal in gelijke mate zijn uitgevoerd. Om deze factor, die ons onderzoek stoort, te elimineren, heb ik voor elke groep van gemeenten de verhouding bepaald tussen het aantal ziektegevallen, opgetreden onder 0—4-jarigen, ten opzichte van het aantal ziektegevallen onder 15-jarigen en ouderen, en het gevonden quotient vermenigvuldigd met 100. De verkregen grootte wordt in het volgende „**Index van leeftijdsverdeling**” genoemd:

$$I_L = \frac{\text{ziektegevallen onder 0-4-jarigen}}{\text{ziektegevallen onder 15-jarigen en ouderen}} \times 100$$

De betekenis dezer grootte kan ook als volgt worden aangeduid: de grootte ervan geeft aan, hoeveel ziektegevallen voorkwamen onder 0—4-jarigen t.o.v. 100 ziektegevallen onder 15-jarigen en ouderen. De index is dus hoger, naar mate de diphtherie meer onder jeugdige personen voorkomt, en daalt, als er een verschuiving der ziektegevallen naar de oudere leeftijdsgroepen optreedt.

Daar de index een verhoudingsgetal is, en het onwaarschijnlijk is, dat de aangifte van ziektegevallen onder bepaalde leeftijden meer of minder trouw plaats vindt, kan de omstandigheid, dat een deel der medici de aangifteplicht verzaakt, slechts zeer weinig invloed hebben op de grootte van de index.

In tabel 16 vindt men deze grootte mede aangegeven. Zij daalt regelmatig bij afnemende bebouwingsconcentratie



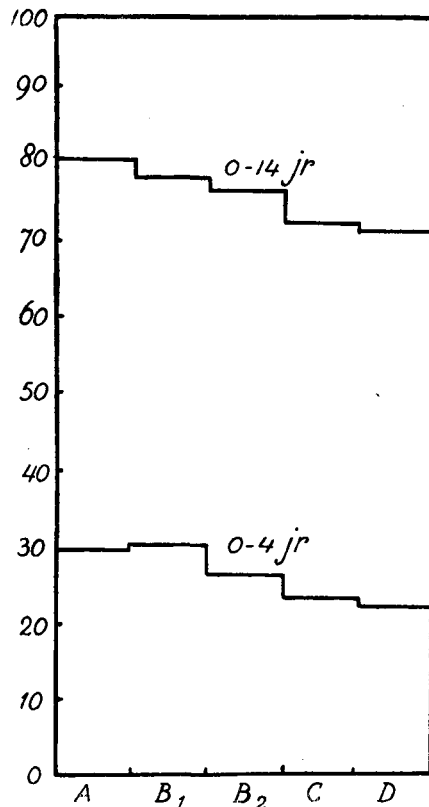
(aantal inwoners per vierkante kilometer) van 150,2 tot 80,5. Hierbij valt op, dat de index der B<sub>1</sub>-gemeenten slechts weinig lager is dan die der A-gemeenten, ondanks een zeer groot verschil in bebouwingsconcentratie. Ook hierop hoop ik later terug te komen.

Ik heb nu onderzocht, of er verband (correlatie, zie aanhangsel) bestaat tussen de bebouwingsconcentratie en de index van leeftijdsverdeling.

Voor hen, die niet vertrouwd zijn met de correlatierekening zij hier vermeld, dat in de statistica de correlatierekening het middel is, waarmee men de samenhang tussen twee verschijnselen poogt te onderzoeken. Deze samenhang — of correlatie — drukt men uit in de zgn. correlatie-coëfficiënt, welke steeds een grootte heeft tussen 0 en 1. Derksen (leerboek B a k k e r, 1941) noemt een correlatie tussen 0,90 en 1 „hoog”, tussen 0,75 en 0,90 „vrij goed”. Verder merkt hij op, dat in wetenschappen als biologie en psychologie hoge correlatie-coëfficiënten veel minder regel zijn dan bij onderzoeken op economisch gebied.

Het bleek, dat bij het bovenvermelde onderzoek naar de samenhang tussen bebouwingsconcentratie en index van leeftijdsverdeling in de verschillende gemeentengroepen, de correlatie-coëfficiënt 0,78 bedraagt. De eenzijdige overschrijdingskans P<sub>1</sub> hiervan < is 0,1 en > 0,05. De uitkomst is dus statistisch niet significant, wel suggestief. Dit onderzoek geeft daardoor enige steun aan de theorie der praecessie, en daarmee aan de theorie der latente immunisatie.

Keren wij thans terug tot het in het begin van dit hoofdstuk gememoreerde verschijnsel: de tussen onderscheiden



Grafiek 19. Aantallen 0—4-jarigen en 0—14-jarigen per 100 lijdgers aan diphtherie in gemeentengroepen met verschillende dichtheid van bevolking. Nederland 1924—1943.

provincies bestaande opvallend grote verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen. Dit kwam aan het licht, toen bij het onderzoek naar de vaccinatieresultaten (hoofdstuk XIV) werd nagegaan, of er, ook buiten de invloed der vaccinaties, tussen de provincies verschillen bestonden in leeftijdsverdeling der ziektegevallen.

Zoals elders aangetoond was het een kenmerk der laatste epidemie, dat steeds meer ouderen slachtoffer van de diphtherie werden. Ook werd reeds vermeld, dat de epidemie zich van Noord-Brabant en Limburg heeft uitgebreid naar de andere provincies. De verwachting leek dus gewettigd, dat de verschuiving der ziektegevallen naar oudere leeftijden in de Zuidelijke provincies eerder zou zijn opgetreden dan in het overige gedeelte van het land. Om dit te onderzoeken werd aanvankelijk voor elk der jaren 1941—1943 voor elke provincie de index van leeftijdsverdeling bepaald. Hierbij werd duidelijk, dat, geheel tegen de verwachting in, Noord-Brabant en Limburg juist een hoge index vertoonden, dus relatief veel jonge kinderen onder de diphtheriepatiënten telden.

De veronderstelling lag voor de hand, dat het grote aantal jeugdigen in deze kinderrijke provincies hiervan de oorzaak was. Om deze verschillen in kindertal te elimineren werden de werkelijke ziektecijfers omgewerkt op een standaardbevolking volgens K ö r ö s i.

Provincies	Index	
	zonder standaardisering volgens K ö r ö s i	met standaardisering volgens K ö r ö s i
Noord-Brabant . . . . .	72,4	72,2
Limburg . . . . .	66,4	65,2
Overijssel . . . . .	45,7	52,9
Zuid-Holland . . . . .	44,8	56,7
Noord-Holland . . . . .	41,0	56,5
Utrecht . . . . .	40,6	50,7
Groningen . . . . .	39,4	50,0
Gelderland . . . . .	36,8	42,8
Drenthe . . . . .	35,0	34,8
Zeeland . . . . .	24,4	33,3
Friesland . . . . .	21,1	25,1
Het Rijk . . . . .	43,4	53,4

Tabel 17. Index van leeftijdsverdeling der ziektegevallen, per provincie voor het jaar 1943, zonder en met standaardisering volgens K ö r ö s i.

Tabel 17 geeft, als voorbeeld voor 1943, naast elkaar de index van leeftijdsverdeling der ziektegevallen per provincie, zonder en met standaardisering volgens K ö r ö s i.

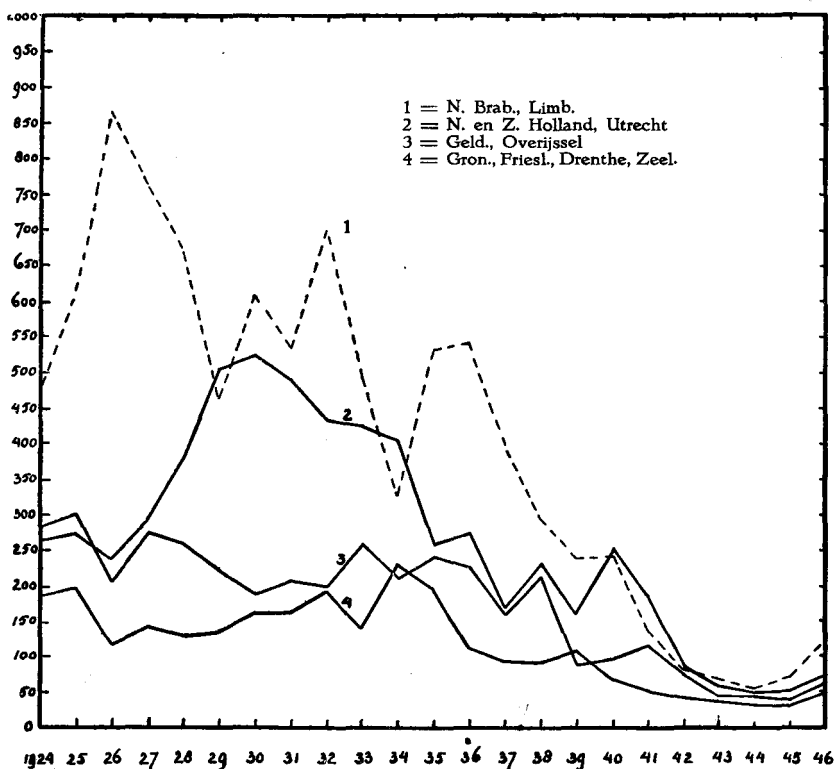
Terloops zien we in deze tabel, dat het noodzakelijk is een standaardisering der bevolkingsopbouw volgens het principe van K ö r ö s i toe te passen, indien ziektecijfers van gebieden met een verschillende leeftijdsopbouw der bevolking met elkaar worden vergeleken. Zo daalt na standaardisering de index van Limburg van 66,4 tot 65,2, terwijl die van Noord-Holland stijgt van 41,0 tot 56,5.

Bij eerste beschouwing is het reeds duidelijk, dat ook na deze standaardisering grote verschillen in index zijn blijven bestaan. Nog steeds wijzen Limburg en Noord-Brabant de hoogste cijfers aan.

Het moest nu interessant zijn na te gaan, of het gevonden verschijnsel òf uitsluitend eigen was aan deze laatste, epidemische jaren, òf permanent was. Daartoe werden dezelfde berekeningen gemaakt voor alle jaren, waarover, soms met veel

Jaar	P r o v i n c i e s				Het Rijk
	N. B. Limb.	Utr. N.H. Z.H.	Over. Geld.	Gr. Fr. Dr. Zeel.	
1924	484	263	284	186	276
1925	616	272	301	197	287
1926	864	237	207	126	244
1927	761	291	274	141	302
1928	668	376	259	130	353
1929	463	503	223	134	397
1930	604	522	189	162	373
1931	532	487	207	163	372
1932	696	431	200	194	385
1933	490	422	257	140	354
1934	326	402	212	228	335
1935	531	259	241	197	293
1936	541	273	227	110	282
1937	397	167	161	92	192
1938	292	231	211	90	232
1939	239	158	89	106	173
1940	248	251	96	68	205
1941	139	183	115	51	138
1942	78	84	76	42	77
1943	68	57	45	35	53
1944*	56	50	45	32	45
1945*	71	52	39	30	44
1946*	125	73	63	48	70

Tabel 18. Index van leeftijdsverdeling der diphtheriegevallen, per provinciegroep, na standaardisering der bevolkingsopbouw volgens K ö r ö s i.



Grafiek 20. Index van leeftijdsverdeling per provinciegroep, per jaar.

moeite, gegevens konden worden verzameld. Dit gelukte voor het 20-jarige tijdvak 1924—1943, waarbij dient te worden opgemerkt, dat de leeftijdsverdeling der ziektegevallen van Zeeland en van de gemeente 's Gravenhage over het jaar 1929 niet kon worden verkregen. In dit jaar ontbreekt dus Zeeland, en heeft het cijfer van Zuid-Holland slechts betrekking op Zuid-Holland zonder 's Gravenhage. Tabel 18 en grafiek 20 tonen het resultaat. Hierin zijn ter wille van de duidelijkheid, alsmede ter verkrijging van grotere getallen, de provincies tot groepen samengevoegd. Genoemde grafiek doet zien, hoe reeds enkele jaren voor het optreden der laatste epidemie de index van leeftijdsverdeling van het gehele Rijk daalt. De provincies, die het eerst aan de epidemie deelnamen, n.l. Noord-Brabant en Limburg, vertonen deze daling reeds zeer vroeg. Hetzelfde geldt voor de provinciegroep: Utrecht, Noord- en Zuid-Holland Daarentegen geven Groningen, Friesland, Drenthe en Zeeland, die eerst laat door de epidemie werden getroffen, alsmede Overijssel en Gelderland bedoelde daling eerst laat te zien.

Een verband tussen de stand van de epidemie en de hoogte van de index blijkt niet te bestaan (in 1930 is de index hoog, in 1944 laag).

Duidelijk komt in deze grafiek tot uitdrukking, dat de tussen de provinciegroepen bestaande verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen constant zijn. *Naar het schijnt hebben wij hier met een permanent verschijnsel te maken.*

Tabel 19 geeft de indices van leeftijdsverdeling per provincie afzonderlijk over het tijdvak 1924—1943, na standaardisering der leeftijdsopbouw volgens K ö r ö s i. Uit deze tabel blijkt, dat tussen de verschillende provincies grote verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen bestaan. Zo is de index van Limburg 3,7 maal zo hoog als die van Friesland.

Provincies	Totaal aantal ziektegev. (na stan- daardisering)	Index van leeftijds- verdeling
Limburg . . . . .	17.390	148,6
Zuid-Holland . . . . .	40.661	140,1
Noord-Brabant . . . . .	11.767	136,0
Overijssel . . . . .	7.559	115,5
Noord-Holland . . . . .	31.544	103,7
Drenthe . . . . .	3.082	84,2
Gelderland . . . . .	13.991	79,2
Utrecht . . . . .	10.803	76,5
Groningen . . . . .	3.609	74,2
Zeeland . . . . .	2.310	60,2
Friesland . . . . .	3.042	40,2
Het Rijk . . . . .	145.758	108,8

Tabel 19. Index van leeftijdsverdeling per provincie over het tijdvak 1924—1943, na standaardisering der bevolkingsopbouw volgens K ö r ö s i.

Vergelijken we nu tabel 16 met tabel 19. Bij indeling der gemeenten in groepen A tot D (tabel 16) zien we een regelmatige daling van de index. De groepering naar provincies (tabel 19) maakt de aldus gevormde gemeentengroepen minder homogeen ten aanzien van de indeling naar bevolkingsdichtheid, daar binnen één provincie dicht- en dunbevolkte streken voorkomen. We zouden daarom kunnen verwachten, dat bij deze laatste indeling de verschillen in index van leeftijdsverdeling minder uitgesproken zouden zijn. Het tegendeel is evenwel waar, want bij indeling volgens A tot D daalt de

index van 150,2 tot 80,5 en bij indeling volgens provincie van 148,6 tot 40,2. Dit is overzichtelijk weergegeven in grafiek 21.

Het bovenstaande samenvattend mogen we opmerken:

1e. Bepaalde provincies, met name Limburg, Zuid-Holland, Noord-Brabant, en in iets mindere mate ook Overijssel en Noord-Holland, blijken een belangrijk hogere index van leeftijdsverdeling, dus een veel hoger percentage ziektegevallen onder jongere kinderen te hebben dan de overige provincies (tabel 19).

2e. Dit verschijnsel is constant voor het gehele tijdvak 1924—1943. (grafiek 20).

3e. De verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen zijn groter bij groepering der gemeenten volgens provincie dan bij groepering naar de dichtheid van bevolking (grafiek 21).

Het is duidelijk, dat we hier wederom met praecessie te maken hebben, en het lag voor de hand na te gaan, of ook deze praecessie kon zijn veroorzaakt door verschillen in dichtheid van bevolking. Reeds bij eerste beschouwing der cijfers leek het niet waarschijnlijk, dat een onderzoek hiernaar tot een positief resultaat zou leiden. Weliswaar heeft Zuid-Holland, onze dichtstbevolkte provincie, een hoge index, dus veel jongeren onder de diphtheriepatiënten, maar daar staat tegenover, dat Noord-Brabant noch Limburg tot de dichtbevolkte provincies behoren. Verder zien we, dat Drenthe, de dunstbevolkte provincie van ons land, ten aanzien van de leeftijdsverdeling der ziektegevallen een middenpositie inneemt, en minder ziektegevallen onder de jongste leeftijdsgroep laat zien dan b.v. Utrecht, dat weer een hoge bebouwingsconcentratie heeft.

Een onderzoek naar de correlatie tussen bebouwingsconcentratie en index van leeftijdsverdeling, bij indeling der gemeenten volgens de provincies, leverde dan ook een correlatie-coëfficiënt op van slechts 0,48, met een overschrijdingskans  $P_1 < 0,1$  en  $> 0,05$ . Enig verband schijnt er wel te bestaan, maar duidelijk is het niet.

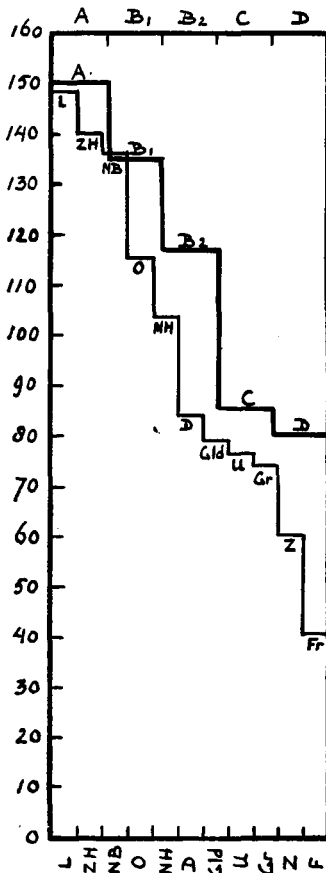
Er moet hier een tot dusverre onbekende invloed op de praecessie in het spel zijn. Ik meen deze factor te hebben gevonden, en wel in de grootte van het gezin. Immers, we nemen aan, dat de praecessie afhankelijk is van het aantal contacten, dat een opgroeiend kind heeft met zijn omgeving. Dit aantal contacten evenwel is op haar beurt niet alleen afhankelijk van de bebouwingsconcentratie van het gebied waarin het kind

opgroeit, maar in bijzondere mate ook van de grootte van het gezin waartoe het behoort. Het laatste is slechts tot op zekere hoogte een onderdeel van het eerste. De situatie, waarbij een hoge bebouwingsconcentratie gepaard gaat met kinderarme gezinnen is denkbaar, en bestaat in onze grote steden in feite.

Het aantal contacten met de omgeving is voor een opgroeiend kind uit een groot gezin ongetwijfeld groter dan voor een „enig” kind, dat overigens in een gemeente met eenzelfde bebouwingsconcentratie woont. Tevens zullen deze contacten enger zijn. Dit laatste is, naar het mij voorkomt, van veel belang. (In hoofdstuk VI kom ik hierop terug.) Ook door het verschil in behuizing, die, nog afgezien van sociale omstandigheden voor het grote gezin in het algemeen kleiner is dan voor het kinderarme gezin, wordt het aantal contacten met de omgeving beïnvloed.

Tijdens een mazelen-epidemie kan men herhaaldelijk waarnemen, hoe het oudste, nog niet immune kind de besmetting met het mazelenvirus op school oploopt, en alle jongere broertjes en zusjes besmet. Voor mazelen is het daarom duidelijk, dat de gemiddelde leeftijd, waarop kinderen uit een groot gezin met de ziekte in aanraking komen, lager is dan voor kinderen uit een klein gezin. Indien nu de diphtherie, evenals mazelen in wezen geen kinderziekte is, moeten we de praecessie naar de jongere leeftijden ook in de grote gezinnen kunnen waarnemen.

De correlatie-rekening kan ons behulpzaam zijn als we willen onderzoeken, of onze hypothese juist is. Als maatstaf voor de grootte van het gezin koos ik de gemiddelde gezins-



Grafiek 21. Index van Leeft. verdeling (1924—1943) der gemeentengroepen A—D, en der provincies.

grootte per provincie, zoals deze bleek te zijn bij de Volkstelling van 1930. De vraag wordt nu: Bestaat er correlatie tussen de gezinsgrootte en de index van leeftijdsverdeling per provincie? Door uit te gaan van de index, die werd verkregen na omrekening der ziektecijfers op een standaardbevolking, schakelen wij de invloed van verschillen in absoluut aantal kinderen uit, en onderzoeken wij uitsluitend de invloed die het grote gezin heeft op de snelheid van „Durchseuchung”.

Tabel 20 toont voor elke provincie de index van leeftijdsverdeling, de gemiddelde gezinsgrootte en de bebouwingsconcentratie.

Provincies	Index van leeftijdsverdeling (1924-1943)	Gemiddelde gezinsgrootte	Inw. per km <sup>2</sup> op 31-12-'30
Limburg . . . . .	148,6	4,98	251,4
Zuid-Holland . . . . .	140,1	4,23	669,3
Noord-Brabant . . . . .	136,0	4,98	180,7
Overijssel . . . . .	115,5	4,67	154,7
Noord-Holland . . . . .	103,7	4,01	550,7
Drenthe . . . . .	84,2	4,72	83,5
Gelderland . . . . .	79,2	4,63	165,0
Utrecht . . . . .	76,5	4,34	298,7
Groningen . . . . .	74,2	4,18	171,0
Zeeland . . . . .	60,2	4,12	138,7
Friesland . . . . .	40,2	4,11	123,4
Het Rijk . . . . .	108,8	4,38	243,7

Tabel 20.

Het enkelvoudig correlatie-onderzoek tussen de index van leeftijdsverdeling en de gezinsgrootte per provincie levert een correlatiecoëfficiënt op van 0,58, hetgeen reeds hoger is dan de coëfficiënt, die bij groepering der gemeenten naar de provincies werd gevonden voor de correlatie tussen index van leeftijdsverdeling en bebouwingsconcentratie. Bovendien is deze uitkomst statistisch significant, zoals blijkt uit de éézijdige overschrijdingskans  $P_1: < 0,0,5$  en  $> 0,025$ .

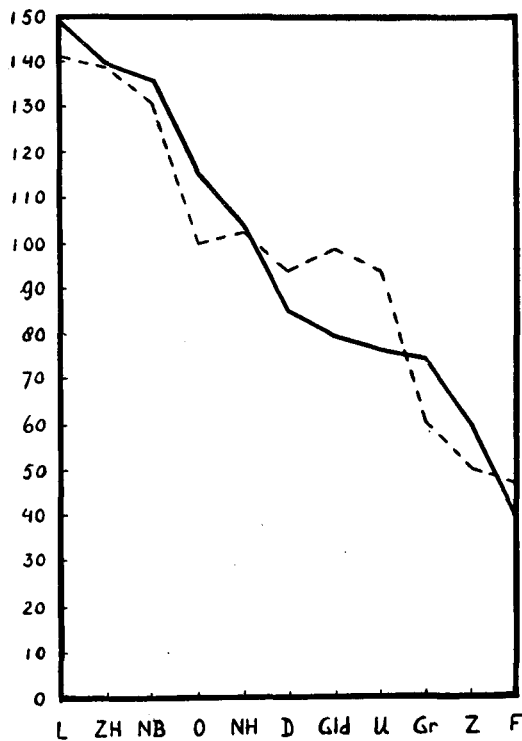
Daar blijkbaar niet alleen de bebouwingsconcentratie, maar ook de gezinsgrootte van invloed is op de grootte van genoemde index, moet hier de meervoudige correlatie-rekening (zie aanhangsel) worden toegepast. De hiervoor benodigde gegevens staan vermeld in tabel 20. Voor ingewijden in de statistica is deze berekening in het aanhangsel (blz. 199 e.v.) opge-



nomen. Op deze plaats zij slechts vermeld, dat als best passende regressie-vergelijking werd gevonden:

$$i = 8,665 g \times 1,500 d - 327,553 \pm 13,19$$

Hierin is  $i$ : index van leeftijdsverdeling;  $g$ : gemiddelde gezinsgrootte, om technische redenen met 10 vermenigvuldigd;  $d$ : aantal inwoners per  $\frac{1}{10}$  vierkante kilometer. De correlatie-coëfficiënt van  $d$  op  $i$  (na eliminatie van  $g$ ) bedraagt 0,91, die van  $g$  op  $i$  (na eliminatie van  $d$ ) 0,92. De overschrijdingskans (zie aanhangsel) is kleiner dan 0,001. De **multiple** correlatie-coëfficiënt bedraagt zelfs **0,94** met een overschrijdingskans  $P_1 < 0,001$ . Ondanks de betrekkelijke betrouwbaarheid der ziektecijfers is de uitkomst van dit onderzoek statistisch dus in hoge mate significant.



Grafiek 22. Werkelijke (—) en berekende (---) Index van leeft.verdeling (1924—1943) per provincie.

Opvallend zijn de hoge correlatie-coëfficiënten, die we bij dit onderzoek vonden. Naar het schijnt hebben we met het stellen van de variabelen: „gezinsgrootte” en „dichtheid van bevolking” met grote betrouwbaarheid de factoren gevonden, die de tussen de provincies bestaande verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen beheersen.

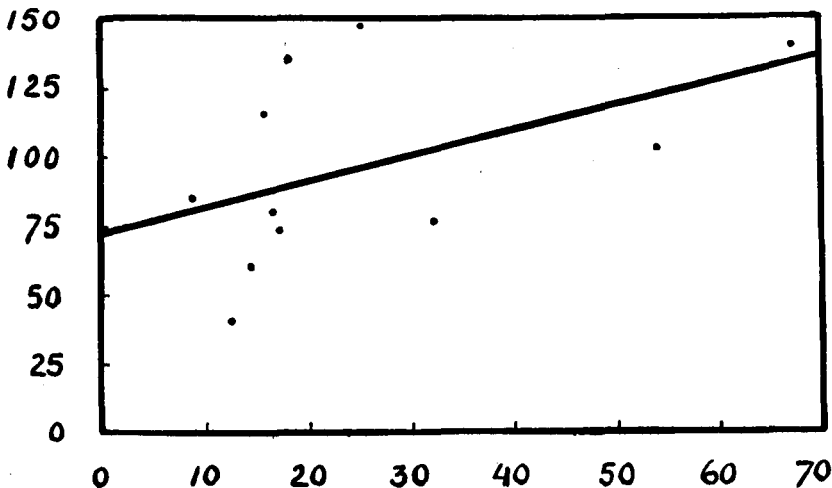
De methode der correlatie-rekening stelt ons ook in staat vast te stellen, hoe groot de index van leeftijdsverdeling in elke provincie zou zijn geweest, indien de verschillen in index *uitsluitend* zouden zijn veroorzaakt door verschillen in gezins-

grootte en dichtheid van bevolking. In grafiek 22 vindt men naast elkaar de berekende en de werkelijke index. Het verloop der lijnen heeft een grote overeenkomst.

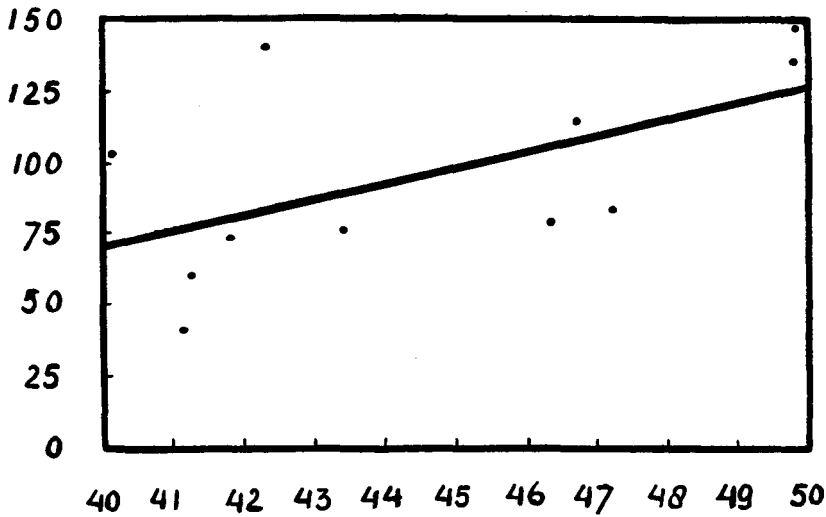
Nog op een andere wijze heb ik in beeld gebracht, hoe de verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen zowel door verschillen in gezinsgrootte als door verschillen in dichtheid van bevolking worden veroorzaakt.

De grafieken 23 a, b en c stellen zgn. spreidingsdiagrammen voor. Ze bestaan uit een puntenveld en een regressielijn (zie aanhangsel). Grafiek 23a geeft een indruk van de correlatie tussen index en dichtheid van bevolking. Horizontaal is het aantal inwoners per 0,1 km<sup>2</sup> uitgezet, verticaal de index. Elke provincie is vertegenwoordigd door een punt, dat bepaald wordt door de index en de dichtheid van bevolking van deze provincie. De algemene tendentie van deze punten wordt door de rechte lijn aangegeven. Deze lijn is de best passende regressielijn voor de enkelvoudige correlatie tussen index en dichtheid van bevolking. In het algemeen geldt, dat een correlatie des te hoger is, naarmate de punten van het spreidingsdiagram dichter bij de regressielijn gelegen zijn. Men ziet, dat in grafiek 23a enkele dezer punten ver van de lijn afliggen.

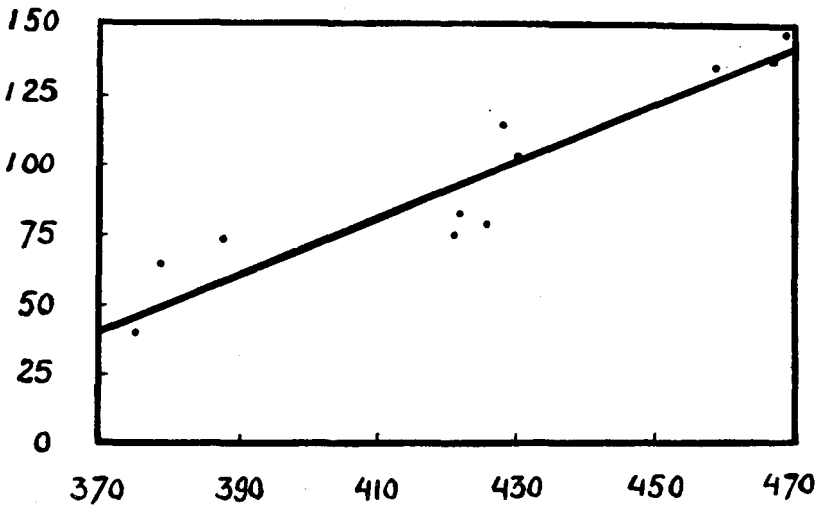
Grafiek 23b geeft een dergelijke spreidingsdiagram bij enkelvoudig correlatie-onderzoek tussen index en gemiddelde gezinsgrootte. (Horizontaal: gemiddelde gezinsgrootte  $\times$  10, verticaal: index). Ook hier liggen enkele punten tamelijk ver van de regressielijn verwijderd.



Grafiek 23a.



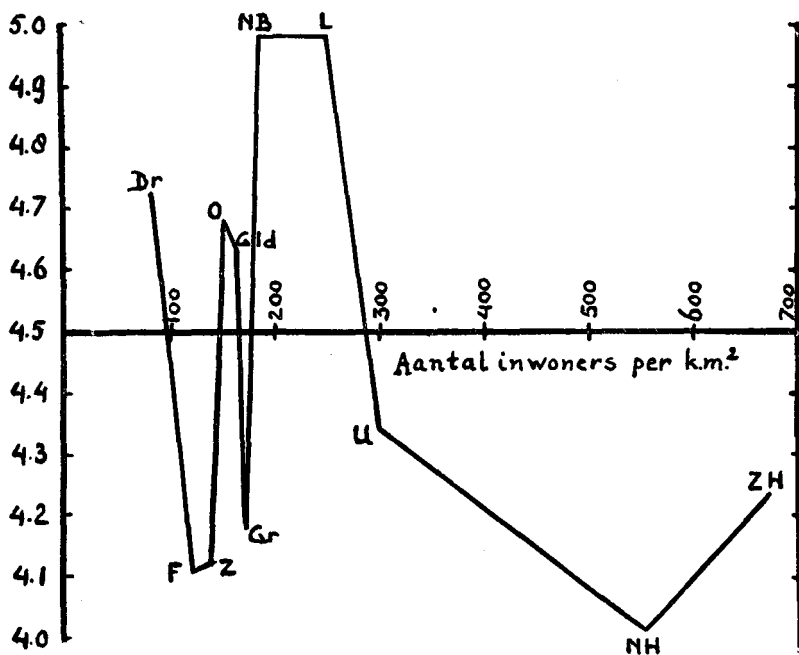
Grafiek 23b.



Grafiek 23c. Zie tekst.

In grafiek 23c, het spreidingsdiagram van de *multiple* correlatie is zowel de invloed van de dichtheid van bevolking als van de gezinsgrootte op de index van leeftijdsverdeling verdisconteerd. Alle punten blijken thans dicht bij de best passende regressielijn te liggen.

Tabel 20 en grafiek 24 geven tezamen een overzichtelijk beeld van de invloeden, die elk der grootheden: „dichtheid van bevolking” en „gemiddelde gezinsgrootte” hebben gehad op de grootte van de provinciale indices van leeftijdsverdeling.



Grafiek 24. Zie tekst.

In grafiek 24 zijn horizontaal de aantallen inwoners per vierkante kilometer per provincie uitgezet, en verticaal de gemiddelde gezinsgrootte. Men ziet nu bijv. hoe de lage index van Friesland en Zeeland zowel werd veroorzaakt door een geringe bebouwingsconcentratie, als door de kleinheid van het gezin. Drenthe, de dunstbevolkte provincie, neemt door zijn betrekkelijke rijkdom aan kinderen, bij rangschikking volgens index een middenpositie in. Noord Brabant en Limburg zijn matig dicht bevolkt, maar hun hoog kindertal is oorzaak van een zeer hoog indexcijfer. Dit cijfer is eveneens hoog voor Noord- en Zuid Holland, dank zij de zeer dichte bevolking dezer provincies, en ondanks hun armoede aan kinderen.

Daar korte tijd voor de beëindiging van dit onderzoek de leeftjidsverdeling der ziektegevallen over de jaren 1944, 1945, en 1946 bekend werd, was het mogelijk eenzelfde correlatie-rekening uit te voeren over het tijdvak 1924—1946, omvattend dus de epidemie van 1930 en een groot deel der epidemie van 1944. Dit onderzoek, dat betrekking heeft op 277.410 ziektegevallen, leidde tot een multiple correlatie-coëfficiënt van 0,91 met een overschrijdskans  $P_1$  van omstreeks 0,001.

Ondanks de hoge statistische betrouwbaarheid van het bovenvermelde onderzoek, heb ik op twee manieren de juistheid van het resultaat gecontroleerd:

1e. Van de Mijnstreek is bekend, dat zij een typisch „jonge” bevolking heeft. Bij de Volkstelling van 31 December 1930 behoorde niet minder dan 13,99 % der bevolking tot de leeftijdsgroep der 0—4-jarigen. Voor Limburg was dit getal 12,87, en voor het Rijk 10,54 %. Tevens is de Mijnstreek betrekkelijk dichtbevolkt. De beide factoren, die de index van leeftijdsverdeling doen stijgen, werken hier dus samen, en moeten oorzaak zijn van het optreden ener index, welke hoger is dan die van Limburg.

In dit gebied, dat bij de Volkstelling van 1930 177.230 inwoners telde, werden in het tijdvak 1924—1943 6.474 ziektegevallen aangegeven, waarvan de leeftijd der patiënten bekend was. Na standaardisering volgens K ö r ö s i bedroeg het aantal ziektegevallen onder 0—4-jarigen 1.593, onder 15-jarigen en ouderen 828. De index van leeftijdsverdeling is derhalve 192,4, d.i. 29,5 % hoger dan die van Limburg, die 148,6 bedroeg.

2e. Als tegenhanger van het bovenstaande heb ik de bevolkingsopbouw berekend van een aantal gemeenten, waarvan ik vermoedde, dat zij arm waren aan kinderen. Van deze gemeenten heb ik diegene in het onderzoek betrokken, waarvan de 0—4-jarigen minder dan 9 % van de bevolking uitmaakten. Het zijn de volgende: Zeist, Oegstgeest, Rijswijk, Lochem, Bloemendaal, Driebergen-Rijsenburg, Haren, Heemstede, Doorn, Vlieland, Terschelling en Ameland. Het totaal aantal inwoners van deze gemeenten bedroeg bij de Volkstelling van 1930 106.253, waarvan slechts 8,04 % 0—4-jarigen. In genoemde 20-jarige periode werden 1.369 ziektegevallen aangegeven. Na standaardisering volgens K ö r ö s i bedroeg het aantal ziektegevallen onder 0—4-jarigen 314, onder 15-jarigen en ouderen 470. De index van leeftijdsverdeling is dus 66,8. Dit is 13,7 % lager dan de index van de D-gemeenten (minder dan 5000 inwoners), die 80,5 bedraagt.

In tabel 21 is het resultaat van deze beide contrôles overzichtelijk weergegeven.

Mijnstreek 192,4

A-gemeenten	150,2
B <sub>1</sub> - „	135,2
B <sub>2</sub> - „	117,4
C- „	85,8
D- „	80,5

Zeist, etc. 66,8

Tabel 21. Index van leeftijdsverdeling van gemeentengroepen A—D, van kinderrijke, en kinderarme gemeenten.

In het licht van al het voorgaande worden nu enkele verschijnselen duidelijk.

1e. Bij vergelijking van de tabellen 16 (blz. 56) en 20 (blz. 64) valt op, dat de bebouwingsconcentratie der gemeentengroepen bij indeling in gemeenten A tot D veel sterker daalt dan bij indeling volgens de provincies. Desondanks daalt de index van leeftijdsverdeling minder sterk. De oorzaak van dit verschil wordt duidelijk, als we zien dat de gemiddelde gezinsgrootte in de gemeentengroepen A tot D van boven naar beneden vrij regelmatig stijgt. Deze gezinsgrootte was per 31 December 1930 n.l. resp. 3,97, 4,39, 4,36, 4,60 en 4,65. De armoede aan kinderen in de grote steden heeft dus de praecessie verlaagd en daarmee de „Durchseuchung” vertraagd.

2e. Tabel 16 (blz. 56) en grafiek 19 (blz. 57) laten zien, hoe het percentage der ziektegevallen onder 0—4-jarigen in de gemeenten met 50.001 — 100.000 inwoners (B<sub>1</sub>-gemeenten) hoger is dan in de grootste gemeenten (A-gemeenten). Dit is verklaarbaar door het betrekkelijk grote verschil in gezinsgrootte tussen gemeenten, behorend tot de A-groep, en gemeenten van de B<sub>1</sub>-groep. Het grotere gezin in de laatste groep versnelde de „Durchseuchung”.

3e. Vergelijking van de grafieken 18 en 19 maakt duidelijk, dat D e R u d d e r binnen één stad grotere verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen vond dan ik in mijn onderzoek betreffende de gemeentengroepen A tot D kon aantonen. De verklaring hiervan ligt voor de hand, indien we mogen aannemen, dat in Würzburg de dichtbevolkte arbeidersbuurten rijker aan kinderen waren dan de elite-wijken van de stad. Indien dit zo is, hebben bij het onderzoek van D e R u d d e r de beide factoren: bebouwingsconcentratie en gezin in dezelfde richting gewerkt, terwijl deze elkaar in mijn onderzoek tegenwerkten.

In de literatuur is de factor: „gezin” niet in de beschouwingen betrokken. Misschien kan daardoor het uiteenlopen der meningen worden verklaard.

Het moet interessant zijn een onderzoek als het bovenstaande uit te voeren voor andere besmettelijke ziekten, zoals roodvonk, poliomyelitis, mazelen en kinkhoest. Het viel mij reeds op, dat F a l e s (1928) vond, hoe in de staat New York de gemiddelde leeftijd van lijdens aan mazelen, kinkhoest en roodvonk in steden met 10.000 — 20.000 inwoners lager was

dan in steden met 50.000 — 200.000 inwoners. Op grond van de hogere bevolkingsdichtheid in deze laatste zou men het tegenovergestelde hebben verwacht. Mogelijk geven verschillen in gemiddelde gezinsgrootte ook hiervan de verklaring.

Het belangrijkste van dit hoofdstuk samenvattend mogen wij het volgende opmerken:

Het verschijnsel der praecessie is een der voornaamste pijlers voor de theorie der latente immunisatie, en daarmee voor de epidemiologie van de diphtherie.

Het bestaan van dit verschijnsel wordt aangetoond. De praecessie blijkt evenwel niet uitsluitend veroorzaakt te worden door de dichtheid van bevolking, zoals tot dusverre werd verondersteld, maar in niet mindere mate door de grootte van het gezin.

Beide factoren kunnen elkaar naar omstandigheden versterken of tegenwerken.

De uitkomsten van dit onderzoek voldoen statistisch aan hoge eisen van betrouwbaarheid.

## Hoofdstuk VI.

### OVER DE OORZAKEN VAN DE TUSSEN VERSCHILLENDE GEBIEDEN BESTAANDE CONSTANTE VERSCHILLEN IN MORBIDITEIT. DE UBIQUITEITSTHEORIE. HET GEZIN. DE SCHOOL.

Verschillende schrijvers hebben zich bezig gehouden met het probleem van de tussen verschillende streken van eenzelfde land bestaande verschillen in morbiditeit der diphtherie. Benda (1915), Neefe (1897), Flügge (1894) en Friedberger (1931) vonden in dichtbevolkte gebieden een relatief hoge mortaliteit en morbiditeit. Behrendt (1928) daarentegen kwam tot een tegenovergestelde uitkomst, terwijl Pieper (1928) en Reiche (1913) geen morbiditeitsverschillen tussen dicht- en dunbevolkte gebieden konden aantonen.

De Rudder (1934) is van mening, dat in dichtbevolkte gebieden de diphtheriegevallen wel op jeugdiger leeftijd optreden, maar dat de totale morbiditeit in dun- en dichtbevolkte streken gelijk is. De Rudder gaat hierbij uit van de theorie van de „practische ubiquiteit” der diphtheriebacil. Volgens deze theorie is de diphtheriebacil in gebieden, waar de ziekte endemisch is, zo sterk verbreid, dat ieder die niet op zeer jeugdige leeftijd sterft, in zijn leven enkele malen met de bacil wordt besmet. Volgens De Rudder zal deze besmetting in dunbevolkte gebieden in het algemeen later optreden dan in dichtbevolkte. Hij vermoedt daarom, dat de diphtherie-morbiditeit der kinderen in dichtbevolkte gebieden in het algemeen hoger is dan in dunbevolkte, maar dat in deze laatste de inwoners op oudere leeftijd hun achterstand zullen inhalen. Hij concludeert derhalve, dat de totale morbiditeit geen invloed ondergaat van de bebouwingsconcentratie. Wel zal men in dichtbevolkte streken een hogere *mortaliteit* aantreffen, daar de letaliteit onder jeugdige personen hoger is dan onder oudere.

Russell (1943), die de epidemiologie van de diphtherie bestudeerde aan de hand van Engelse cijfers over de periode



	1924	1925	1926	1927	1928	1929	1930	1931	1932	1933	1934	1935	1936	1937	1938
Limb. . . . .	6,8	5,2	6,0	8,1	12,1	10,5	12,5	15,3	11,7	10,1	8,1	5,5	5,2	3,7	3,1
N.H., Z.H. . .	8,5	9,3	6,6	6,2	7,7	8,9	12,4	8,2	8,4	6,2	4,4	2,0	1,8	1,3	1,6
Dr., Ov., Geld.	7,2	7,0	5,0	4,9	4,5	5,5	10,0	7,6	5,4	3,7	2,4	1,9	1,8	1,1	1,4
Ut., N.B. . . .	3,8	3,9	3,1	3,3	3,8	4,0	6,0	4,4	6,0	4,9	2,9	1,9	1,5	1,0	1,7
Gr., Fr., Z. .	2,5	3,2	2,7	2,0	2,5	2,2	5,1	3,6	2,6	3,3	2,1	1,5	0,7	0,7	0,2

Tabel 22. Morbiditeit per 10.000 inw. per provinciegroep (na standaardisatie volgens K ö r ö s i), 1924—1938.

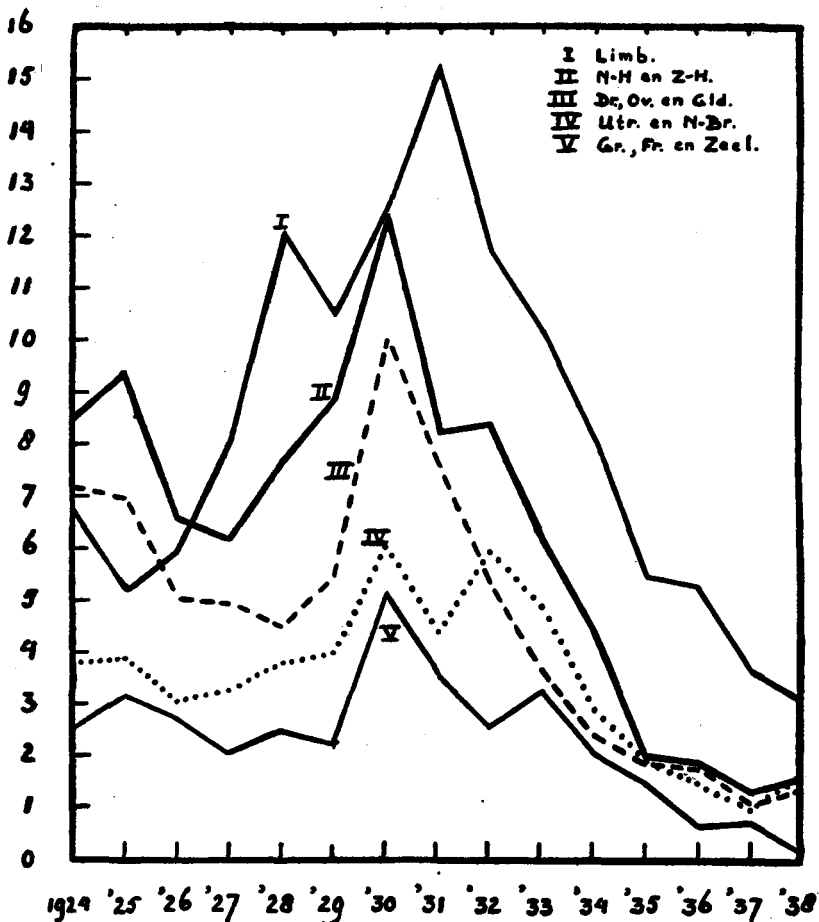
1900—1940, constateerde tussen verschillende zijns inziens volkomen vergelijkbare gebieden grote verschillen in morbiditeit. Een ongelijke getrouwheid in het vervullen van de aangifteplicht der ziektegevallen, beschouwde hij als enige verklaringsmogelijkheid.

Het viel op, dat de provincies, waar de diphtherie betrekkelijk veel ziektegevallen onder jeugdige personen veroorzaakt — provincies dus met een hoge index van leeftijdsverdeling (zie hoofdstuk V) —, in het algemeen ook een hoge morbiditeit vertonen. Het viel eveneens op, dat deze tussen de provincies bestaande verschillen van jaar tot jaar vrijwel constant zijn.

In tabel 22 en grafiek 25 wordt dit nader geïllustreerd. Hierin werden terwille van de overzichtelijkheid, alsmede ter verkrijging van grotere cijfers, de provincies tot groepen samengevoegd. Deze groepering werd dusdanig uitgevoerd, dat binnen een groep die provincies werden verenigd, die tijdens de epidemie van 1930 een soortgelijk epidemieverloop vertoonden.

Om de storende invloed van de tussen de groepen van provincies bestaande verschillen in bevolkingsopbouw te elimineren, werden in genoemde tabel en grafiek de morbiditeitscijfers omgerekend op een standaardbevolking volgens K ö r ö s i. Verder werd bij de berekening niet, zoals gebruikelijk is, uitgegaan van het inwoneraantal per 1 Januari van het betreffende jaar, maar van het inwoneraantal per 1 Juli.

*Uit deze grafiek blijkt duidelijk, dat er tussen de verschillende provinciegroepen belangrijke verschillen in morbiditeit bestaan, en dat deze verschillen van jaar tot jaar constant zijn.*



Grafiek 25. Morbiditeit per 10.000 inw. per provinciegroep (na standaardisatie volgens K ö r ö s i).

De vraag rees, of ook dit verschijnsel zou kunnen worden verklaard uit tussen de provincies bestaande verschillen in contactmogelijkheden (dichtheid van bevolking en gemiddelde gezinsgrootte). Het onderzoek hiernaar loopt over de jaren 1924—1938, en betreft 56.738 ziektegevallen.

Het leek niet verstandig dit onderzoek uit te voeren over de jaren na 1938,

- 1e. omdat vooral na 1938 de invloed zich doet gelden van de vaccinaties, die niet in alle provincies in gelijke mate zijn uitgevoerd,
- 2e. omdat de diphtherie-epidemie, die in 1944 haar hoogtepunt bereikte, reeds in 1939 in Limburg en Brabant begon, en eerst enkele jaren later in de Noordelijke provincies optrad.

Om tot een antwoord op de gestelde vraag te komen, werd ten eerste voor elke provincie de volgens K ö r ö s i

gestandaardiseerde gemiddelde morbiditeit per 10.000 inwoners over het tijdvak 1924—1938 berekend. De uitkomst van deze berekening vindt men in de tweede kolom van tabel 23. Uit deze cijfers blijkt, dat de tussen de verschillende provincies bestaande verschillen in morbiditeit aanzienlijk zijn. Zo is de gemiddelde morbiditeit van Limburg niet minder dan 5,2 maal zo hoog als die van Friesland. In de volgende kolommen van tabel 23 vindt men de gemiddelde gezinsgrootte per provincie en het aantal inwoners per vierkante kilometer volgens de volkstelling van 1930.

Provincies	Gemiddelde morbid. per 10.000 inw.	Gemiddelde gezinsgr.	Inw. per vierk. kilometer
Friesland . . . . .	1,6	4,11	123
Zeeland . . . . .	2,6	4,12	139
Groningen . . . . .	2,9	4,18	171
N.-Brabant . . . . .	3,3	4,98	181
Utrecht . . . . .	3,9	4,34	299
Gelderland . . . . .	4,1	4,63	165
Drenthe . . . . .	5,1	4,72	84
Overijssel . . . . .	5,3	4,67	155
N.-Holland . . . . .	5,5	4,01	551
Z.-Holland . . . . .	6,8	4,23	669
Limburg . . . . .	8,3	4,98	251

Tabel 23.

Met behulp van de multiple correlatie-rekening (zie aanhangsel) werd de invloed onderzocht van:

- a. de gezinsgrootte en
- b. de dichtheid van bevolking

op de verschillen in morbiditeit. Als best-passende regressie-vergelijking werd gevonden:

$$m = 3,77 g + 0,80 d - 143,24 \pm 12,54.$$

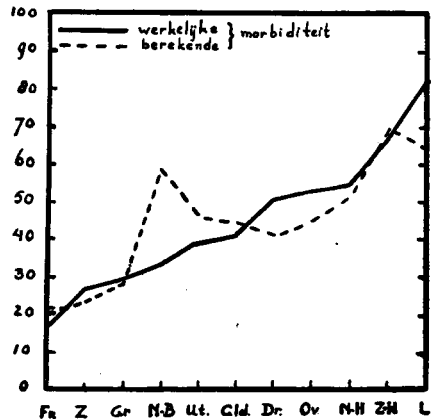
Hierin is m: morbiditeit (berekend per 100.000 inwoners), g: gemiddelde gezinsgrootte (om technische redenen met 10 vermenigvuldigd), en d: aantal inwoners per  $\frac{1}{10}$  vierk. kilometer.

De correlatie-coëfficiënt van d op m (na eliminatie van g) bedraagt 0,78; die van g op m (na eliminatie van d) 0,74.

De overschrijdingskans (zie aanhangsel) is resp.  $P_1 < 0,005$ , en  $P_1 < 0,01$  en  $> 0,005$ . De multiple correlatie-coëfficiënt bedraagt 0,82, met een overschrijdingskans  $P_1 < 0,05$  en  $> 0,01$ . De uitkomst van dit correlatie-onderzoek is statistisch dus duidelijk significant.

De grote statistische betrouwbaarheid, welke blijkt uit de lage overschrijdingskans, werd bereikt ondanks de betrekkelijke betrouwbaarheid der ziektecijfers. De vraag ligt voor de hand, of een niet nog betrouwbaarder uitkomst zou zijn verkregen, indien bovenstaande berekening niet was uitgevoerd met de ziektecijfers, maar met de zoveel betrouwbaarder sterftcijfers. Dit laatste was evenwel niet mogelijk, daar men voor de berekening van de volgens K ö r ö s i gestandaardiseerde mortaliteitscijfers de leeftijdsverdeling der sterfgevallen per provincie nodig heeft. Deze is niet bekend. Verder is het de vraag, of de sterftcijfers hoog genoeg zijn om niet te zeer te zijn beïnvloed door „niet nader te analyseren factoren” (toeval).

Met behulp van de gevonden regressie-vergelijking kon berekend worden, hoe hoog de gemiddelde morbiditeit in het beschouwde tijdvak per provincie zou zijn geweest, indien de verschillen in morbiditeitscijfers *uitsluitend* afhankelijk zouden zijn geweest van de invloed van de gezinsgrootte en de dichtheid van bevolking. Grafiek 26 geeft per provincie naast elkaar de aldus berekende morbiditeit en de werkelijke morbiditeit. Zoals bij de grootte van de correlatie-coëfficiënt te verwachten was, komen de punten, waaruit beide lijnen zijn samengesteld goed met elkaar overeen, met uitzondering van de punten van Noord-Brabant.



Grafiek 26. Werkelijke en berekende morbiditeit (1924—1938).

In weerwil van de hoge statistische betrouwbaarheid van het onderzoek werd op verschillende wijzen de juistheid van het resultaat gecontroleerd.

Als eerste contrôle het volgende. Indien de gemiddelde gezinsgrootte van een gebied invloed heeft op de diphtheriemorbiditeit, zullen omgekeerd de gemeenten, die telken jare in de jaarverslagen van de Geneeskundig Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid worden genoemd wegens hun uitzonderlijk hoge diphtheriecijfers, in het algemeen kinderrijk moeten zijn.

34 van deze in de jaarverslagen van 1925—1935 genoemde gemeenten vertoonden in 4 achtereenvolgende jaren een totale morbiditeit van minstens 150 per 10.000 inwoners.

Inderdaad bezaten niet minder dan 27 dezer 34 gemeenten bij de volkstelling van 1930 een percentage 0—4-jarigen, dat groter was dan dat van het Rijk.

Van de 24 gemeenten, die in 4 achtereenvolgende jaren een totale morbiditeit van minstens 200 per 10.000 inwoners vertoonden, hadden 20 een percentage 0—4-jarigen, dat boven dat van het Rijk uitging. Het verschil met het Rijk is significant.

Deze methode van vergelijking is evenwel niet geheel juist, daar het bevolkingspercentage der 0—4-jarigen van het Rijk in belangrijke mate wordt gedrukt door de grote gemeenten, die in het algemeen een laag kindertal hebben. Beter is het daarom op de volgende wijze te onderzoeken, of de gemeenten met een uitzonderlijk hoge morbiditeit in het

Provincie	Gemeenten	Percentage 0—4-jarigen	
		der gemeenten	der provincie
Groningen . .	Oude Pekela	12,51	9,94
Friesland . . .	Dokkum	9,44	10,27
Drenthe . . .	Beilen, Diever	12,49	11,94
Overijssel . .	Denekamp, Hasselt	11,96	11,06
Gelderland . .	Arnhem, Beesd, Elburg, Heteren	9,09	10,79
Utrecht . . .	Bunschoten	13,89	10,19
Zuid-Holland .	Krimpen a/d Lek, Maassluis, Schipluiden, Vlaardingen	11,40	9,90
Zeeland . . .	Ovezande	11,31	9,20
Nrd-Brabant .	Beers, Berlicum, Geffen, Nuland, Werkendam	13,73	12,74
Limburg . . .	Amstenrade, Beek, Grubbenvorst, Linne, Maasbracht, Mheer, Montfort, Nieuwenhagen, Obbicht en Papenhoven, Stein, Ubach over Worms, Voerendaal, Vlodrop	14,47	12,87
	Totaal . . . . .	120,29	108,90
	Gemiddeld . . . . .	12,03	10,89

Tabel 24. Percentage 0—4-jarigen van gemeenten met een zeer hoge morbiditeit in 1925—1935, en van de overeenkomstige provincies.

	M	I		M	I
Mijnstreek	10,30	(192,4)			
A-gemeenten	7,73	(150,2)			
B1- „	6,59	(135,2)			
B2- „	5,02	(117,4)			
C- „	3,61	(85,8)			
D- „	3,44	(80,5)			
				M	I
				Zeist,	
				etc.	2,72 (66,8)

Tabel 25. Gemiddelde morbiditeit (M) en Index van leeftijdsverdeling (I) van een opvallend kinderrijk gebied (de Mijnstreek), gemeentengroepen A—D, en opvallend kinderarme gemeenten.

algemeen kinderrijk zijn. De 34 bovenbedoelde gemeenten werden provinciegewijs gegroepeerd, en het bevolkingspercentage der 0—4-jarigen bij de volkstelling van 1930 werd vergeleken met ditzelfde percentage van de overeenkomstige provincie. Tabel 24 geeft het resultaat. Zoals blijkt is het gemiddeld percentage 0—4-jarigen in deze gemeenten 12,03, tegenover 10,89 als gemiddeld percentage der provincies. Een uitgevoerde variantie-analyse (zie aanhangsel) gaf een overschrijdingskans  $P_1 = \text{ong. } 0,025$ . Het gevonden verschil is dus significant.

Als tweede contrôle werd onderzocht, of de kinderrijke, dichtbevolkte Mijnstreek een opvallend hoge morbiditeit aanwijst. Dit bleek zo te zijn (zie tabel 25).

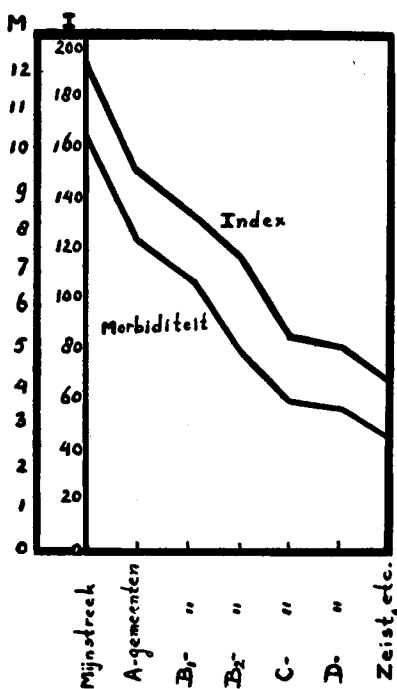
Ten derde werd nagegaan, of de in hoofdstuk V genoemde opvallend kinderarme gemeenten in het beschouwde tijdvak een uitgesproken lage morbiditeit vertoonden. Ook dit bleek het geval te zijn (zie tabel 25).

Tabel 25 geeft overzichtelijk weer de gemiddelde morbiditeit in het tijdvak 1924—1938 van resp. de Mijnstreek, het Rijk — onderverdeeld in gemeenten naar het aantal inwoners —, en de opvallend kinderarme gemeenten. In deze zelfde tabel vindt men tussen ( ) de indices van leeftijdsverdeling van deze gemeenten over het tijdvak 1924—1943, op dezelfde wijze gegroepeerd. Zoals verwacht mocht worden, daalt bij afnemend inwoneraantal — dus in het algemeen bij afnemende dichtheid van bevolking —, de gemiddelde morbiditeit van A-gemeenten tot D-gemeenten. Hieruit wordt de invloed van de bebouwingsconcentratie duidelijk. Verder zien we, dat de gemiddelde morbiditeit van de Mijnstreek, n.l. 10,30, niet

minder dan 34 % hoger is dan van de dichtbevolkte A-gemeenten, terwijl de gemiddelde morbiditeit der kinderarme gemeenten, n.l. 2,72, 21 % lager is dan van de dunbevolkte D-gemeenten. Hieruit blijkt de invloed van de gezinsgrootte.

Als curiositeit het volgende:

In grafiek 27 zijn zowel de gemiddelde morbiditeitscijfers als de indices van leeftijdsverdeling over de genoemde tijdvakken uitgezet voor elk der bovengenoemde gemeentengroepen.



Grafiek. 27. Zie tabel 25.

De samenstellende delen van de beide gebroken lijnen lopen bijna evenwijdig. Dit ligt binnen de verwachting, daar, zoals in dit en in het vorige hoofdstuk is aangetoond, zowel de verschillen in morbiditeit als de verschillen in indices van leeftijdsverdeling, in hoge mate afhankelijk zijn van dezelfde factoren, n.l. gezinsgrootte en bebouwingsconcentratie.

Voert men nu een correlatierekening uit tussen de morbiditeitsgetallen en de indices van leeftijdsverdeling van deze aldus gegroepeerde gemeenten, dan vindt men de uitzonderlijk hoge correlatie-coëfficiënt van 0,9952, met een overschrijdingskans  $P_1$ , welke zeer gering en in elk geval kleiner is dan 0,00005.

Bij bovenstaande correlatierekening werd om bekende redenen uitgegaan van de index van leeftijdsverdeling over het tijdvak 1924—1943, en van de gemiddelde morbiditeit over 1924—1938. Bepaalt men beide grootheden over eenzelfde tijdvak, namelijk 1924—1943, dan wijst een correlatierekening de weliswaar iets lagere, maar toch nog zeer hoge correlatiecoëfficiënt van 0,98 aan, met een hoge statistische betrouwbaarheid.

Het in het begin van dit hoofdstuk beschreven onderzoek naar het verband tussen morbiditeit, gezinsgrootte en dichtheid van bevolking ging uit van een groepering der gemeenten volgens de provincies. We kunnen evenwel een soortgelijk onderzoek verrichten, waarbij we de gemeenten als volgt groeperen: Mijnstreek, gemeentengroepen A—D, en de groep

van opvallend kinderarme gemeenten. Tabel 26 bevat de benodigde gegevens van deze bevolkingsgroepen. Wegens onbekendheid met de gemiddelde gezinsgrootte van de Mijnstreek en de kinderarme gemeenten, heb ik het percentage 0—4-jarigen als maat voor de gemiddelde gezinsgrootte gekozen. De op deze getallen uitgevoerde multiple correlatierekening gaf de volgende uitkomst: de correlatie-coëfficiënt van d op m (na eliminatie van g) bedraagt 0,80, die van g op m (na eliminatie van d) 0,79.

	Bevolkingspercentage 0—4-jarigen	Inwoners per vierkante hectometer	Gemiddelde morbiditeit per 10.000 inwoners
Mijnstreek . . . . .	13,99	10,41	10,30
A-gemeenten . . . . .	8,71	58,24	7,73
B1- „ . . . . .	10,21	10,84	6,59
B2- „ . . . . .	10,70	5,63	5,02
C- „ . . . . .	11,53	1,63	3,61
D- „ . . . . .	11,53	1,11	3,44
Zeist, etc. . . . .	8,04	2,28	2,72

Tabel 26.

De overschrijdingskans  $P_1$  is voor beide correlatie-coëfficiënten  $< 0,05$  en  $> 0,025$ .

De multiple correlatie-coëfficiënt bedraagt 0,85 met een overschrijdingskans  $P_1 < 0,05$  en  $> 0,01$ .

Ten slotte werd een soortgelijk onderzoek verricht, waarbij in afwijking van het voorgaande, per bevolkingsgroep werd uitgegaan van de *logarithme* van het aantal inwoners per vierkante kilometer.

De hierbij verkregen correlatie-coëfficiënten waren: van d op m (na eliminatie van g) 0,96, en van g op m (na eliminatie van d) 0,94.

De overschrijdingskans  $P_1$  bij dit onderzoek was  $< 0,005$ . De uitkomst is dus duidelijk significant.

De multiple correlatie-coëfficiënt bedraagt zelfs 0,97 met een hoge statistische betrouwbaarheid ( $P_1$  ong. 0,001).

We zien dus, dat de multiple correlatie-coëfficiënt, die de invloed van de gezinsgrootte en de dichtheid van bevolking op de morbiditeit aangeeft, zeer hoog is, zodat gezegd mag worden, dat we met het stellen van de variabelen: gezinsgrootte en dichtheid van



bevolking de belangrijkste factoren hebben gevonden, die de verschillen in morbiditeit tussen verschillende bevolkingsgroepen beheersen. Met name blijft er voor verschillen in virulentie van de bacil als verklarende factor niet veel plaats over.

Met behulp van de best-passende regresievergelijking, n.l.  
 $m. = 0,514 d + 0,937 g - 9,004 \pm 1,084$   
werd wederom de gemiddelde morbiditeit berekend, die zou zijn opgetreden, indien de verschillen in morbiditeitscijfers *uitsluitend* veroorzaakt waren door verschillen in gezinsgrootte en dichtheid van bevolking. Grafiek 28 laat zien hoe zeer deze berekende morbiditeit overeenstemt met de werkelijke.

Waarschijnlijk zal in de toekomst een onderzoek als het bovenstaande bemoedigd worden door de tussen de provincies optredende verschillen in vaccinatioestand.

De grote invloed van het gezin, die naar ik meen uit het bovenstaande is duidelijk geworden, zal tot gevolg moeten hebben, dat huisvrouwen en oudere meisjes een hogere morbiditeit vertonen dan mannelijke personen van dezelfde leeftijd, daar eerstgenoemden binnen het gezin aan groter besmettingsgevaar blootstaan.

Inderdaad vond N o o r d a m (1944), dat er te Amsterdam in 1943, bij een totaal van ca. 7.500 ziektegevallen, onder de vrouwen ongeveer 900 ziektegevallen méér werden aan-gegeven dan onder de mannen. Dit verschil bleek vooral te berusten op de hogere ziektecijfers der vrouwen en meisjes van 18 jaar en ouder, en was te groot om te kunnen worden verklaard uit het elders tewerkgesteld zijn van een deel der mannelijke bevolking.

Evenzo was het G o t t s t e i n (1895) opgevallen, dat te Berlijn (1885) de diphtherie onder de vrouwen van 20 jaar en ouder 2 à 3 maal zoveel slachtoffers maakte als onder de mannen van dezelfde leeftijdsklasse. Het verschil betrof voornamelijk huismoeders en dienstboden.

Naar het schijnt is hiermede een oud vraagstuk opgelost. In de literatuur is de factor gezin steeds buiten beschouwing gebleven. Mogelijk is dit de oorzaak van de uiteenlopende opvattingen betreffende het onderhavige vraagstuk.

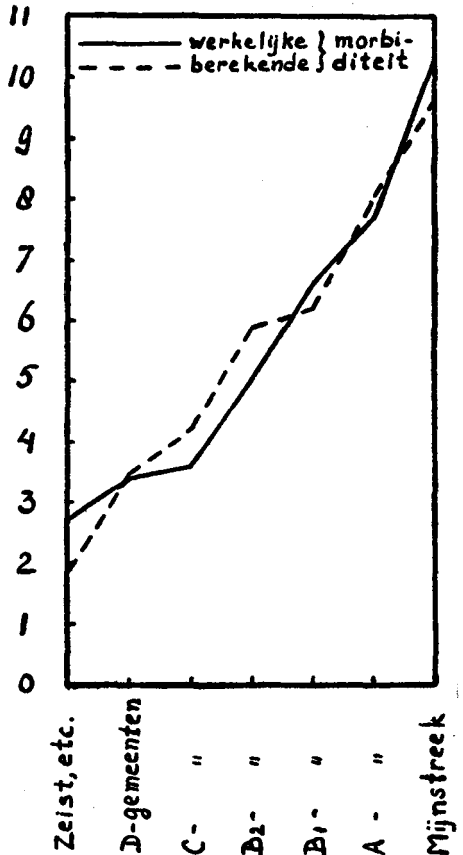
De uitslag van het in dit hoofdstuk beschreven onderzoek voert als vanzelf tot de vraag: Wat is er de oorzaak van, dat dichtbevolkte en kinderrijke gebieden een hogere morbiditeit vertonen dan kinderarme en dunbevolkte streken?

Als eerste verklaringsmogelijkheid zou men, zich stellend op het standpunt van de rijpingstheorie, kunnen opmerken dat de bevolking van dichtbevolkte, kinderrijke gebieden reeds op jeugdige leeftijd in aanraking komt met de bacil, en dat op deze leeftijd de spontaan optredende immuniteit in vele gevallen nog niet voldoende is ontwikkeld om ziekte te voorkomen. Naar het mij voorkomt, moeten we deze gedachtengang afwijzen op grond van de argumenten ten voordele van de theorie der latente immunisatie, die o.a. blijken uit de hoofdstukken V en VII.

Een tweede, betere verklaring voor het gesignaleerde verschijnsel lijkt mij de volgende. Algemeen is men van mening, dat bij diphtherie het aantal besmettende kernen een belangrijke factor is ten aanzien van het al of niet manifest reageren op infectie. Hoe nauwer het contact tussen twee personen is, des te groter zal, indien één van deze beide personen bacillendragers is, het aantal bacillen

zijn, dat bij infectie wordt overgebracht. Ook uit de invloed van het gezin op de diphtherie-morbiditeit en uit het herhaaldelijk voorkomen van epidemietjes in gesloten inrichtingen, kan men opmaken dat een nauw contact tussen infectieuze en geïnfecteerde de kans op ziek worden voor de laatste doet stijgen.

Het tweelingenonderzoek van Diehl en Verschuer (1933) wijst in dezelfde richting. Van 95 tweelingen kreeg één



Grafiek 28. Werkelijke en berekende morbiditeit (1924—1938).

van beide tweelingkinderen diphtherie. 43 van de tweelingbroers of -zusjes kregen de ziekte eveneens. Dit zou voor deze laatsten wijzen op de zeer hoge besmettingsindex van 46 %. Dat hier erfelijke factoren een rol van betekenis gespeeld hebben is onwaarschijnlijk, daar de uitkomsten bij één- en twee-eiige tweelingen dezelfde waren. Blijkbaar is het nauwe contact tussen tweelingbroers of -zusjes de oorzaak van deze hoge kans op ziekte.

In het algemeen leven oudere personen in minder nauw contact met hun omgeving dan stoeiende schoolkinderen. Uit hoofdstuk V kunnen we opmaken, dat de bevolking van dunbevolkte, kinderarme gebieden de eerste infecties met de diphtheriebacil op betrekkelijk late leeftijd ondergaat. Door het minder nauwe contact, dat men op enigszins oudere leeftijd met zijn omgeving heeft, bestaat er een verhoogde kans, dat deze eerste infecties weinig massaal zijn, latent verlopen, en een zekere graad van immuniteit opwekken. Hiermede zou verklaard kunnen worden, dat de totale diphtherie-morbiditeit in dunbevolkte, kinderarme gebieden betrekkelijk laag is.

Volgens deze gedachtengang zou behalve het *aantal*, vooral ook de *engheid* der contacten van invloed zijn op de hoogte der epidemie. Beschouwt men dit niet als een afdoende verklaring voor het verschijnsel, dat de gemiddelde morbiditeit van Limburg 5,2 maal zo hoog was als van Friesland, dan komt men er toe aan te nemen, dat een deel der bevolking van Friesland nooit met de diphtheriebacil wordt besmet. Daarmede laat men tegelijk de ubiquiteitstheorie varen, voor zover deze betrekking heeft op relatief dunbevolkte en kinderarme gebieden.

De theorie van de ubiquiteit van de diphtheriebacil werd opgesteld op grond van onderzoeken naar het percentage bacillendragers in een „durchseuchte” bevolking. Een overzicht hiervan vindt men in hoofdstuk II. Evenzeer bestaat er een uitgebreide literatuur betreffende massa-bepalingen van de reactie van S c h i c k.

Hoewel deze onderzoeken betrekking hebben op vele duizenden personen, zijn nog steeds vele vragen onopgelost gebleven. We weten b.v. nog steeds niet, of de latente immunisatie voortgaat bij lage diphtheriecijfers. Ook is het nog een omstreden vraag of bij stijgende epidemie het aantal bacillendragers toeneemt. Er bestaat m.i. daarom behoefte aan een goed opgezet onderzoek naar de ubiquiteit van de toxine-

vormende diphtheriebacil. Men zou een dergelijk onderzoek kunnen uitvoeren door telken jare bij wisselende morbiditeitscijfers in gemeenten met een onderling verschillende bebouwingsconcentratie en verschillende gemiddelde gezinsgrootte, het percentage dragers van toxinevormende diphtheriebacillen te bepalen, en tegelijkertijd massa-onderzoek naar de diphtherie-immuniteit, gemeten aan de reactie van Schick, te verrichten.

Indien een onderzoek als bovenbedoeld in de jaren 1927—1944 was uitgevoerd, zouden we thans een antwoord hebben op de vraag, of het aantal bacillendragers bij stijgende epidemie toeneemt; ten tweede, of de ubiquiteitstheorie zowel voor dunbevolkte, kinderarme gebieden, als voor dichtbevolkte kinderrijke gebieden, of alleen voor de laatste geldig is. Tevens zouden we zijn ingelicht over de vraag, of de latente immunisatie is voortgegaan in de jaren met lage diphtheriecijfers. Indien b.v. het laatste zou zijn gebleken, zou dit een sterk argument vormen voor de factor „verhoogde virulentie” als oorzaak van het optreden der laatste epidemie.

Nog een ander probleem houdt zijdelings verband met de in dit en in het vorige hoofdstuk beschreven verschijnselen. We zagen, dat de grootte van het gezin een belangrijke factor vormt ten aanzien van de diphtherie-morbiditeit en de leeftijdsverdeling der ziektegevallen. Als we dit bedenken, ligt de veronderstelling voor de hand, dat ook aan de *school* een grote invloed op de verspreiding van de diphtherie moet worden toegekend. In de literatuur bestaat over dit vraagstuk allerminst eenstemmigheid.

Gottstein (1914) onderzocht hoe 650 diphtheriegevallen in Charlottenburg (Berlijn) verspreid waren over de verschillende schoolklassen. Hij vond, dat de meeste dezer gevallen (ongeveer 70 %) geïsoleerd optraden. In een klein aantal klassen kwamen evenwel ongewoon veel ziektegevallen voor. Angerer (1934) onderzocht het materiaal van Gottstein, en zag dat de frequentieverdeling der ziektegevallen over de klassen overeenkwam met de Gauss-kromme: „Wie etwa fallende Regentropfen auf Pflastersteine”. De bovengenoemde klassen met uitzonderlijk veel diphtheriegevallen liet hij evenwel buiten beschouwing.

Flügge (1894) is van mening, dat de school niet veel invloed kan hebben, omdat schoolsluiting tijdens een epidemie

geen duidelijk effect heeft, en de diphtherie-frequentie van het 6e levensjaar af daalt.

Ook uit grafiek 10 (blz. 25) kunnen we opmaken, dat althans in Nederland over het tijdvak 1923—1946 de 4-jarige leeftijd de hoogste diphtheriecijfers vertoont, en dat daarna een regelmatige daling optreedt.

Volgens G e g e n b a u e r (1933) echter zou de betekenis der school gedurende de laatste decennia toenemen, doordat ten gevolge van de vele kinderarme gezinnen een steeds groter deel der jeugd eerst op de schoolplichtige leeftijd aan een verhoogd infectiegevaar zou worden blootgesteld. Ook K a t h e (1939), G u n d e l (1942), M e i e r (1935) en v a n E v e r d i n g e n (1947) zijn van oordeel, dat aan de school wel degelijk invloed moet worden toegeschreven.

Gezien de belangrijkheid van dit vraagstuk zou een desbetreffend, statistisch verantwoord onderzoek van groot nut kunnen zijn.

Het belangrijkste van dit hoofdstuk *samenwattend* mogen we opmerken:

In het tijdvak 1924—1938 bestonden tussen verschillende gebieden aanzienlijke verschillen in morbiditeit. Deze verschillen waren constant over het gehele tijdvak, en konden worden verklaard uit de tussen deze gebieden bestaande verschillen in gemiddelde gezinsgrootte en dichtheid van bevolking. De uitkomst van het onderzoek voldeed statistisch aan hoge eisen van betrouwbaarheid.

## Hoofdstuk VII.

### OVER HET BESTAAN VAN IMMUNITEIT NA MANIFESTE EN NA LATENTE INFECTIES.

#### § 1. Immuniteit na manifeste infectie.

Op grond van de ervaring neemt men algemeen aan, dat het doorstaan van diphtherie in de grote meerderheid der gevallen immuniteit nalaat. Er zijn evenwel publicaties verschenen die er op wijzen, dat men de waarde van deze immuniteit niet moet overschatten. Herderschêe (1946) deelt mede, dat 2 % van de in het Wilhelmina-Gasthuis te Amsterdam opgenomen diphtheriepatiënten tevoren reeds geleden had aan klinisch en bacteriologisch vastgestelde diphtherie. Herderschêe zelf is van mening, dat dit percentage als een minimum moet worden beschouwd.

Van de 4.761 diphtherie-patiënten, die Reiche (1913) behandelde, zouden 354, d.i. 7,6 %, reeds tevoren de ziekte hebben doorstaan. Deze publicatie lijkt overigens niet zeer betrouwbaar, daar de schrijver zijn berekeningen maakte op grond van de anamnese.

Zischinsky (1934) nam waar, hoe in een bepaald jaar de morbiditeit onder kinderen, die reeds eerder aan diphtherie hadden geleden, even hoog was als van de overige kinderbevolking van dezelfde stad, en komt daardoor tot de conclusie, dat diphtherie geen immuniteit nalaat. Dezelfde schrijver zag bij één persoon in 1½ jaar 6 maal diphtherie optreden.

Ook Friedberger (1928, 1931) en Gottstein (1928) twifelen ernstig aan het bestaan van immuniteit na diphtherie.

De verklaring voor het meermalen optreden dezer ziekte bij eenzelfde persoon wordt, o.a. door Opitz en Meyer (1927) gezocht in de serumtherapie. Deze zou de actieve ontwikkeling van antitoxine belemmeren; een opvatting die door Dudley (1934) wordt bestreden. Door anderen (H. Schmidt, 1940) wordt erop gewezen, dat gewezen lijdens

aan diphtherie kunnen worden beschouwd als een geselecteerde groep van slechte antitoxinevormers, onder wie we bij herhaalde infectie opnieuw ziektegevallen mogen verwachten.

Ik heb mijzelf afgevraagd of het mogelijk is rekenkundig uit te maken of — resp. in hoeverre — diphtherie immuniteit nalaat. De vraag kan aldus worden gesteld: Is het aantal manifeste reïnfecties dermate hoog t.o.v. het aantal eerste ziektegevallen, dat er reden bestaat te twijfelen aan het bestaan van immuniteit na klinische diphtherie.

In het algemeen kan men zeggen, dat de kans om tweemaal in het leven een aandoening te krijgen, die geen immuniteit nalaat, en waarvoor geen speciale dispositie bestaat, het kwadraat is van de kans om éénmaal deze ziekte te krijgen. Indien bij  $\frac{1}{10}$  deel van een bevolking in de loop van het leven een dergelijke ziekte optreedt, zal 10 % van deze 10 %, d.i.  $\frac{1}{100}$ , deze ziekte voor de tweede maal moeten doorstaan. We vonden nu voor Amsterdam over het tijdvak 1915—1944 een besmettingsindex van ongeveer 11 % (hoofdstuk IV). Anders gezegd: 11 % van de inwoners van Amsterdam kreeg in het beschouwde tijdvak diphtherie. Indien diphtherie geen immuniteit naliet zou 11 % van deze 11% in de loop van het leven tweemaal diphtherie moeten krijgen, en zouden we dus 11 % reïnfecties kunnen verwachten. H e r d e r s c h ê e (1946) vond evenwel slechts 2 % reïnfecties. Blijkbaar veroorzaakt diphtherie dus bij de grote meerderheid der patiënten immuniteit.

## § 2. Immuniteit na latente infectie.

Talrijke personen, die nooit aan diphtherie hebben geleden, blijken toch immuun te zijn tegen deze ziekte.

Elders (blz. 53) werd reeds vermeld, hoe dit verschijnsel door de aanhangers der „rijpingstheorie” wordt verklaard.

Volgens de theorie der „latente immunisatie” zou de bedoelde immuniteit het gevolg zijn van vroegere, latent gebleven infecties met de diphtheriebacil. Deze theorie staat op naam van W a s s e r m a n n (1895). De geniale B r e t o n n e a u schreef echter reeds in 1855: „*Het virus vermenigvuldigt zich, wanneer het in ons lichaam is binnengedrongen; wat niet belet, dat een deel van elke dosis, achtereenvolgens geabsorbeerd, een verzwakkende invloed op zijn werking uitoefent, zodat er in tijden van epidemie doktoren zijn, die veel patiënten hebben, en van de een naar de ander snellen, en door slechts gefractioneerde virusdoses te absorberen, een*

*immunitet verkrijgen, dikwijls onopgemerkt; hetgeen in het algemeen slecht begrepen is*".

De voornaamste waarnemingen, waarop de theorie der latente immunisatie is gebaseerd, zijn de volgende:

- 1e. Het in hoofdstuk V beschreven verschijnsel van de in dichtbevolkte en kinderrijke gebieden optredende praecessie der ziektegevallen naar de jongere leeftijdsgroepen.
- 2e. Z i n g h e r (1923) bepaalde in New York de reactie van S c h i c k bij meer dan 150.000 personen. Hij vond hierbij onder kinderen, afkomstig uit dichtbevolkte, arme delen van de stad, een hoger percentage negatieve reacties dan bij kinderen uit de rijkere milieus. Een verschijnsel dus, dat overeenkomt met de praecessie der ziektegevallen, en dat men de „praecessie der S c h i c k-immunitet" kan noemen. Ook hieruit zou men kunnen opmaken, dat de immuniteit tegenover diphtherie niet bepaald wordt door endogene factoren, maar door uitwendige, n.l. de contactmogelijkheden met de bacil.
- 3e. De waarnemingen van L e r e b o u l l e t en J o a n n o n (1924), D u d l e y (1934), e.a. wijzen in dezelfde richting: S c h i c k-positief reagerende kinderen, die worden opgenomen in gesloten inrichtingen — internaten, e.d. —, worden vaak zeer snel S c h i c k-negatief.

De waarnemingen, genoemd onder 2e en 3e mogen evenwel slechts gelden als argumenten voor de theorie der latente immunisatie, indien het negatief uitvallen van de reactie van S c h i c k mag worden gelijkgesteld aan immuniteit tegen deze ziekte. Tegen dit laatste nu bestaan strikt genomen verschillende bezwaren, die elders (blz. 127) uitvoeriger worden besproken. Een betrouwbaarder argument voor het bestaan van een door latente infecties verkregen bevolkings-immuniteit zou gevonden zijn, indien het *practische gevolg* dezer immuniteit, n.l. het uitblijven van ziektegevallen, zou kunnen worden aangetoond. Een door mij op deze basis opgebouwd onderzoek gaat uit van de volgende gedachtengang. Indien er een door latente infecties verkregen immuniteit bestaat, mogen we verwachten, dat bevolkingsgroepen, die te eniger tijd een zeer hoge diphtherie-morbiditeit hebben vertoond, voor een klein deel klinisch en voor de rest latent immuun zijn gewor-



den. Deze door latente immunisatie verworven immuniteit zal moeten blijken, indien deze bevolking in later tijd opnieuw onder de invloed van een epidemie komt te verkeren.

Zoals reeds in het vorige hoofdstuk werd medegedeeld, bevat het jaarverslag van de Geneeskundig Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid telken jare een lijst van gemeenten, die een opvallend hoge diphtherie-morbiditeit hebben vertoond. Ik verzamelde uit deze lijst die gemeenten, — totaal 34 in getal — waar in het tijdvak 1925—1935 in vier achtereenvolgende jaren een totale morbiditeit van tenminste 150 per 10.000 inwoners werd waargenomen. De gemiddelde morbiditeit van het Rijk in hetzelfde tijdvak bedroeg 5,64 per 10.000 inwoners per jaar. We mogen dus aannemen, dat deze gemeenten tijdens de jaren, waarin zij zich door een hoge morbiditeit onderscheidten, in hoge mate „durchseucht” zijn. Indien de bevolking ten gevolge van deze „Durchseuchung” zich een latente immuniteit heeft verworven, mogen we verwachten, dat de diphtherie-morbiditeit in deze gemeenten tijdens de omstreeks 1944 heersende epidemie ongewoon laag zal zijn geweest.

Om de juistheid van deze veronderstelling te onderzoeken werden de 34 bovenbedoelde gemeenten provinciegewijs gegroepeerd, en werd voor elk van deze groepen de gemiddelde morbiditeit berekend over 1942—1943 — gebaseerd op het aantal inwoners per 1 Januari 1943 en betrekking hebbend op totaal 1990 ziektegevallen —. Tabel 27 geeft het resultaat. In de laatste kolom van deze tabel vindt men de morbiditeitscijfers van de overeenkomstige provincies, eveneens voor de jaren 1942—1943. De gemiddelde morbiditeit van genoemde gemeenten blijkt 27,96 te zijn, tegenover die van de overeenkomstige provincies 37,72 (d.i. 34,9 % hoger). Ten einde na te gaan, of dit verschil significant is, werd een meervoudige variantie-analyse (zie aanhangsel) uitgevoerd, die als resultaat een eenzijdige overschrijdingskans  $P_1$  opleverde, welke kleiner is dan 0,05. Aan deze uitkomst mag statistisch dus waarde worden toegekend.

In hoofdstuk VI is aangetoond, dat tussen bepaalde gebieden bestaande verschillen in morbiditeit veroorzaakt worden door tussen deze gebieden bestaande verschillen in gemiddelde gezinsgrootte en dichtheid van bevolking. Indien we de lagere morbiditeit, die genoemde gemeenten in 1942—1943 ten opzichte van het vergelijkingsmateriaal vertoonden, willen toe-

Provincie	Gemeenten	Gemiddelde morbiditeit 1942—1943	
		der gemeenten	der provincies
Groningen . . .	Oude Pekela	10,58	20,98
Friesland . . .	Dokkum	13,24	22,86
Drenthe . . .	Beilen, Diever	22,94	24,75
Overijssel . . .	Denekamp, Hasselt	34,82	28,06
Gelderland . . .	Arnhem, Beesd, Elburg, Heteren	29,89	42,04
Utrecht . . .	Bunschoten	39,09	79,74
Zuid-Holland . .	Krimpen a/d Lek, Maassluis, Schipluiden, Vlaardingen	50,13	44,74
Zeeland . . .	Ovezande	—	24,97
Nrd.-Brabant . .	Beers, Berlicum, Geffen, Nuland, Werkendam	20,98	26,22
Limburg . . .	Amstenrade, Beek, Grubbenvorst, Linne, Maasbracht, Mheer, Montfort, Nieuwenhagen, Obbicht en Papenhoven, Stein, Ubach over Worms, Vlodrop, Voerendaal	57,92	62,87
	Totaal . . . . .	279,59	377,23
	Gemiddelde morbiditeit . .	27,96	37,72

Tabel 27. Morbiditeit over 1942 en 1943:

a. van gemeenten met opvallend hoge diphtheriecijfers tijdens de epidemie van 1930;

b. van de overeenkomstige provincies.

schrijven aan een in deze gemeenten bestaande, door latente infecties verworven immuniteit, dienen we vooraf na te gaan, of deze gemeenten mogelijk dunbevolkt of kinderarm waren. Geen van beide factoren blijkt aanwezig te zijn. Per 1 Januari 1943 n.l. bedroeg het aantal inwoners per vierkante kilometer van deze gemeentengroep 285,0, terwijl het Rijk 272,3 inwoners per vierkante kilometer telde. De *gemiddelde* bebouwingsconcentratie van de provinciegewijs gegroepeerde gemeenten bedroeg 536,6 inwoners per vierkante kilometer, tegenover

254,7 als gemiddeld inwonertal per vierkante kilometer van de 10 overeenkomstige provincies. Elders (blz. 77) zagen we reeds, dat de onderzochte gemeenten een significant hoger percentage jonge kinderen telden dan het Rijk. De betrekkelijk lage morbiditeit, die in 1942—1943 in deze gemeenten bestond, kan dus niet worden toegeschreven aan een gering aantal contactmogelijkheden binnen de bevolking.

Ik heb me ook afgevraagd, of de lage morbiditeit in 1942—1943 het gevolg kan zijn geweest van een goede vaccinatie-toestand. Dit lijkt zeer onwaarschijnlijk, want het gemiddelde bevolkingspercentage, dat in deze gemeentengroepen — provinciegewijs gerangschikt — was gevaccineerd, bedroeg per 31 December 1942 en per 31 December 1943 resp. 8,6 % en 11,4 %. Voor de overeenkomstige provincies berekende ik deze percentages resp. op 11,0 % en 14,35 % (zie hoofdstuk XVI). Een met betrekking tot deze verschillen uitgevoerde meer-voudige variantie-analyse leverde een dubbelzijdige overschrijdingskans  $P_2$  op:  $< 0,1$  en  $> 0,05$ .

Het resultaat van het onderzoek luidt dus: De gemeenten, die tussen 1925 en 1935 een zeer hoge morbiditeit vertoonden, gaven tijdens 1942—1943 ongewoon lage ziektecijfers te zien. Dit ondanks het feit, dat zij kinderrijk en betrekkelijk dichtbevolkt zijn en een relatief slechte vaccinatie-toestand bezaten.

Nog op een tweede wijze heb ik getracht het bestaan van de latente bevolkingsimmunitet aan te tonen. De epidemie van omstreeks 1930 trof speciaal de jongere leeftijdsgroepen. Deze generaties zijn in de jaren 1942—1944 in het algemeen 15 jaar en ouder geworden. Indien een door latente infecties verkregen immunitet inderdaad bestaat, zullen we mogen verwachten, dat, indien zich in 1942—1944 in de bovengenoemde gemeenten weer een stijging van de diphtherie-morbiditeit voordoet, de leeftijdsgroepen der boven-15-jarigen betrekkelijk weinig ziektegevallen zullen opleveren. M.a.w.: we verwachten in deze gemeenten een hoge index van leeftijdsverdeling (hoofdstuk V):

$$\frac{\text{aantal ziektegevallen onder 0—4-jarigen}}{\text{aantal ziektegevallen onder 15-jarigen en ouderen}} \times 100.$$

Om te onderzoeken of deze veronderstelling juist is, werd van deze gemeentengroepen — provinciegewijs gerangschikt — de index van leeftijdsverdeling der ziektegevallen, aangegeven

in 1942—1944 bepaald. Evenzo werd deze index berekend van de overige in dezelfde provincie gelegen gemeenten met een overeenkomstig inwoneraantal. Inderdaad blijkt de gemiddelde index van leeftijdsverdeling van de beschouwde gemeenten gedurende 1942—1944 hoger te zijn dan die van het vergelijkingsmateriaal, n.l. 52,3 tegenover 38,1. De op dit verschil uitgevoerde dubbele variantie-analyse leverde de eenzijdige overschrijdingskans  $P_1 = \text{ong. } 0,025$  op. Het verschil is dus significant. In bedoelde gemeenten bestond dus in 1924—1944 een zekere immuniteit onder de leeftijdsgroep der ouderen, die de ernstige epidemie van 1930 hadden meegemaakt.

In het bovenstaande werd volgens twee methoden het bestaan van een relatieve bevolkings-immuniteit aangetoond. Een nadere beschouwing verdient evenwel de vraag, of mag worden aangenomen, dat deze immuniteit inderdaad geheel of in hoofdzaak het gevolg is van vroegere, latent gebleven infecties.

Kan het gesignaleerde verschijnsel ook op een andere wijze worden verklaard? Een aantal onderzoekers (F r i e d e m a n n, 1928; H. S c h m i d t, 1933; J ü r g e n s, 1936) staat n.l. op het standpunt, dat een groot deel der bevolking aangeboren immuun is tegen diphtherie. Indien deze mening juist zou zijn, hebben we met de in deze paragraaf beschreven methoden niet het bestaan van een door latent verlopende infecties verkregen immuniteit aangetoond. Immers, indien slechts een klein deel der bevolking deze aangeboren immuniteit mist, kunnen we aannemen, dat dit bevolkingsdeel tijdens de omstreeks 1930 in de beschouwde gemeenten heersende epidemie door manifeste infecties immuun is geworden. Indien zich nu in de jaren 1942—1943 een nieuwe epidemie voordoet, is het vanzelfsprekend, dat in deze gemeenten een relatief lage morbiditeit zal heersen, en dat de index van leeftijdsverdeling hoog zal zijn.

De theorie, volgens welke slechts een betrekkelijk klein deel der mensheid gevoelig is voor diphtherie, moet m.i. verworpen worden. Ze is vooral gebaseerd op de onderzoeken van H i r s z f e l d c.s. (1924, 1927). Deze schrijvers namen waar, dat de kinderen van S c h i c k-positief, resp. -negatief reagerende ouders in het algemeen ook een positieve, resp. negatieve reactie van S c h i c k vertoonden. Bovendien meent H i r s z f e l d aangetoond te hebben, dat kinderen,

waarvan één der beide ouders S c h i c k-negatief en de ander S c h i c k-positief reageert, gewoonlijk de reactie van diegene der ouders vertonen, die dezelfde bloedgroep heeft. Op grond hiervan concludeert H i r s z f e l d, dat de immuniteit tegen diphtherie erfelijk is.

Deze opvatting wordt o.a. door D e R u d d e r (1934) bestreden. Deze wijst er onder meer op, dat we op grond van de S c h i c k-curve van Z i n g h e r (1923) (zie grafiek 17, blz. 41) mogen verwachten, dat S c h i c k-positief reagerende ouders in het algemeen jonge ouders met jonge kinderen zijn. En het is daarom zeer wel begrijpelijk, dat de reactie van S c h i c k bij deze kinderen positief uitvalt.

Verder konden H e i n b e c k e r<sup>1)</sup> noch R o s l i n g (1928) de resultaten van H i r s z f e l d bevestigen.

Naar mijn mening bestaat er weinig reden om aan te nemen, dat de mensheid — in tegenstelling tot andere diersoorten — gedeeltelijk wel en gedeeltelijk niet aangeboren immuun zou zijn.

Ook het feit, dat zelfs in een „durchseucht” milieu de besmettingsindex met de tijd wisselt (hoofdstuk IV) pleit m.i. tegen de juistheid van H i r s z f e l d's theorie. In tijden van lage besmettingsindex zou men, de gedachtengang van deze theorie volgend, van mening moeten zijn, dat een zeer groot deel der bevolking aangeboren immuun is. Later — bij stijgende besmettingsindex — zal men tot de conclusie moeten komen, dat dit bevolkingsdeel thans veel kleiner is. En uit het tweelingenonderzoek van D i e h l e n V. V e r s c h u e r (zie blz. 82) zou men weer kunnen afleiden, dat niet minder dan 46 % van de tweede tweelingkinderen vatbaar is voor diphtherie. Bedenkt men vervolgens, dat de gemiddelde morbiditeit van Limburg (1924—1938) 5,2 maal zo hoog is als van Friesland (hoofdstuk VI), dan zou men, zich stellend op het standpunt van H i r s z f e l d c.s. moeten aannemen, dat het voor diphtherie vatbare bevolkingspercentage in Limburg 5,2 maal zo hoog is als in Friesland, of men zou moeten veronderstellen, dat in Limburg 5,2 maal zoveel mensen in hun leven met de bacil in aanraking komen als in Friesland. Beide veronderstellingen lijken weinig waarschijnlijk.

Het lijkt daarom veel minder gewrongen te veronderstellen, dat niemand aangeboren immuun is, maar dat het voor een

<sup>1)</sup> Aangehaald door D e R u d d e r (1934).

Provincie	Gemeenten	Index v. leeftijdsverdeling tijdens	
		de jaren van hoge morbid.	1942—1944
Groningen . .	Oude Pekela	416,7	69,4
Friesland . . .	Dokkum	136,4	58,3
Drenthe . . .	Beilen, Diever	225,0	26,0
Overijssel . .	Denekamp, Hasselt	123,8	81,0
Gelderland . .	Arnhem, Beesd, Elburg, Heteren	166,4	49,8
Utrecht . . .	Bunschoten	241,7	57,9
Zuid-Holland .	Krimpen a/d Lek, Maassluis, Schipluiden, Vlaardingen	608,2	49,7
Zeeland . . .	Ovezande	13,0	—
Nrd.-Brabant .	Beers, Geffen, Berlicum, Nuland, Werkendam	261,1	45,9
Limburg . . .	Amstenrade, Beek, Grubbenvorst, Linne, Maasbracht, Mheer, Montfort, Nieuwenhagen, Obbicht en Papenhoven, Stein, Ubach over Worms, Vlodrop, Voerendaal	785,7	88,4
	Totaal der indices . . . . .	2978,0	526,4
	Gemiddelde index . . . . .	297,8	52,6

Tabel 28. Index van leeftijdsverdeling van gemeenten met uitzonderlijk hoge diphtherie-cijfers tijdens de epidemie van 1930:  
*a.* tijdens de epidemie van 1930;  
*b.* tijdens 1942—1944.

belangrijk deel uitwendige omstandigheden zijn die bepalen, of men op infectie manifest of latent zal reageren.

Naar ik meen is dus met het in deze paragraaf beschreven onderzoek het bestaan van een door latente infectie verkregen immuniteit zeer waarschijnlijk gemaakt.

Evenals de na manifeste infectie verkregen immuniteit (§ 1), is ook de door latente infectie verkregen immuniteit niet absoluut. Dit volgt niet uit het feit, dat een negatieve reactie van Schick herhaaldelijk tot positief terugvalt; want o.a.

door D u d l e y (1934) is er op gewezen, dat personen bij wie dit terugvallen was waargenomen, bij hernieuwd contact met de bacil zeer snel S c h i c k-negatief plegen te worden.

Er bestaat m.i. een betere methode om aan te tonen, dat de waarde der door latente immunisatie verkregen immuniteit tegen diphtherie slechts betrekkelijk is.

Boven zagen wij, dat de gemeenten, waar omstreeks 1930 een zeer hoge morbiditeit bestond, in 1942—1944 een index van leeftijdsverdeling vertoonden, welke lager was dan die van de overeenkomstige provincies. M.a.w.: de verschuiving der ziektegevallen naar oudere leeftijdsgroepen, die tijdens de laatste epidemie in ons gehele land werd waargenomen, was in bedoelde gemeenten betrekkelijk gering. Toch heeft deze verschuiving ook in deze gemeenten plaats gehad. Dit blijkt uit de daling van de index van leeftijdsverdeling. In tabel 28 vindt men naast elkaar de index, zoals deze was in de jaren van zeer hoge morbiditeit (omstreeks 1930), en tijdens 1942—1944. De gemiddelden over deze beide perioden zijn resp. 297.8 en 52,6. Een op deze cijfers uitgevoerde meervoudige variantie-analyse voert tot een dubbelzijdige overschrijdingskans  $P_2 < 0,01$ . Het verschil is dus significant.

De immuniteit, die het bevolkingsdeel der 15-jarigen en ouderen, zich omstreeks 1930 — grotendeels door latente infecties — had verworven, bleek dus in 1942—1944 niet sterk genoeg te zijn om een verschuiving van de leeftijdsverdeling der ziektegevallen naar de oudere leeftijden te voorkomen.

## H o o f d s t u k VIII.

### „OVER HET KOMEN EN GAAN VAN DIPHTHERIE-EPIDEMIEËN”.

Ik heb me afgevraagd of het oude vraagstuk betreffende de oorzaken van diphtherie-epidemieën nader tot een oplossing kan worden gebracht met behulp van gegevens, die de in vorige hoofdstukken beschreven epidemiologische verschijnselen ons verschaffen.

In de literatuur vindt men ten aanzien van dit probleem vele uiteenlopende opvattingen. *Friedemann* (1932), *Gottschlich* (1928), *Kisskalt* (1924), *von Bókay* (1932), *Moldovan* (1926), *Mai* (1939) en *Degkwitz* (1926) beschouwen een verhoogde virulentie van de bacil als meest gewone oorzaak van het optreden ener epidemie. Daarentegen menen *Jürgens* (1936), *Friedberger* (1928, 1931), *Reiter* (1928), e.a., dat een verhoogde dispositie van de mens de voornaamste factor is. *De Rudder* (1934) verklaart sommige epidemieën uit het optreden ener virulenter bacil, andere uit een verhoogde dispositie van de bevolking ten gevolge van achterstand in latente immunisatie.

*Gottstein* (1903, 1925, 1928) zag, dat de generaties der 0—5-jarigen, die tijdens het begin ener epidemie veel slachtoffers telden, dit ook 5 jaar later deden als 5—10-jarigen, en 10 jaar later als 10—15-jarigen. Hij baseert hierop zijn theorie, volgens welke het optreden van epidemieën zou veroorzaakt worden door de aanwezigheid van generaties met bijzonder veel diphtherie-gevoeligen. Tijdens een epidemie zouden deze gevoeligen sterven en zouden dus binnen deze generaties in hoofdzaak diphtherie-resistente personen overblijven. Hun nageslacht zou eveneens in hoofdzaak ongevoelig zijn voor de ziekte, maar door huwelijken met gevoeligen uit andere generaties zouden langzamerhand opnieuw generaties optreden, waarvan niet gezegd zou kunnen worden, dat ze in hoofdzaak bestaan uit voor diphtherie ongevoelige personen. *De Rudder* (1934) meent eerlijk te moeten toegeven, dat deze theorie nooit goed weerlegd is kunnen worden.



De tamelijk ingewikkelde rekenmethode van G o t t s t e i n heb ik toegepast op de Nederlandse diphtherie-cijfers van de periode 1940—1943, een tijdvak dus, waarin zich, evenals tijdens de epidemie die Gottstein beschreef, een verschuiving der ziektegevallen naar de hogere leeftijdsklassen voordeed. Hierbij bleek, dat in Nederland in 1940 de generaties der 0—9-jarigen zeer veel „diphtherie-gevoeligen” telden, maar dat reeds in 1942 en 1943 deze generaties moesten gezocht worden in de leeftijdsgroepen der boven 20-jarigen. Blijkbaar trad tijdens de epidemie die G o t t s t e i n beschreef een leeftijdsverschuiving op, die zo langzaam verliep, dat elk volgend jaar de speciaal getroffen leeftijdsgroepen één jaar ouder waren geworden. Daardoor kreeg G o t t s t e i n de indruk, dat er bepaalde generaties waren met bijzonder veel diphtherie-gevoeligen. Tijdens de laatste epidemie in ons land blijkt de verschuiving in leeftijdsverdeling der ziektegevallen evenwel in een dergelijk snel tempo te zijn verlopen, dat het niet mogelijk is bepaalde generaties aan te wijzen, die bijzonder gevoelig voor diphtherie zouden zijn.

Minder aanhangers vond N e w s h o l m e (1913), die van mening is, dat diphtherie-epidemieën vooral optreden na jaren van weinig regen. In een droge, warme bodem zou de saprophytische diphtheriebacil optimale bestaansmogelijkheden vinden. Wanneer de grond door regenval vochtig wordt, zouden de bacillen worden uitgedreven, en de verspreiding van de intussen pathogene geworden bacil zou een epidemie veroorzaken.

W o l t e r (1934) zoekt verband tussen het optreden van epidemieën en periodieke veranderingen in het klimaat, welke gedeeltelijk afhankelijk zouden zijn van de aanwezigheid van zonnevlekken.

M a r t i n i (1934) meent, dat ratten diphtherie kunnen overbrengen, en dat epidemieën optreden tijdens rattenplagen. Dit lijkt zeer onwaarschijnlijk, daar de rat refractair is tegen diphtherie, en bij kunstmatige infectie de bacil slechts korte tijd herbergt.

Met S t a l l y b r a s s (1928) kan men zeggen, dat de oorzaken van het optreden van epidemieën gelegen moeten zijn in:  
1e. *the sower* (veranderde contactmogelijkheden), of in  
2e. *the soil* (verhoogde vatbaarheid van de mens), of in  
3e. *the seed* (in de bacil gelegen oorzaken, die we in het algemeen aanduiden met het weinig scherp omschreven begrip: „verhoogde virulentie”).

Bij het zoeken naar de oorzaak van de laatst opgetreden diphtherie-epidemie willen we elk van deze groepen van factoren nader bezien. Hierbij zijn we ons ervan bewust, dat het niet altijd mogelijk is de vatbaarheid van de mens en de virulentie van de bacil onafhankelijk van elkaar te beschouwen;

of, zoals T i m m e r m a n (1940) het uitdrukt: „De virulentie is zeer vaak ook een functie van de mens, waarmede de bacterie in aanraking komt.”

A. Vragen we ons allereerst af, of er **door oorlogsomstandigheden verhoogde overdrachtsmogelijkheden** hebben bestaan. Inderdaad zijn deze te vinden; en we kunnen in dit verband wijzen op mobilisatie van het leger, inkwartieringen, overvolle treinen en autobussen, woningnood, en invoering van het 8e leerjaar op de lagere scholen, die geen gelegenheid hadden tot uitbreiding van het aantal lokalen over te gaan. Door al deze omstandigheden is het aantal contactmogelijkheden verhoogd, en deze contactmogelijkheden bepalen in belangrijke mate de hoogte van een epidemie (hoofdstuk VI).

Hierbij dient evenwel opgemerkt te worden, dat de laatste epidemie reeds tegen het einde van 1938 in het Zuiden van ons land begon, en van daaruit naat de andere provincies voortschreed, terwijl er in de voorafgaande jaren reeds veel diphtheriegevallen waren waargenomen in de aangrenzende landen. De genoemde factoren kunnen dus van invloed geweest zijn op de hoogte van de epidemie, maar mogen niet gelden als oorzaak.

Een andere vraag is, of **de oorlog een verhoogde dispositie** van de mens veroorzaakt kan hebben. In het algemeen kan gezegd worden, dat diphtherie geen oorlogsziekte is (P e e t e r s, 1942; v o n B ó k a y, 1932; G o t t s t e i n, 1928). G o t t s t e i n verbaast zich evenzeer over het uitblijven van epidemieën onder omstandigheden, waaronder hij ze verwacht, als over het optreden van plotselinge epidemieën.

H o t t i n g e r (1943), H a m b u r g e r (1937), Z l a t o g o r e f f e n K o s t e r e f f (1931) delen mede, dat een spontane daling van het antitoxine-gehalte voorkomt tengevolge van sterke lichamelijke inspanning, afkoeling, tekort aan slaap, opwinding en andere psychische momenten. Kunnen dergelijke factoren tijdens de oorlogsjaren ook van invloed zijn geweest? Het is niet mogelijk dit met zekerheid uit te maken, maar de mogelijkheid ervan kan niet ontkend worden. Het verslag van de Gezondheidsraad over 1943 wijst op het veelvuldig voorkomen van prolapsus, vermagering, platvoeten, flauwvallen, verlaagde bloeddruk, en dalend basaalmetabolisme. „Wat de diphtherie aangaat is het opvallend, dat een groot deel

der sterfgevallen aan hartverschijnselen is te wijten, vaak nog vele dagen na schijnbaar herstel. Het vaatstelsel heeft sterk geleden, en de nu veel voorkomende lage bloeddruk werkt hierbij zeer ongunstig." De mogelijkheid bestaat dus, dat de oorlog invloed heeft gehad op de *omvang* van de laatste epidemie (ook de hoge diphtherie-sterfte in 1945 wijst hierop), de *oorzaak* ervan moet een andere zijn geweest, daar de epidemie in het Zuiden van het land reeds tevoren was begonnen.

Vergelijkt men van een groot aantal Europese landen de diphtherie-morbiditeit die tegen het einde van de oorlog (1945) bestond, met de diphtheriecijfers van deze zelfde landen tijdens een tijdperk van vrede (1928—1938), dan zal men, indien de invloed van de oorlog een belangrijke rol heeft gespeeld, speciaal in oorlogvoerende landen in 1945 een verhoogd aantal ziektegevallen verwachten. De gegevens, mij verstrekt door de World Health Organization, beantwoorden niet aan deze verwachting. Wel werden in 9 rechtstreeks bij de oorlog betrokken landen in 1945 meer ziektegevallen aangegeven dan het gemiddelde aantal over het tijdvak 1928—1938 (n.l. in België, Bulgarije, Duitsland, Finland, Frankrijk, Hongarije, Noorwegen, Nederland en Polen), maar in 7 andere was de morbiditeit lager (Engeland en Wales, Denemarken, Italië, Oostenrijk, Schotland, Tsjecho-Slowakije en Joegoslavië). Van 4 niet-oorlogvoerende landen vertoonden er 2 een stijging (Zwitserland en Zweden) en 2 een daling (Spanje en Portugal).

Deze methode van onderzoek is ruw, daar zij met name geen rekening houdt met de immuniteitstoestanden in de verschillende landen. Het resultaat maakt evenwel allerm minst waarschijnlijk, dat de oorlog een overheersende rol heeft gespeeld.

**B.** Vervolgens vragen we ons af, of een **achterstand in immunisatie** een factor van betekenis is geweest bij het optreden van de laatste epidemie. In hoofdstuk VII § 2 werd aangetoond, dat een bevolking, die een goede immuniteitstoestand bezit, betrekkelijk resistent is tegen diphtherie. Omgekeerd kunnen we verwachten dat een bevolking met een geringe immuniteitstoestand een goede bodem vormt voor een epidemie. De vraag luidt dus, of de bevolking van Nederland omstreeks 1940 een achterstand in immunisatie bezat. Naar ik meen kunnen er verschillende verschijnselen worden aangewezen, die hierop duiden.

1e. Uit grafiek 3 (blz. 10) blijkt, dat na de epidemie van 1930 de diphtheriecijfers in ons land ongewoon laag waren. De morbiditeitscijfers van de jaren 1936—1940 zijn de laagste sinds de aangifte der ziektegevallen verplicht is gesteld. Daar het zeer wel aannemelijk lijkt, dat klinische en latente immunisatie gelijke tred met elkaar houden, is het evenzeer waarschijnlijk, dat in jaren met een uitzonderlijk lage morbiditeit de latente immunisatie een achterstand heeft verkregen.

Uit de zeer uitgebreide epidemie van omstreeks 1944, en uit het feit dat de gemiddelde mortaliteit in de periode 1918—1930 van dezelfde orde was als van 1930—1944, krijgen we zelfs de indruk, dat er althans in ons land, een zekere wetmatigheid bestaat in het optreden van diphtherie-epidemieën. Of, zoals D u d l e y (1934), doelend op een kleinere gemeenschap, opmerkt: „An increase in diphtheria-prevalence is met by a rise in antitoxic immunity. The resulting fall in diphtheria incidence is counteracted by increase in herd susceptibility . . .”

2e. Een tweede argument voor het bestaan van een achterstand in immunisatie vormt de verschuiving der ziektegevallen naar de oudere leeftijdsgroepen.

Elders (hoofdstuk VII) is aangetoond, dat een door manifeste of latente infectie verworven immuniteit veelal niet blijvend is. Blijkbaar is voor vele mensen een telkens herhaald contact met de bacil noodzakelijk om de immuniteit in stand te houden.

Indien een epidemie (i.c. de epidemie van 1930) wordt gevolgd door een aantal jaren met ongekend lage ziektecijfers, kunnen we verwachten, dat een deel der bevolking, door het uitblijven van adaequate prikkels, niet in staat is de tijdens de epidemie verkregen immuniteit op peil te houden. Een stijging van het percentage ziektegevallen onder de oudere leeftijdsgroepen moet hiervan het gevolg zijn. Inderdaad blijkt uit tabel 7 (blz. 19) en grafiek 6 (blz. 20), dat reeds enkele jaren voor het optreden van de laatste epidemie het percentage ziektegevallen onder 12-jarigen en ouderen steeg. De aanwezigheid van deze leeftijdsverschuiving pleit dus voor het bestaan ener achterstand in immunisatie.

In dit verband zij er op gewezen, dat de index van leeftijdsverdeling stijgt, wanneer in 1945 en 1946 de top der epidemie is overschreden. Deze stijging trad in Noord-Brabant en Limburg reeds op in 1945, in de overige provincies in 1946 (grafiek 20, blz. 60) Ook dit is in overeenstemming met de

verwachting. De epidemie heeft tot gevolg gehad, dat de achterstand in immunisatie werd ingehaald. Ten gevolge daarvan daalt het percentage ziektegevallen onder de ouderen, terwijl onder de 0—4-jarigen, die nog niet immuun zijn geworden, ziektegevallen blijven voorkomen.

Een minder sterke leeftijdsverschuiving namen Hottinger en Lorenz (1932) waar in Düsseldorf. Van 1920—1926 waren in deze stad ongewoon weinig gevallen van diphtherie voorgekomen. De epidemie die daarna optrad en in 1930 haar hoogtepunt bereikte, veroorzaakte relatief veel slachtoffers onder de schooljeugd, en relatief weinig onder de 0—5-jarigen.

Uit het voorgaande volgt, dat de opgetreden leeftijdsverschuiving der ziektegevallen verklaard kan worden uit een bestaande achterstand in immunisatie, resp. een argument kan zijn om het bestaan ener achterstand in immunisatie aan te nemen.

3e. Grafiek 9 (blz. 23) toont, dat het percentage ziektegevallen onder 1—4-jarigen van 1938—1944 een regelmatige daling onderging; dit tengevolge van het feit, dat relatief steeds meer ouderen het slachtoffer van de diphtherie werden. Het percentage der ziektegevallen onder 0-jarigen blijkt evenwel constant te zijn. In verhouding tot de 1—4-jarigen traden dus onder de 0-jarigen in de laatste jaren veel ziektegevallen op.

Gewoonlijk is de morbiditeit onder zuigelingen gering. Men verklaart dit uit het bestaan van een immuniteit, die de moeder aan deze kinderen heeft verschaft, hetzij via de placenta, hetzij via de moedermelk. In de loop van het eerste levensjaar gaat deze passieve immuniteit verloren. Het feit, dat van omstreeks 1938 tot 1944 het percentage ziektegevallen onder 0-jarigen relatief hoog is gebleven, wordt verklaarbaar, indien we het bestaan van een achterstand in immunisatie bij de ouderen aannemen. Vele moeders beschikten tijdens deze epidemie, en in de direct daaraan voorafgaande jaren niet over voldoende immuniteit, en konden daardoor geen antitoxine op hun kinderen overdragen.

4e. De 34 gemeenten, die tijdens de epidemie van 1930 uitzonderlijk sterk „durchseucht” werden, vertoonden tijdens de jongste epidemie een betrekkelijk lage morbiditeit. Dit kan ook aldus worden geformuleerd: De achterstand in bevolkings-immuniteit, die de overige gemeenten tegen het einde van de epidemie van 1930 bezaten t.o.v. de 34 bedoelde gemeenten

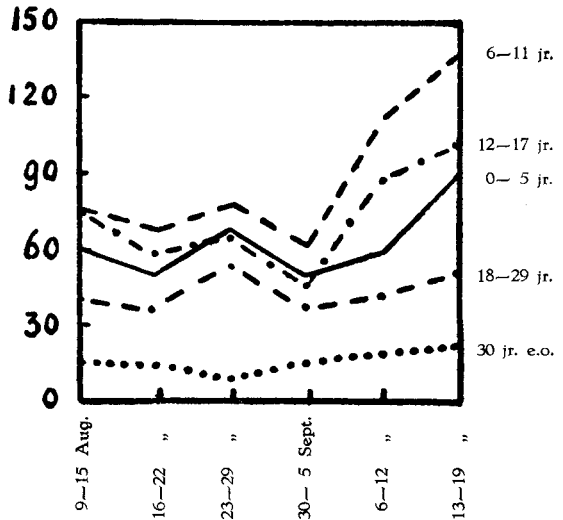
— een achterstand, die in de volgende jaren met zeer lage ziektecijfers niet kon worden ingehaald —, was oorzaak, dat deze „overige gemeenten” tijdens de epidemie van 1944 ernstiger onder de diphtherie leden dan de 34 genoemde gemeenten. Dit wijst erop, dat de hoogte, die de epidemie van 1944 bereikte, althans voor een gedeelte moet worden toegeschreven aan een onvoldoende immuniteitstoestand der bevolking.

Naar ik meen bestaan er op grond van het voorgaande goede redenen om aan te nemen, dat de factor: achterstand in immunisatie een rol van betekenis heeft gespeeld tijdens de laatste epidemie. Ik meen echter evenzeer, dat dit niet de enige oorzaak geweest kan zijn, want deze achterstand in immunisatie moet ook — zij het in iets geringer mate — in 1936 en 1937 hebben bestaan. Wellicht was zij toen zelfs groter dan in 1928, toen de epidemie van omstreeks 1930 begon te stijgen. Toch begon de epidemie, die in 1944/45 haar hoogtepunt bereikte, niet in 1936 of 1937, maar verhief zij zich eerst in 1938 in het Zuiden, in 1940 in het midden en in 1941 in het Noorden van het land.

C. Tenslotte willen we ons afvragen of er verschijnselen kunnen worden aangewezen, die er op duiden, dat een **verhoogde virulentie** van de bacil, — resp. het optreden ener virulenter bacil, een factor van betekenis is geweest bij het optreden van de laatste epidemie.

Deze verschijnselen bestaan, naar het mij voorkomt, inderdaad.

1e. Ten eerste zie ik als zodanig het feit, dat de epidemie van provincie tot provincie voortschreed. Dit kan moeilijk verklaard worden uit van Zuid naar Noord voort-



Grafiek 29. Ziektegevallen per leeftijdsgroep tijdens het begin der najaarsstijging van 1942.

schrijdende veranderingen in contactmogelijkheden of voortschrijdende veranderingen in dispositie der bevolking.

2e. De stijging in het aantal ziektegevallen trad onder alle leeftijdsgroepen op. Dit wordt duidelijk uit grafiek 29, <sup>1)</sup>, die toont, hoe tijdens 1 à 2 weken bij het begin der najaarsstijging van 1942, de curven van alle leeftijdsgroepen met een sprong omhoog gaan. Daar de immuniteitsverhouding van deze leeftijdsgroepen zeer verschillend is, meen ik dat dit verschijnsel een argument vormt voor de aanwezigheid van een virulenter bacil.

3e. N o o r d a m (1944) deelt mede, dat te Amsterdam in 1937 uit het uitstrijkmetaal bijna uitsluitend mitis-stammen werden gekweekt, dat in 1940 de eerste infecties met intermedius- en gravis-stammen werden waargenomen en dat in de tweede helft van 1943 de helft der gekweekte stammen tot het gravis-type behoorde.

Deze waarneming mag echter alleen dan als een argument gelden voor het bestaan van een verhoogde virulentie, indien mag worden aangenomen dat de intermedius- en gravis-stammen virulenter zijn dan de mitis-stammen. In de literatuur bestaat hierover geen eenstemmigheid.

Terloops zij medegedeeld, dat met bereidwillige medewerking van het K.N.M.I. te De Bilt (Dr. L. B r a a k) gezocht is naar het bestaan van meteorologische invloeden — o.a. frontpassages —, waarmee de in bepaalde weken waargenomen zeer sterke stijging van het aantal aangegeven ziektegevallen zou kunnen worden verklaard. Doordat ziektegevallen vaak met een vertraging van enkele dagen worden gerapporteerd, en er gewoonlijk per week meer dan één front passeert, bleek het onmogelijk na te gaan, of er verband kon bestaan tussen een in een bepaalde week waargenomen stijging in het aantal diphtheriegevallen en de passage van een weerfront.

Overzien we thans het geheel, dan dringt zich de volgende theoretische beschouwing op:

Een verhoogde virulentie van de bacil is een noodzakelijke voorwaarde voor het optreden van een diphtherie-epidemie. De omvang dezer epidemie wordt, behalve door de virulentie der bacil, mede bepaald door de immuniteits-toestand der bevolking. Een bestaande achterstand in immunisatie zal de epidemie in staat stellen zich uit te breiden, met name onder de oudere leeftijdsgroepen.

---

<sup>1)</sup> Overgenomen uit het jaarverslag 1942 v. d. Geneesk. Hoofdinsp. v. d. Volksgez.

Toetsen wij deze hypothese aan de gegevens van de epidemie die omstreeks 1930 heerste. Deze epidemie trof in hoofdzaak de kinderbevolking. In 1930 trad 74,9 % der ziektegevallen op onder de 0—9-jarigen en zelfs 91,1 % onder de 0—14-jarigen. In de jaren, voorafgaande aan 1930 schommelden de jaarlijkse morbiditeitscijfers tussen 5 en 7 per 10.000 inwoners, hetgeen belangrijk hoger is dan de in de jaren 1935—1940 geregistreeerde morbiditeit (grafiek 3, blz. 10). Als gevolg daarvan bestond bij het begin van de epidemie van 1930 onder de oudere leeftijdsgroepen een tamelijk goede immuniteitstoestand. De verhoogde virulentie der bacil, die we theoretisch als voorwaarde stelden voor het optreden van een epidemie, was oorzaak van een groot aantal ziektegevallen onder de niet-„durchseuchte” kinderen. De virulentie was niet hoog genoeg, resp. de immuniteitstoestand onder de oudere bevolkingsgroepen was te goed, om de epidemie de mogelijkheid te verschaffen zich onder de oudere leeftijdsgroepen uit te breiden.

Bij het begin van de epidemie, die in 1944 haar top bereikte was de situatie anders. Tengevolge van de geringe „Durchseuchung” in de jaren 1935—1940 was er een grote achterstand in immunisatie ontstaan, en was, althans bij een deel der bevolking, een vroeger bestaan hebbende „Durchseuchungsimmuniteit” verloren gegaan. Toen de bacil in virulentie toenam, kon de epidemie zowel onder de kinderen als onder de ouderen optreden.

Het is niet goed mogelijk de epidemie van 1918 aan deze beschouwing te onderwerpen, daar we eerst van 1922 af beschikken over de leeftijdsverdeling der ziektegevallen. Wel zijn de sterftcijfers per leeftijdsgroep bekend voor de jaren omstreeks 1918. Grafiek 3 (blz. 10) toont, dat de morbiditeit in het tijdvak, voorafgaande aan 1918, nog hoger was dan in de jaren, die voorafgaan aan 1930. We kunnen dus verwachten, dat bij het begin der epidemie van 1918 de immuniteitstoestand onder de bevolking beter was dan bij het begin der epidemie van 1930. Indien de bovengestelde hypothese juist is, moet de epidemie van 1918, nog meer dan die van 1930, onder kinderen zijn opgetreden. Inderdaad wijzen de sterfgevallen in deze richting. Van de 972 in 1918 aangegeven sterfgevallen aan diphtherie kwamen er 531 — d.i. 54,6 % — voor rekening der 0—4-jarigen. In 1930 was dit percentage 44,9. Het verschil tussen deze percentages is significant (dubbelzijdige overschrijdingskans  $P_2 < 0,001$ ).



Uitgaande van dezelfde gedachtengang, kunnen we ons de daling van een epidemie veroorzaakt denken of door een tengevolge van de toenemende „Durchseuchung” verbeterde immuniteitstoestand der bevolking, of door een afnemende virulentie van de bacil.

Daalt de virulentie zeer sterk, of — wat denkbaar is — wordt de bacil in sommige gebieden geheel a-virulent, dan zal de diphtherie geheel of grotendeels verdwijnen. Er bestaan aanwijzingen, dat iets dergelijks in vroeger eeuwen in Duitsland het geval is geweest. *Gottstein* (1903), die het verloop der diphtherie in Duitsland in de 17e, 18e en 19e eeuw bestudeerde, is er van overtuigd, dat deze ziekte gedurende tientallen van jaren afwezig is geweest, om daarna als een voor de artsen geheel onbekende aandoening weer op te treden. Evenzo is *Seligmann* (1921) van mening, dat de diphtherie in de eerste helft der 19e eeuw in Berlijn niet voorkwam, dat deze ziekte in het midden van de 19e eeuw „wetterleuchtet am deutschen Horizont”, maar „noch im Jahre 1861 in Berlin eine Rarität war”. *Kisskalt* (1924) gelooft eveneens, dat de diphtherie tussen 1800 en 1850 in Oost-Duitsland niet of bijna niet voorkwam. *Kussmaul* (1906) uit Heidelberg deelt in zijn „Erinnerungen eines alten Arztes” mede, dat hij in 1847 Wenen bezocht en daar noch in de kliniek, noch op de sectietafel diphtherie aantrof. Toen hij tegen een assistent van *Rokitansky* hierover zijn verwondering uitsprak, werd hem gevraagd of hij „an diese französische Dichtung glaube”.

Het zou interessant en nuttig zijn de in dit hoofdstuk gestelde hypothese te toetsen aan betrouwbare diphtherie-cijfers van andere landen. Helaas stonden deze niet te mijner beschikking.

Vatten wij tenslotte de beschouwingen van dit hoofdstuk, alsmede de belangrijkste gegevens, vermeld in de hoofdstukken I, V en VI tesamen, dan kan van de laatste epidemie het volgende overzicht worden gegeven.

Nadat tevoren in België en Westfalen een toeneming van de diphtherie-morbiditeit was gemeld, stegen in ons land de diphtherie-cijfers het eerst in Noord Brabant en Limburg, en wel in 1938 en 1939. Vanuit het Zuiden breidde de epidemie zich in Noordelijke richting uit. Eerst tegen het einde van 1941 werd in Groningen en Friesland een verhoogde morbiditeit waargenomen.

De epidemie veroorzaakte, alleen reeds in de jaren 1940—1946, meer dan 220.000 ziektegevallen en rond 13.000 sterfgevallen, en was daarmee verreweg de ernstigste in de Nederlandse geschiedenis van de diphtherie. Zij werd echter voorafgegaan door een tijdvak met ongekend lage ziekte- en sterftcijfers. Beide verschijnselen tesamen veroorzaakten, dat de gemiddelde mortaliteit der diphtherie van 1930 — het jaar waarin de ziekte haar vorige top bereikte — tot 1944 van dezelfde orde was als van 1918 tot 1930 — eveneens een tijdvak tussen 2 epidemie-toppen —.

De oorzaak van de epidemische verheffing moet gezocht worden in het optreden ener virulenter bacil.

De geringe bevolkings-immuniteit, ontstaan tijdens de voorafgegane jaren van uitzonderlijk lage ziekte-cijfers, verschafte de epidemie de gelegenheid zich bijzonder sterk uit te breiden onder de oudere leeftijdsgroepen. Tevens bestaat de mogelijkheid, dat de oorlogsomstandigheden de weerstand der bevolking hebben verlaagd, en de mogelijkheden tot overdracht van de bacil hebben doen toenemen.

De leeftijdsverdeling der ziektegevallen loopt van provincie tot provincie sterk uiteen. De oorzaak hiervan is gelegen in tussen de provincies bestaande verschillen in contactmogelijkheden: gemiddelde gezinsgrootte en dichtheid van bevolking.

Evenzo is de hoogte, die de epidemie bereikte, regionaal sterk verschillend. Ook dit kan worden verklaard uit dezelfde verschillen in contactmogelijkheden, terwijl hierbij mede de uiteenlopende vaccinatietoestand een rol heeft gespeeld.

## II. PROPHYLAXE

### H o o f d s t u k IX.

#### ISOLATIE EN DESINFECTIE.

##### A. Ten aanzien van de patiënt.

Sinds onheugelijke tijden bestaat de prophylaxe tegenover verschillende besmettelijke ziekten uit isolatie van de patiënt, en desinfectie van infectieuze excreta en van voorwerpen, waarmede de zieke in aanraking is geweest; maatregelen dus, die bedoelen het contact tussen de infectieuze zieke en de gezonde mens te voorkomen. Hiermede kunnen echter alleen die epidemische ziekten afdoende worden bestreden, die uitsluitend of in hoofdzaak door zieken, en dus niet door gezonde kiemdragers worden overgebracht, en waarbij het bovendien mogelijk is de smetstof op zijn weg tussen de infectieuze en de gezonde mens op te vangen en onschadelijk te maken.

Aan deze voorwaarden wordt niet voldaan door ziekten als: mazelen, kinkhoest, roodvonk, diphtherie en pokken. Kinkhoest- en mazelenpatiënten zijn reeds besmettelijk voordat de diagnose kan worden gesteld. Er bestaan gezonde kiemdragers van het roodvonk-, diphtherie- en pokken-virus. Overdracht dezer ziekten heeft gewoonlijk niet plaats door direct contact, maar via de atmosfeer, door druppelinfectie. Voor een gevoelig persoon is de kans om ziek te worden een functie van het aantal contacten, dat hij heeft met andere personen. De gevolgen van de beschaving, zoals toeneming van verkeer, en samenhopingen van mensen bevorderen het uitbreken van deze ziekten.

De g k w i t z (1926) merkt op, dat de „Durchseuchung” met deze ziekten het sterkst is in de grote steden, „wo die öffentliche Hygiene gipfelt”, en vat ze daarom samen onder de naam „Zivilisationskrankheiten”. De R u d d e r spreekt van „Zivilisationsseuchen”, hetgeen De R u i t e r (1937) vertaalt door „beschavingsplagen”. Ten aanzien van diphtherie is deze benaming nog slechts gedeeltelijk juist, daar de bescha-

ving ons kinderarme gezinnen heeft gebracht. Elders (hoofdstuk VI) is namelijk aangetoond, dat de diphtherie-morbiditeit in kinderarme streken lager is dan in kinderrijke. En het is zeer wel mogelijk, dat ditzelfde ook van toepassing is op andere „beschavingsplagen”, zoals mazelen, kinkhoest en roodvonk.

Gegenbauer en Gottlieb (1933) vonden onder 3458 huisgenoten van lijders aan diphtherie 24,5 % bacillendragers.

Op grond van uitgebreide onderzoeken kwamen Doull en zijn medewerkers (1921—1931) tot de overtuiging, dat de kans om diphtherie te krijgen voor huisgenoten van een zieke meer dan 100 maal zo groot is, als voor een willekeurige inwoner van dezelfde stad. Isolatie van zieken moet dan ook dringend noodzakelijk worden geacht.

Door elke diphtheriepatiënt in een ziekeninrichting op te nemen, wordt zeer zeker een betere isolatie bereikt dan bij huisverpleging mogelijk is, maar ook deze kostbare maatregel is geen afdoend bestrijdingsmiddel, daar zowel Friedemann (1928) als Moldovan (1926) — zie blz. 172 — tot de conclusie komen, dat slechts een gering deel der ziektegevallen — resp. 3 en 5 % — wordt veroorzaakt door contact met zieken, en 97, resp. 95 % door contact met gezonde bacillendragers.

Over het nut van *desinfectie* van voorwerpen, waarmee de diphtheriepatiënt in aanraking is geweest, lopen de meningen uiteen. De bacil heeft een beperkte bestaansmogelijkheid buiten het menselijk organisme.

Volgens von Bókay (1932) zou de diphtheriebacil zelden of nooit zijn aangetroffen in voedingsmiddelen, nooit zijn aangetoond in de lucht van ziekenzalen, en buiten het organisme niet in staat zijn zich blijvend te vermeerderen, maar zeer snel zijn virulentie verliezen en gewoonlijk in korte tijd te gronde gaan.

Tjaden (1907) kweekte virulente bacillen uit het stof van de vloer van ziekenzalen. Weichardt (1900) vond hen op gebruiksvoorwerpen van zieken: zuigfles, speelgoed, kleding. Epidemietjes, veroorzaakt door het nuttigen van besmette melk, zijn beschreven (o.a. Graham Smith, 1913), doch lijken zeldzaam.

Cantairs (1901)<sup>1)</sup> vertelt, hoe iemand ziek werd, nadat

<sup>1)</sup> Aangehaald door Graham Smith (1913).

hij de hoorn van een lijder aan diphtherie had bespeeld. Dudley (1923) deelt mede, hoe besmetting kan optreden door het kauwen op penhouders, e.d. Op grond hiervan acht Herderschêe (1946) het gewenst alles uit te koken, wat de patiënt in handen heeft gehad. De bank van een ziekgeworden schoolkind moet een extra schoonmaakbeurt hebben, en zijn werkmateriaal moet verbrand of naar de desinfectieoven gestuurd worden. Zelf (1946) meen ik te hebben waargenomen, hoe een patiënt met gingivitis diphtherica een ander besmette door het gezamenlijk roken van één cigaret.

Er bestaan in de literatuur meerdere casuïstische mededelingen betreffende besmetting door voorwerpen. Een zekere reserve lijkt mij hiertegenover geboden. Een kind, dat ziek wordt na te hebben gekauwd op de penhouder van een zieke, behoort ongetwijfeld tot de naaste omgeving van deze zieke, en kan dus zeer zeker ook door druppelinfectie zijn besmet.

De meeste auteurs zijn van mening, dat de desinfectie van de ziekenkamer na afloop van de ziekte onnodig is, maar beschouwen het wel als noodzakelijk de dagelijkse gebruiksvoorwerpen tijdens de duur van de ziekte regelmatig te ontsmetten. Daar evenwel de overgrote meerderheid der besmettingen plaats heeft door druppelinfectie, kan de desinfectie slechts van zeer ondergeschikt belang zijn in de strijd tegen de diphtherie.

### **B. Maatregelen ten aanzien van reconvallescenten.**

Volgens de algemene opvatting hier te lande moeten diphtheriepatiënten geïsoleerd blijven zolang zij virulente bacillen herbergen. Hoewel de meeste patiënten na 4 weken vrij van bacillen zijn (von Bókay, 1932; Weichardt en Pape, 1913; Gegenbauer, 1933; Siegl, 1937) komt het ook voor, dat het bacillendragen vele maanden duurt. Gorter (1937) en Kleinschmidt (1926) willen het isolement echter niet langer dan 4 weken laten duren. Huët (1943) wil patiënten, die met een mitis-stam zijn geïnfecteerd 2½ week, en patiënten, die met een gravis-stam zijn besmet 6 weken geïsoleerd houden.

In Duitsland worden reconvallescenten 8 weken na klinisch herstel als ongevaarlijk voor de omgeving beschouwd, daar de bacillen na verloop van een even lange tijd gewoonlijk niet meer virulent zijn (Erlas des preussischen Ministers für Volkswohlfahrt 11.4.1921). In Budapest wordt geen enkel kind binnen 6 weken na het begin der ziekte tot de school toege-

laten, en daarna alleen dan, indien de keeluitstrijk twee maal negatief is geweest. Vier weken later mag het kind de school weer bezoeken, onverschillig of het al of niet virulente bacillen herbergt (G e g e n b a u e r, 1933). In Wenen bestond (1933) een regeling, die ongeveer overeenkomt met die van Budapest (G e g e n b a u e r, 1933).

W e r n e r (1932) wil tonsillectomie verrichten bij elke reconvalescent, die na 5 weken nog bacillen herbergt. In Engeland is het gebruikelijk de isolatie te doen voortduren tot de keeluitstrijken, met tussenpozen van minstens 5 dagen verricht, twee of drie maal achtereen negatief zijn geweest (H a r r i e s, 1943).

In Nederland heeft in 1943 en 1947 een commissie, onder voorzitterschap van de Geneeskundig Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid, richtlijnen opgesteld ten aanzien van uitkeringen van ziekgeld aan bacillendragers en andere personen, die gevaar voor besmetting kunnen opleveren. Deze commissie adviseerde om alleen aan die gewezen lijdens aan diphtherie, die door hun werk in nauw contact plegen te komen met kinderen, zieken of kraamvrouwen, het werk gedurende ten hoogste 6 weken te verbieden. Daarna wordt uitkering niet meer gemotiveerd geacht, ongeacht de uitslag van een eventueel verrichte virulentieproef.

In deze voorschriften ligt een inconsequentie besloten. De onderwijzer, die 5 weken na het begin zijner ziekte virulente bacillen herbergt, mag de school niet bezoeken, maar dit wordt hem wel toegestaan, als deze bacillen een week later worden gevonden. En de arbeider, de winkelier, de kantoorbediende worden blijkbaar direct na klinisch herstel tot hun werk, en dus ook tot hun gezin toegelaten.

Aan deze inconsequentie is niet te ontkomen. Wie alle reconvalescenten, die virulente bacillen met zich dragen, volledig wil isoleren, is eveneens inconsequent, indien hij geen pogingen doet ook de talrijke niet-herkende, niet-reconvalescente dragers van virulente bacillen op te sporen en te isoleren.

Talrijk zijn de middelen, die zijn aanbevolen om de keel vrij van diphtheriebacillen te maken. Ik vond er in de literatuur niet minder dan 50, waaronder begrepen zijn bestraling met ultra-violet licht, Röntgenbestraling, vaccin- en auto-vaccinbehandeling, het opwekken van ontstekingsprocessen door enting ter plaatse van staphylococcon of colibacillen,

en de behandeling van carieuze kiezen en tanden. In de laatste tijd worden diepe nasale inhalaties van een verstoven 10-procents oplossing van sulfapyridine (O b e z a s c h e r, 1943), en het gebruik van globucid per os (H a r m s e n e n S i e g l e r, 1944) aanbevolen. Reeds de veelheid van middelen doet wanhopen aan succes. Misschien kan alleen van tonsillectomie een nuttige uitwerking worden verwacht, maar dit is nu juist een maatregel, waartoe men niet al te spoedig zal besluiten. Het lijkt niet waarschijnlijk dat bestuiving met penicilline goede resultaten afwerpt (B o r s t, 1948).

### C. Maatregelen ten aanzien van bacillendragers.

Onder bacillendragers willen we in dit verband verstaan: gezonde, niet-reconvalescente dragers van diphtheriebacillen („porteurs saines”).

De grote meerderheid der diphtheriegevallen wordt veroorzaakt door contact met gezonde bacillendragers. Deze laatsten komen echter in onze samenleving in zo grote getale voor (blz. 35) dat het als onmogelijk moet worden beschouwd hen op te sporen en te isoleren. Het is slechts de vraag of men deze maatregelen moet nemen tegenover de bacillendragers, die men in de directe omgeving van patiënten, op scholen, en in inrichtingen kan aantreffen. Hierover lopen de meningen uiteen.

Wie de strijd tegen de diphtherie ziet als een *directe* strijd tegen de bacil, zal moeten trachten de bacil onschadelijk te maken, overal waar deze gevonden wordt, en zal, indien hij consequent is, tot de meest drastische maatregelen overgaan. Zo wil H a n s e n (1924) alle scholen en nieuwgebouwde huizen van staatswege laten desinfecteren. C o b b e t t (1901) attaqueerde in 1900 een opvlamming van diphtherie in Cambridge, door alle contact-bacillendragers, die in de omgeving van zieken konden worden opgespoord, te isoleren in daarvoor speciaal bestemde tehuizen.

Ook S e l i g m a n n (1932), W i e l a n d (1932), L e n t z (1932) en H a r r i e s (1943) willen contact-bacillendragers in de omgeving van zieken opsporen en isoleren. W i e l a n d beschouwt dit als een „zuverlässiges und bewährtes Mittel im Kampfe gegen die menschliche Diphtherie”.

Een geheel ander geluid laat A s c h e r (1929) horen: „Die Statistik beweist auf das schlagendste die Wirkungslosigkeit unserer Massnahmen. Die Zahlen sehen so aus, als hätte ein Spötter unser Unvermögen zeichnerisch darstellen wollen:

so steil gehen mit dem Einsetzen unserer Massnahmen die Kurven bei allen Altersklassen in die Höhe”.

Sommigen zijn geneigd klasse-onderzoek toe te passen ten einde te trachten de bacillendrager op te sporen, die het eerste ziektegeval in de klas heeft veroorzaakt. Indien bij dit onderzoek één of meer bacillendragers worden gevonden, meent men de schuldige(n) te hebben ontdekt. Deze gedachtengang is onjuist. Het zieke schoolkind heeft in het incubatietijdperk de school bezocht en toen gelegenheid gehad zijn medescholieren te besmetten.

Wie aan scholieren, huisgenoten van een zieke, de toegang tot de school ontzegt, is inconsequent, indien hij het deze kinderen niet onmogelijk maakt buiten de schooluren met andere kinderen te spelen. Hij zou dus moeten overgaan tot volledige isolatie van deze contactpersonen.

De boven reeds genoemde commissie, die in Nederland (1943, 1947) richtlijnen opstelde ten aanzien van uitkering van ziekgeld, acht het gewenst van contactpersonen, die door hun werk in nauwe aanraking komen met kinderen, zieken of kraamvrouwen, een uitstrijkpraeparaat te maken. Indien de uitslag hiervan positief is, dient de virulentieproef te worden uitgevoerd. Zolang deze positief uitvalt, is uitkering van ziekgeld gemotiveerd. Het valt op, dat ten aanzien van deze personen geen tijdslimiet wordt gesteld, terwijl reconvalescenten, die door hun werk in nauw contact met kinderen komen, ten hoogste 6 weken ziekgeld genieten, ongeacht de uitslag van de virulentieproef.

D e R u d d e r (1934) wil de strijd tegen de bacillendragers vrijwel geheel opgeven, en alleen broertjes en zusjes van een diphtheriepatiënt gedurende 8 dagen isoleren. Daarna mogen ze weer naar school. A s c h e r (1929) acht ook deze isolatie overbodig.

De meningen betreffende de maatregelen tegenover bacillendragers lopen dus ver uiteen. Wie een sterk verantwoordelijkheidsgevoel heeft ten aanzien van de aan zijn zorgen toevertrouwde kinderen, zal in een concreet geval geneigd zijn strenge maatregelen te nemen.

De doelmatigheid van het isoleren van bacillendragers kan op de volgende wijze worden onderzocht:



*Schatting van het aantal — toevallig ontdekte of opgespoorde — bacillendragers, dat men moet isoleren, om één geval van diphtherie te voorkomen.*

Amsterdam telde van 1 Januari 1915 tot 31 December 1944 gemiddeld 736.814 inwoners. Op grond van een literatuur-overzicht (hoofdstuk II) mag worden aangenomen, dat minstens 1 % der bevolking drager was van virulente bacillen. Daar de gemiddelde duur van het contact-bacillendragen op 10 dagen moet worden gesteld (Dudley, 1934; Gegenbauer en Gottlieb, 1931; Otto, 1910), volgt hieruit, dat elke 10 dagen 1 % der bevolking, dat is 7.368 personen, met virulente bacillen werd besmet. Per jaar —  $36,5 \times 10$  dagen — hebben dus in Amsterdam gemiddeld  $36,5 \times 7.368$ , dat is rond 269.000 infecties plaats gehad.

In hetzelfde 30-jarige tijdvak werden gemiddeld per jaar 1127 ziektegevallen aangegeven. Dit betekent, dat slechts 1 op 238 infecties (0,42 %) manifest verliep. Daar een bacillendragers gemiddeld zeker niet meer dan 1 persoon besmet — zo niet, dan zou het percentage bacillendragers regelmatig stijgen —, zou men volgens deze berekening minstens 238 dragers van virulente bacillen volledig moeten isoleren, om één diphtheriegeval te voorkomen. Om een sterfgeval te voorkomen, zou men, bij een letaliteit van 5 % gemiddeld niet minder dan  $(100:5) \times 238$ , dat is 4.780 bacillendragers moeten isoleren.

Op deze uitkomst kan men desgewenst enkele correcties aanbrengen. Ten eerste dient bedacht te worden, dat, ook in de omgeving van zieken, onder de bacillendragers talrijke dragers van a-virulente bacillen voorkomen. Mede op grond van de uitgebreide onderzoeken van Kusama en Doull (1931) mag men het percentage hiervan op ongeveer 50 stellen. Aannemend, dat „a-virulente” bacillen niet pathogeen zijn voor de mens, wordt dus de helft van de geïsoleerde bacillendragers ten onrechte afgezonderd. Om een diphtheriegeval te voorkomen, moet men dus het dubbele aantal bacillendragers, namelijk 476 isoleren.

Een tweede factor werkt echter in tegengestelde richting. Een volledig geïsoleerde bacillendragers kan geen tweede persoon besmetten, en daardoor kan deze tweede geen derde besmetten, enz. Het isoleren van een bacillendragers behoedt dus meerdere personen voor infectie. Hoe groot is dit aantal? Betrouwbaar lijkende onderzoeken, door Doull, Stokes en McGinnes (1928) op een groot materiaal verricht, toonden aan, dat de contactpersonen van dragers van virulente bacillen gedurende een maand een hogere morbiditeit vertoonden dan een contrôlegroep. Na afloop van deze maand bleek de kans op diphtherie geringer te zijn dan van de contrôlegroep. Blijkbaar gaan virulente bacillen gewoonlijk binnen een maand over in a-virulente, of verdwijnen geheel. Een maand telt 30 dagen, dat is 3 generaties van bacillendragerschap. Door isolatie van een bacillendragers voorkomt men dus niet alleen de gevaren voor

de 2e, maar ook voor de 3e generatie. Het nut van het isoleren zou dus dubbel zo groot zijn als boven werd aangenomen. Het gemiddeld aantal bacillendragers dat men moet isoleren, om één diphtheriegeval te voorkomen, welk aantal boven tot 476 werd verhoogd, moet dus tot het oorspronkelijke getal, n.l. 238 worden teruggebracht.

Deze berekening is uit de aard der zaak een zeer ruwe. Zij wettigt m.i. toch wel de gevolgtrekking, dat de niet zeer eenvoudige maatregel van isolatie van bacillendragers te weinig effectvol is om, behoudens in bijzondere omstandigheden, aanbeveling te verdienen; temeer, daar er een doeltreffender prophylactische methode bestaat.

Op grond van al het bovenstaande komen we tot de volgende conclusies:

1e. Isolatie van zieken is een noodzakelijke maatregel, daar zieken in hoge mate infectieus zijn.

2e. Desinfectie van voorwerpen, waarmede de patiënt in aanraking is geweest, is van zeer ondergeschikt belang.

3e. Zolang reconvalescenten dragers zijn van virulente bacillen, is isolatie gedurende een bepaalde tijd, bijv. 4 à 6 weken, zeer wenselijk, maar niet steeds uitvoerbaar.

4e. Isolatie van gezonde bacillendragers is van zeer weinig nut. Bovendien is het practisch onmogelijk hen op te sporen, doordat zij een groot, sterk fluctuerend bevolkingsdeel vormen.

Daar de grote meerderheid der ziektegevallen juist door contact met gezonde bacillendragers wordt veroorzaakt, is hiermede tevens gezegd, dat wij niet in staat zijn de diphtherie afdoende te bestrijden door middel van een directe strijd tegen de bacil. De mens zal moeten trachten zijn weerstandsvermogen dusdanig te verhogen, dat de bacil een onschuldige commensaal wordt. Of de diphtherie evenwel als commensale infectie voldoende bestaansmogelijkheden bezit, moet worden afgewacht.

Zijn wij in staat deze *indirecte* strijd tegen de diphtheriebacil met succes te voeren? Het is vooral deze vraag, die ons in de volgende hoofdstukken zal bezighouden.

## Hoofdstuk X.

### PASSIEVE IMMUNISATIE.

De passieve immunisatie is ouder dan de serumtherapie. *Behring* beschouwde zijn middel aanvankelijk als een prophylacticum. Op zijn verzoek heeft *Muttray* in Oldenburg gezonde schoolkinderen ermede ingespoten, nog voordat de therapeutische werking ervan beproefd was.

Een grotere statistiek uit de eerste periode is afkomstig van *Löhr* (1896), die na 1 October 1894 alle nieuw binnengekomen kinderen in de Charité te Berlijn passief immuniseerde, en van die datum af practisch geen diphtherie in het ziekenhuis meer zag.

De dosering was aanvankelijk laag, en steeg met de tijd. *Behring* gaf niet meer dan 100 of 200 A.E.. *Braun* (1914) diende 300-600 A.E. toe. *Siegl* (1937) wil 500-1000 A.E. geven, *Timmerman* (1940) en *Gundel en Niermann* (1934) 1000 A.E., *De Rudder* (1934) 1000-1500, *Harries* (1943) 1000-2000, terwijl *von Bókay* (1932) 2000-5000 A.E. aanbeveelt.

Boven de actieve immunisatie heeft de passieve het voordeel, dat de beschutting zeer snel optreedt. Toch heeft het middel niet de aanvankelijk verwachte algemene toepassing gevonden. Aan het gebruik is n.l. een aantal bezwaren verbonden.

Ten eerste duurt de verkregen bescherming slechts korte tijd, daar het antitoxine vrij snel uit het bloed wordt verwijderd. Algemeen wordt aangenomen, dat de door passieve immunisatie verkregen immuniteit niet langer blijft bestaan dan 3 weken (*Harries*, 1943; *De Rudder*, 1934; *Herderschêe*, 1946). *Timmerman* (1940) en *von Bókay* (1932) geven als werkingsduur 2 weken op, *Doerr* (1934) slechts 7-10 dagen. Door een tweede injectie kan de werkzaamheid slechts weinig worden verlengd, daar hierna het antitoxine nog sneller uit het bloed verdwijnt.

Men is gewoon bij passieve immunisatie gebruik te maken van runder- of schapenserum ter voorkoming van overgevoeligheidsreacties, die zouden kunnen optreden, indien later

paardenserum zou moeten worden toegediend. Herderschêe (1946) merkt op: „Daar de allergie na het gebruik van schapenserum misschien minder specifiek is dan men op theoretische gronden wel meent, zal men de kinderen in geen geval ooit een eventueel nodig therapeutisch serum intraveneus mogen geven. Om deze reden zou ik liever geheel van de methode willen afzien”.

Andere bezwaren zijn gelegen in mogelijke giftigheid bij eerste inspuiting (ten Bokkel Huinink, 1919), en in een eventueel optredende serumziekte, die vooral mogelijk is doordat runder- en schapenserum niet geconcentreerd kunnen worden.

Door al deze bezwaren is de toepassing der passieve immunisatie beperkt. Als indicaties worden opgegeven:

- 1e. als het eerste kind in het gezin ernstig ziek is of de diphtherie in het algemeen kwaadaardig verloopt;
- 2e. bij verhoogde vatbaarheid, bestaande bij lijdens aan mazelen, roodvonk, tuberculose;
- 3e. als de bedreigde kinderen niet onder contrôle kunnen worden gehouden, zoals voorkomt op reis, bij grote afstand tot de medicus, en indien de ouders dom zijn (Siegl, 1937).

Veel verder gaan Gundel en Niemann (1934), die alle toevallig ontdekte bacillendragers willen inspuiten, benevens alle huisgenoten van patiënten, voor zover zij niet ouder dan 25 jaar zijn. Ook Harris (1943) acht het nuttig gezonde bacillendragers passief te immuniseren.

Het moet onmogelijk geacht worden de diphtherie door middel van passieve immunisatie afdoende te bestrijden. Immers, ook binnen het gezin duurt het besmettingsgevaar langer dan de tijd, gedurende welke het serum beschutting verleent. Of, zoals Degkwitz (1925) het uitdrukt: „Diphtherie droht nicht 10 oder 14 Tage, aber dauernd”.

Indien we bovendien bedenken, dat het grote merendeel der diphtheriegevallen ontstaat door contact met gezonde, en dus gewoonlijk niet herkende bacillendragers (zie blz. 108), wordt het duidelijk, dat passieve immunisatie, hoe nuttig zij in bepaalde gevallen moge zijn, geen invloed van betekenis op de diphtherie-morbiditeit kan hebben.

## H o o f d s t u k X I.

### ACTIEVE IMMUNISATIE.

#### § 1. Oudste mededelingen.

„Such a heroic measure as active immunization would be only justifiable in troublesome chronic cases”. Aldus schreef D e a n in 1913, doelend op de voor zover mij bekend eerste actieve immunisatie tegen diphtherie, die door K a h n e r t (1900) is uitgevoerd. Het betrof een vrouw met chronische neusdiphtherie, die niet reageerde op antitoxisch serum. K a h n e r t diende 9 injecties toe van een door E h r l i c h gestandaardiseerd toxine. Deze vaccinatie was dus therapeutisch bedoeld. Het resultaat was niet overtuigend.

In 1902 heeft D z e r j g o w s k y bij zichzelf een actieve immuniteit opgewekt door talrijke injecties van stijgende doses toxine. Deze methode, die later ook door M a g y a r e n S c h i c k (1912), C o w i e (1916), B a u e r (1918) en O p i t z (1920, 1922) is beproefd, is verlaten, in hoofdzaak wegens de giftigheid der entstof.

B a n d i e n G a g n o n i (1906) bereidden een vaccin door een agarcultuur van diphtheriebacillen aan verschillende bewerkingen te onderwerpen. Het serum der proefpersonen bleek, een week na de vaccinatie, caviae te beschutten tegen 1—3 maal de dosis letalis minima van het toxine, of tegen 1—2 maal de dodelijke dosis van levende bacillen.

Op het congres voor inwendige geneeskunde te Wiesbaden in 1913 doet B e h r i n g voor het eerst mededeling over het gebruik van een door hem samengesteld mengsel van toxine en antitoxine, het zgn. T.A.

Het doel der vaccinatie is voor B e h r i n g drieledig:

- 1e. het opwekken van een langdurige immuniteit;
- 2e. het winnen van anthropogeen diphtherie-antitoxine met behulp van hoog geïmmuniseerde entelingen, wier serum hij wil gebruiken voor passieve prophylactische immunisatie en voor therapeutische doeleinden;
- 3e. het doen verdwijnen van diphtheriebacillen uit de neuskeel-holte van bacillendragers.

B e h r i n g zelf is zeer hoopvol gestemd. Op het congres, dat een jaar later, in 1914, werd gehouden, zegt hij: „Ich hege aber keinen Zweifel daran, dass von den zirka 100.000 Diphtherieerkrankungen, welche im Deutschen Reiche jährlich die Familien in Unruhe und Sorge versetzen, nach spätestens zwei Jahrzehnten wie von einer schwer glaublichen Legende gesprochen werden wird”.

Door H a h n (1913) werd, eveneens op het congres te Wiesbaden, in 1913 verslag uitgebracht van de eerste vaccinaties.

Slechts enkele maanden later publiceerden P a r k en Z i n g h e r in Noord-Amerika de resultaten van hun vaccinaties met een door hen samengesteld mengsel van toxine en antitoxine.

De inentingën vonden reeds spoedig na de eerste publicaties toepassing in de Verenigde Staten van Noord-Amerika. In Nederland zijn zij het eerst uitgevoerd door t e n B o k k e l H u i n i n k (1919), en later vooral door D o y e r gepropageerd.

## § 2. Entstoffen, techniek, reacties.

### *Toxine-antitoxine (T.A.)*

Zoals boven uiteengezet is, danken wij aan B e h r i n g deze eerste, voor algemeen gebruik geschikte entstof tegen diphtherie. Dit mengsel was niet geheel neutraal, maar bevatte een overmaat toxine : Toxinspitze. Deze Toxinspitze is niet een maat voor het immuniserend vermogen van het mengsel. Volgens de gangbare theorie zouden n.l. toxine en antitoxine in het organisme van elkaar losraken. Als dit juist is, zal de immunisering dus niet alleen tot stand komen door de invloed van de Toxinspitze, maar ook door de werking van het overige toxine, dat zich in het mengsel bevindt. B e h r i n g heeft de juiste samenstelling van zijn entstof nooit gepubliceerd.

Door andere onderzoekers (B u s s o n en L ö w e n s t e i n, 1920; O p i t z, 1922; e.a.) werden later neutrale en zelfs mengsels met overmaat antitoxine bereid, waarmee men gelijkwaardige resultaten zou hebben verkregen. In deze beginperiode trachtte men de resultaten te bepalen door na te gaan, welk percentage der aanvankelijk S c h i c k -positief reagerende personen na de vaccinatie een negatieve reactie van S c h i c k

vertoonden. Zo vond P a r k (1922) in New York, dat deze reactie na 3 injecties in 84 % der gevallen negatief was geworden.

Terwijl men, in navolging van B e h r i n g, aanvankelijk het vaccin intracutaan inspoot, ging men later op Amerikaans voorbeeld (P a r k en Z i n g h e r) algemeen over tot subcutane injecties. Deze bieden vooral bij massa-vaccinaties belangrijke voordelen.

Om een behoorlijke immuniteitsgraad te bereiken, bleek het noodzakelijk 3 injecties te geven met een tussenruimte van een week. De op de injecties volgende stijging van de antitoxinetiter treedt niet onmiddellijk in. H a h n (1913) vond bij zijn eerste vaccinaties, dat deze stijging na 23—25 dagen begon. Volgens T i m m e r m a n (1940) moet men er op rekenen, dat het minstens 3 maanden kan duren, voordat de immuniteit zich in voldoende mate heeft ontwikkeld.

De reacties, welke worden waargenomen na toediening van T.A., zijn in het algemeen gering, zodat deze entstof ook thans nog in gebruik is.

Aan de toepassing zijn evenwel enkele bezwaren verbonden. Verwisseling met zuiver toxine, toeneming der toxiciteit tengevolge van bevroren gevolgd door ontdooien e.d. zijn oorzaken geweest van sterfgevallen. Verwisseling met zuiver toxine heeft zelfs talrijke slachtoffers gemaakt. De kans op sterfgevallen, als gevolg van een dergelijk actief ingrijpen, behoort tot een minimum te worden teruggebracht. Sterfgevallen tengevolge van een op gezonde kinderen toegepaste prophylactische maatregel, wegen zwaar.

#### *Toxine-antitoxine-vlokken (T.A.F.)*

R a m o n (1923) wees er op, dat bij vermenging van toxine en antitoxine in bepaalde verhoudingen, een vlokkig neerslag optrad. Deze uitvlokking bleek het snelst op te treden, en bovendien het sterkst te zijn, indien de onderlinge verhouding van het toxine en het antitoxine dusdanig was, dat de beide stoffen elkaar neutraliseerden.

Het zijn vooral G l e n n y, H. S c h m i d t en S c h o l t z, en S. S c h m i d t geweest, die de eigenschappen van het neerslag nader hebben bestudeerd. Men kan het verkregen neerslag opvatten als een neutraal mengsel van toxine en antitoxine, dat in hoge mate gereinigd is van bestanddelen der voedingsbodem en van antitoxine-vrije eiwitbestanddelen van

het serum. Door toevoeging van een bepaalde hoeveelheid physiologische zoutoplossing verkrijgt men een injecteerbaar praeparaat: de toxine-antitoxine-vlokken, in de literatuur algemeen aangeduid met T.A.F.

Zoals te verwachten is, treden na inspuiting van deze entstof zelden of nooit reacties van enige betekenis op.

Het T.A.F. wordt gewoonlijk 3 maal geïnjecteerd, met tussenuitruimten van omstreeks 3 weken. Volgens B ü r g e r s (1935) zou 80—90 % der S c h i c k-positief reagerende kinderen tengevolge van de vaccinatie S c h i c k-negatief worden.

Zoals van het T.A., kan ook van het T.A.F. gezegd worden, dat deze entstof op het ogenblik niet veelvuldig wordt gebruikt, daar men aan een vaccin eisen is gaan stellen, waaraan, naar gebleken is, slechts voldaan wordt door op andere wijze bereide entstoffen.

#### *Anatoxine.*

Reeds B e h r i n g zocht naar chemische middelen, die hem in staat zouden stellen het toxine, dat hij gebruikte om bij dieren antitoxine op te wekken, ongiftig te maken, met behoud van de antigene eigenschappen. Voor diphtherietoxine gelukte dit aan G l e n n y en S ü d m e r s e n met behulp van formol. R a m o n heeft in 1923 als eerste met een soortgelijk procédé een bruikbare entstof bereid, die hij anatoxine noemde.

Het anatoxine bezit tegenover de reeds genoemde entstoffen belangrijke voordelen. 1e. Het heeft sterk antigene eigenschappen. Na 3 injecties zou een positieve reactie van S c h i c k in 90—100 % der gevallen naar negatief omslaan (B ü r g e r s, 1935; V a n B o e c k e l, 1928). 2e. Het is ongiftig, en in het lichaam ontstaat er, in tegenstelling tot T.A., geen vrij toxine uit. 3e. Het praeparaat bevat geen serum, zodat sensibilisatie niet optreedt. 4e. Het anatoxine is stabiel; het verdraagt b.v. gedurende 3 uur verwarming op 60 graden Celsius.

Het in ons land momenteel meest gebruikelijke praeparaat bevat 16 vlokkingseenheden per c.c. (16 Lf). In het buitenland heeft men, soms op betrekkelijk uitgebreide schaal, belangrijk hogere concentraties ingespoten. Zo werden door H i r s z f e l d en L a c k i (1936) in Polen 9.460 kinderen behandeld met een éénmaal toegediende injectie van 100—200 Lf. J e n s e n (1931, 1933) diende 150 en zelfs 300 Lf toe, en was over de resultaten zeer tevreden.



In ons land is het gebruikelijk dit vaccin 3 maal in te spuiten met een interval van resp. 3 en 2 weken, in een dosering van resp. 0,5, 1 en 1 c.c.

Het voor zover mij bekend laatste voorschrift van R a m o n (1943) luidt: 1 maal 1 c.c. en 2 maal 2 c.c. van een anatoxine, dat minstens 30 eenheden per c.c. bevat. Als intervallen schrijft hij 2 maal 2 weken voor. In de Engelse literatuur worden in de laatste tijd 2 intervallen van 4 weken gepropageerd.

Naar het schijnt is het tijdsverloop tussen vaccinatie en stijging van het antitoxinegehalte van het serum bij toediening van anatoxine korter dan bij gebruik van toxine-antitoxinemengsels. Toch moet men, volgens T i m m e r m a n (1940), nog wel rekenen op 2 à 3 maanden.

In ons land is het anatoxine op het ogenblik de meest gebruikte entstof. In andere landen, zoals Engeland en Duitsland, wordt het meer en meer verdrongen door gepraecipiteerd anatoxine.

Volgens R a m o n (1943) is „de methode van vaccinatie door middel van het anatoxine verplicht gesteld in tal van landen: Hongarije, Italië, Polen, Roemenië, het canton Genève, een aantal republieken van de Sovjet-Unie, Egypte, en onlangs (1942) in Noorwegen”.

Helaas is aan het gebruik een bezwaar verbonden: het geeft vaker aanleiding tot onaangename bijwerkingen dan andere entstoffen, hetgeen de populariteit vermindert.

#### *Anatoxine-antitoxine-vlokken.*

Evenals het toxine geeft ook het anatoxine een uitvlokking, als het wordt samengebracht met antitoxine. Van deze eigenschap heeft men gebruik gemaakt om van de vlokken een praeparaat te bereiden: de anatoxine-antitoxine-vlokken. Deze entstof, die in hoge mate gereinigd is van serumeiwit en bestanddelen van de voedingsbodem, geeft zelden aanleiding tot onaangename nevenverschijnselen van enige betekenis.

De antigene werking staat evenwel duidelijk achter bij die van het anatoxine. Om deze reden worden de anatoxine-antitoxine-vlokken slechts zeer weinig gebruikt.

#### *Gepraecipiteerd anatoxine.*

Hoe tevreden men ook was over de resultaten, die werden verkregen met het anatoxine, het bleef een bezwaar, dat deze entstof 2 of 3 maal moest worden ingespoten. Men trachtte

daarom een vaccin te vinden, dat door één injectie een voldoende immuniteit zou verschaffen, en zocht nu naar een stof, waarmee het anatoxine kon worden neergeslagen, en waarvan het zich, eenmaal ingespoten, slechts zeer langzaam zou vrijmaken. Hierdoor hoopte men te bereiken, dat het geleidelijk vrijkomende antigeen een voortdurende reeks prikkels zou leveren, waarvan de werking overeen zou komen met een serie toegediende injecties van anatoxine.

Door *Glenny* en *Barr* e.a. zijn dergelijke stoffen bereid. Het bekendste is het met aluin geprecipiteerde anatoxine, in de literatuur bekend als A.P.T. (Alum precipitated toxoid), terwijl in Duitsland het Al.F.T. (Aluminium Flocken Toxoid), een met behulp van aluminiumhydroxyde neergeslagen anatoxine, in gebruik kwam. De resultaten, die *Wohlfeil* (1939) door middel van één injectie van geprecipiteerd anatoxine verkreeg, waren gelijkwaardig aan de resultaten, die *Gundel* (1936) bereikte met 3 injecties van anatoxine. T.A. of T.A.F.

Spoedig werden evenwel teleurstellende mededelingen gedaan, (*Schmidt*, 1940). Vandaar, dat men thans in het algemeen is overgegaan tot 2 injecties. Alleen *Faragó* (1936, 1938) schijnt nog vast te houden aan één inspuiting.

Volgens ervaringen van *Wohlfeil* (1939) treedt de beoogde beschutting tegen diphtherie niet op binnen 4—6 weken na de vaccinatie, maar wellicht is het verstandig te rekenen op een langer interval.

Algemene reacties zouden door geprecipiteerd anatoxine minder vaak worden opgewekt dan door anatoxine (*Schmidt*, 1940), maar voor de locale reacties geldt dit niet. In verband met het laatste wordt de entstof gewoonlijk diep-subcutaan of intramusculair ingespoten. De onaangename nevenwerkingen vormden geen beletsel voor toepassing van het A.P.T. in de geallieerde legers (*Harries*, 1943).

Intussen is door *Holt* (1947) een nieuwe entstof bereid, bestaande uit gezuiverd anatoxine, geprecipiteerd met aluminiumfosfaat. Dit vaccin, dat de naam P.T.A.P. (purified toxoid, aluminium-phosphate-precipitated) draagt, zou hoge antigene eigenschappen hebben, constant zijn van samenstelling, en minder nevenverschijnselen opwekken dan het A.P.T.

De techniek der vaccinaties werd in het bovenstaande reeds besproken. Volledigheidshalve worden hier nog enkele afwijkende methoden van immunisatie gememoreerd. *Löwe* n-

stein (1929) koos de *percutane* weg. Hij bereidde een zalf, die anatoxine en gedode diphtheriebacillen bevatte. Van ouder datum is de *intranasale* inenting (Dzerjowsky, 1910). In later tijd is deze methode weer toegepast door Jensen (1937), die ter vervanging van de 2e, of 2e en 3e injectie anatoxine in de neusgaten druppelde. Bousfield en King-Brown (1938) pasten *intratracheale* vaccinatie toe. Later ging Bousfield (1945) over tot *perorale* toediening van het vaccin. Tot dusverre heeft geen dezer methoden burgerrecht verkregen. Hoe aantrekkelijk het moge zijn te zoeken naar een methode van vaccinatie die de injecties overbodig maakt, voorlopig moet de subcutane toediening van het vaccin als de doeltreffendste worden beschouwd.

**Onaangename reacties** op de inspuitingen komen voor bij gebruik van alle gangbare entstoffen. Sterfgevallen tengevolge van inenting met anatoxine of gepraecipiteerd anatoxine zijn, voor zover mij bekend, niet vastgesteld, hoewel het aantal behandelde kinderen in de miljoenen loopt. Verder staat wel vast, dat bij een juiste dosering slechts een kleine minderheid der ingeënte kinderen onaangename reacties ondervindt. De beoordeling van de ernst hiervan hangt nauw samen met de instelling der verslaggevers.

Als plaatselijke reacties worden beschreven: roodheid, vaste, pijnlijke infiltraten, een enkele keer overgaande in sterciele abscesjes. Soms zwelling van de halve of gehele bovenarm, al of niet gepaard gaande met lymphadenitis. Als algemene symptomen kunnen optreden: temperatuursverhoging, in zeldzame gevallen tot 39,5 graden, hoofdpijn, algemeen gevoel van onbehagen, nausea. Al deze verschijnselen verdwijnen gewoonlijk binnen 1 of 2 dagen. Ze hangen samen met de toegediende dosering, met de leeftijd van de ingeënte persoon, met de epidemiologische omstandigheden en met de aard van de entstof. Dit alles wordt begrijpelijk als we aannemen, dat de reacties het gevolg zijn van een bij de enteling bestaande overgevoeligheid tegenover het eiwit der diphtheriebacillen, welke overgevoeligheid is ontstaan tengevolge van vroeger contact met diphtheriebacillen (Kleinschmidt, 1942; H. Schmidt 1940; Von Bókay, 1932; Timmerman, 1940). Hoe ouder het gevaccineerde kind, en hoe hoger de morbiditeit in de voorafgaande jaren, des te groter is de kans op bijverschijnselen.

Het is waarschijnlijk, dat het anatoxine bij geen enkele der millioenen ingeënte kinderen blijvende schade voor de gezondheid heeft veroorzaakt. Wel zijn ernstige aandoeningen beschreven in aansluiting aan vaccinatie. Zo zag b.v. C o r n. d e L a n g e (1944) bij een 15-jarig meisje een hevige gastro-enteritis met lichte stoornissen van het bewustzijn na een injectie van anatoxine. Dergelijke mededelingen zijn evenwel, gelet op het grote aantal verrichte inentingen, dermate gering in aantal, dat het zeer de vraag is, of er verband bestaat tussen de vaccinatie en de beschreven verschijnselen.

De reacties mogen onschuldig zijn, zij vormen toch een praktisch bezwaar: de vaccinatie wordt minder gemakkelijk populair naarmate de nevenverschijnselen hinderlijker zijn. Niet ieder krijgt in zijn leven diphtherie. De prijs voor het verkrijgen van kunstmatige immuniteit moet dus laag zijn. „Hoe kleiner de ongevalskans, des te lager de premie” (D e g k w i t z).

We zagen reeds, dat jonge kinderen minder vaak reacties vertonen dan oudere. Ook het anatoxine veroorzaakt bij kleuters zelden of nooit onaangename verschijnselen. Een twistpunt vormt in ons land de vraag, tot welke leeftijd men met anatoxine kan vaccineren. T i m m e r m a n (1945) wil niet hoger gaan dan 14 jaar; B a r n h o o r n (1945) en M u n t e n d a m (1945) willen de grens gesteld zien op de 23- resp. 21-jarige leeftijd. Dit op grond van hun ervaringen, opgedaan bij vaccinaties met anatoxine in resp. Blokker en de Noordelijke provincies van het land. Hieruit blijkt, dat de epidemiologische omstandigheden een belangrijke factor vormen ten aanzien van de te verwachten reacties. In Blokker is n.l. van 1924 tot en met 1941 geen enkel geval van diphtherie aangegeven. (Over vroegere jaren ontbraken mij de gegevens). Het is dus zeer wel denkbaar, dat in Blokker vele generaties zijn opgegroeid, die weinig of geen contact met de diphtheriebacil, en derhalve geen gelegenheid tot sensibilisatie hebben gehad. En, zoals aangetoond is in hoofdstuk V en VI, is de morbiditeit van Groningen en Friesland lager dan van het overige gedeelte van het Rijk en treedt de diphtherie in deze provincies gemiddeld op betrekkelijk oude leeftijd op.

Indien de opvatting juist is, dat de op vaccinatie volgende reacties het gevolg zijn van sensibilisatie tegenover bacillair eiwit, mogen we de eerstvolgende jaren voor de meeste ge-

meenten van ons land het tegenovergestelde verwachten van wat B a r n h o o r n in Blokker, en M u n t e n d a m in Groningen zag.

Anderzijds, indien diphtherie werkelijk vermijdbaar is (hoofdstuk XVII), en we door jarenlang voortgezette systematische vaccinatie niet alleen aan het pokkenvirus, maar ook aan de diphtheriebacil de bestaansmogelijkheid binnen onze samenleving kunnen ontnemen, mogen we verwachten, dat reacties op inspuiting met een diphtherie-antigeen te zijner tijd gering en zeldzaam zullen zijn.

### § 3. Contra-indicaties.

Kinderen, die aan een acute ziekte lijden, zal men vanzelfsprekend niet vaccineren. Hetzelfde geldt voor zeer zwakke, verwaarloosde kinderen (T i m m e r m a n, 1940). Daar het niet zeldzaam is, dat iemand twee maal in het leven diphtherie krijgt (blz. 86), lijkt het niet verstandig om kinderen, die de ziekte reeds gehad hebben, van de inenting uit te sluiten. Of het heersen van een epidemie al of niet een contra-indicatie vormt tegen vaccinaties tegen diphtherie, wordt in de volgende paragraaf besproken.

### § 4. Negatieve phase.

Nog steeds zijn vele medici beducht voor het onder de naam „negatieve phase” bekend staande verschijnsel: een op de inspuiting van een antigeen volgende periode van verminderd weerstandsvermogen van het individu, welke periode eindigt als de nagestreefde immuniteit zich ontwikkelt.

Waar het diphtherie betreft, zou de negatieve phase zich uiten in een tengevolge van de vaccinatie optredende daling van de hoeveelheid reeds aanwezig antitoxine. Hierdoor zou aan elke inenting tegen diphtherie een zeker risico verbonden zijn. Immers, elke vaccinatie kan voorafgegaan zijn of onmiddellijk gevolgd worden door een infectie met de bacil. De negatieve phase zou oorzaak kunnen zijn van een ernstiger verloop der ziekte, of zij zou een infectie, die latent zou zijn verlopen, manifest kunnen maken.

Inderdaad is de negatieve phase in dierproeven door verschillende onderzoekers — niet alle — waargenomen.

Zoals het niet verantwoord is het resultaat der vaccinaties af te lezen uit een stijging van de antitoxinetiter (blz. 127),

zo mag men evenmin op grond van een eventueel bij de mens bestaande negatieve phase besluiten tot een tijdelijk verminderde weerstand tegenover infectie met de diphtheriebacil. En zoals men het nut der vaccinaties alleen kan bepalen uit de *practisch* blijkende resultaten, zo kan men ook de eventuele gevaren der negatieve phase slechts onderzoeken door na te gaan, of direct in aansluiting aan een massale vaccinatie, onder geënten meer ziektegevallen voorkomen dan onder niet-gevaccineerden.

In de literatuur nu zijn slechts bij uitzondering gevallen gepubliceerd, die zouden kunnen wijzen op het werkelijke bestaan van een negatieve phase.

Van meer belang zijn publicaties als die van G u n d e l (1936) en W o h l f e i l (1939), die in Duitsland tijdens uitgebreide epidemieën vaccineerden. Hun voortreffelijke organisatie en administratie maken het waarschijnlijk, dat hun uitkomsten betrouwbaar zijn. W o h l f e i l concludeert, dat van een negatieve phase niets is gebleken, en G u n d e l merkt op, dat met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid gezegd kan worden, dat met het optreden van een negatieve phase niet gerekend behoeft te worden.

Een redactioneel artikel van T h e L a n c e t (1935) deelt mede: „The experts at the League of Nations conference on Immunity (Health organisation, Quart. Bull. 1932 I 1) concluded (Resolution 13): there is so far no evidence on record as to the existence of a negative phase”.

Het komt mij voor, dat de raad, die door sommigen (H e l m r e i c h, 1934; H i j m a n s v. d. B e r g h, D e L a n g e n e n S n a p p e r, 1942; P e e t e r s, 1942; e.a.) wordt gegeven, om tijdens een epidemie niet te vaccineren, onjuist is. Daar de nuttige uitwerking der inenting tegen diphtherie als vaststaand kan worden aanvaard, en gevaren van een negatieve phase niet bestaan, of uitermate gering zijn, is het noodzakelijk in plaats van schadelijk om tijdens een epidemie te vaccineren. Beter is het natuurlijk om, in jaren met een lage morbiditeit, te trachten de immuniteitstoestand van de bevolking kunstmatig zodanig te verhogen, dat het optreden van een nieuwe epidemie wordt voorkomen.

## H o o f d s t u k XII.

### HOE KAN HET RESULTAAT DER VACCINATIES WORDEN BEPAALD?

#### **Critische beschouwing van gepubliceerde statistieken.**

„Ever since the advent of diphtheria immunisation there has been constant speculation as to whether the decline in the incidence of diphtheria could be attributed to immunisation, or was a coincidental but not related phenomenon.” (G. W. A n d e r s o n, 1947).

De literatuur betreffende de resultaten der vaccinaties is zeer uitgebreid. Op grond van statistische en epidemiologische overwegingen moeten echter vele publicaties met de nodige reserve worden beschouwd. Men kan deze mededelingen in vier groepen onderverdelen. Van elke groep worden hieronder slechts enkele publicaties vermeld, zoveel mogelijk diegene, waarvan de meeste bewijskracht uitgaat.

#### **A. Stijging van het antitoxinegehalte van het serum.**

Talrijke publicaties tonen aan, dat het gelukt door middel van vaccinatie het organisme te stimuleren tot vorming van antitoxine. Hierbij blijft evenwel de vraag bestaan, in hoeverre de immuniteit tegenover diphtherie berust op de aanwezigheid van antitoxine. Herhaaldelijk zijn namelijk ziektegevallen waargenomen bij personen, die tevoren een negatieve reactie van S c h i c k hadden vertoond (B l a u n e r, 1921; O p i t z, 1929; D u d l e y, 1934; H a i d v o g l, 1926; S h a w en Y o u l a n d, 1916; P a r k, 1921; V i n c e n t, P i l o d en Z o e l l e r, 1922; S e l i g m a n n, 1929; O ' B r i e n, O k e l l en P a r i s h, 1929; de J o n g h, 1944, en vele anderen).

H o t t i n g e r (1943) zag onder 25 personen met een hoog antitoxine-gehalte 11 ziektegevallen: „Mann kann geradezu beobachten, wie der Serumantitoxinspiegel unter dem Reiz der spezifischen Erkrankung absinkt”.

Ook is herhaaldelijk waargenomen, dat bij reconvalescenten geen aantoonbaar antitoxine in het bloed aanwezig was.

Verder zij gewezen op het feit, dat een tweede of derde ziektegeval bij eenzelfde persoon niet tot de zeldzaamheden behoort (zie blz. 86). Sterfgevallen, ondanks zeer vroegtijdig ingestelde serumtherapie, zijn evenmin zeldzaam.

J ü r g e n s (1936) en K l e i n s c h m i d t (1934) beschouwen het optreden van antitoxine eerder als het gevolg dan als oorzaak van de in het verloop van het ziekteproces ontstaande immuniteit.

Vrij algemeen is men van mening, dat het vermogen tot vorming van antitoxine individueel verschillend is (o.a. v o n B ó k a y, 1932). Speciaal zgn. slechte antitoxinevormers zouden bij infectie diphtherie krijgen, en bij een nieuwe infectie de kans lopen wederom ziek te worden. Men kan zich in dit verband de vraag stellen, of de personen, die op manifeste infecties met de diphtheriebacil niet reageren met vorming van voldoende antitoxine, dit wel zullen doen als antwoord op de prikkel, die van de vaccinatie uitgaat. En juist voor deze personen is bescherming tegen diphtherie het meest noodzakelijk.

Indien dus de reactie van S c h i c k bij een groot percentage der entelingen van positief naar negatief omslaat, blijft de mogelijkheid bestaan, dat deze omslag alleen heeft plaats gehad bij kinderen, die ook zonder vaccinatie een infectie met de bacil het hoofd hadden kunnen bieden.

Het lijkt dus beter het eventuele nut der vaccinaties niet af te leiden uit een stijging van de antitoxinetiter, maar uit de practisch blijkende resultaten: het voorkómen van ziekten en sterfgevallen.

## **B. Daling der morbiditeit na invoering der vaccinatie.**

Toen in Auburn 73 % der kinderen was ingeënt met Toxine-Antitoxine, kwamen in deze Amerikaanse stad bijna geen diphtherie-gevallen meer voor (S e a r s, 1924).

D e a d m a n en E l l i o t t (1933) zagen in Hamilton na invoering der vaccinatie een val van de morbiditeit.

Volgens G u n d e l (1936) kwam in Baltimore, waar uitgebreid was gevaccineerd, geen enkel sterfgeval aan diphtherie voor tussen 26 September 1934 en 13 October 1935.

In de „Michigan Home and Training School” vormde het grote aantal diphtheriegevallen een ernstig probleem, totdat in 1920 tot vaccinatie werd overgegaan. Er kwam geen diph-



Jaar	Ziektegevallen	Sterfgevallen
1910—1919 (gemiddeld) . . . . .	14.282	1.290
1920—1929 „ . . . . .	10.685	704
1930 . . . . .	3.794	198
1931 . . . . .	3.999	186
1932 . . . . .	3.581	210
1933 . . . . .	1.891	86
1934 . . . . .	1.393	103
1935 . . . . .	1.189	68
1936 . . . . .	1.124	35
1937 . . . . .	1.184	58
1938 . . . . .	700	26
1939 . . . . .	543	22
1940 . . . . .	386	10
1941 . . . . .	362	10
1942 . . . . .	392	7
1943 . . . . .	274	16
1944 . . . . .	242	7

Tabel 29. De diphtherie in New York voor en na de invoering van de vaccinaties.

therie meer voor tot 1929, toen weer enkele gevallen optraden (Young en Cummings, 1932).

Belangrijk is m.i. wat Ramon (1945) meedeelt over de ziekte- en sterftecijfers van New York, waar in de jaren 1920—1929 de vaccinatie meer en meer gebruikelijk werd. Aan zijn publicatie is tabel 29 ontleend.

Indien we uit deze geweldige daling der ziekte- en sterftecijfers het nut der vaccinaties willen afleiden, lopen we gevaar het „post” met het „propter” te verwarren.

Friedberger (1928) toont aan, hoe in 27 Amerikaanse staten, na invoering der vaccinatie, het aantal ziektegevallen van 1925—1927 stijgt van 69.000 tot 80.000, en Dudley (1934) wijst er op, dat in Europa Frankrijk het land is, waar het meest werd gevaccineerd, maar dat van 1924—1930 de morbiditeit regelmatig steeg.

De vaccinatietoestand van een bevolking is niet de enige factor, die de diphtheriecijfers beïnvloedt. Het is bekend, dat diphtherie golfvormig verloopt. Zo werden in Nederland in 1930 439 sterfgevallen aangegeven, in 1937 47 en in 1944 3233. In dit verband zij nogmaals gewezen op de mededelingen van Kussmaul (zie blz. 105) en Gottstein (1903). De laatste maakt waarschijnlijk, dat de diphtherie gedurende tien-

tallen jaren afwezig kan zijn, om daarna als een de artsen onbekende ziekte terug te keren.

Toch zijn gegevens als die van New York suggestief.

### **C. Vergelijking van de morbiditeit van gebieden waar wel en waar niet werd gevaccineerd.**

Bekend is de publicatie van Mc K a y (1933). Deze vergelijkt de morbiditeit en mortaliteit van 3 in Ontario gelegen steden, waar wel werd gevaccineerd met die van 3 steden, waar dit niet geschiedde. De gemiddelde mortaliteit over het tijdvak 1927—1932 was in de eerstgenoemde steden ongeveer 5 maal zo hoog als in de laatstgenoemde.

Het is m.i. ontoelaatbaar uit dergelijke mededelingen de nuttige uitwerking van inenting tegen diphtherie af te leiden. Immers, ook zonder verschillen in vaccinatioestand bestaan er grote regionale verschillen in de morbiditeit der diphtherie (hoofdstuk VI). Zo was van 1924—1938 de gemiddelde morbiditeit van Limburg 5,2 maal zo hoog als die van Friesland.

### **D. Vergelijking van de morbiditeit van ingeënte en niet-ingeënte bevolkingsgroepen uit eenzelfde gebied.**

Ook aan deze, de meest toegepaste methode zijn bezwaren verbonden. In landen, waar de vaccinatie verplicht is gesteld, beschikt men niet over voldoende vergelijkingsmateriaal van niet-ingeënte kinderen. Indien de vaccinatie vrijwillig is en slechts een deel der bevolking wordt behandeld, bestaat de mogelijkheid, dat zich voor de inenting vooral kinderen aanmelden uit de meer zorgzame gezinnen, waar de hygiënische omstandigheden beter zijn, de behuizing ruimer is, en de ziekten en sterftcijfers ook zonder de vaccinatie lager zouden zijn geweest dan van de kinderen, die in mindere mate gebruik maken van de gelegenheid tot inenting. Friedberger (1928) deelt mede, welke geweldige resultaten werden gezien van een vrijwillige anti-cholera-vaccinatie, die voor de eerste wereldoorlog in Rusland werd uitgevoerd. Toen deze vaccinatie later algemeen werd, waren de resultaten belangrijk minder overtuigend. Hierbij moet worden opgemerkt, dat de epidemiologie van cholera een andere is dan die van diphtherie.

Volgens dezelfde schrijver (1928) was de diphtherie-

mortaliteit van verschillende delen van Berlijn tijdens de epidemie van 1925—1927 als volgt:

Friedrichshain . . . . .	22,2
Spandau . . . . .	21,8
Charlottenburg . . . . .	2,3
Wilmersdorf . . . . .	2,1
Zehlendorf . . . . .	0

Naar mij bij informatie gebleken is, waren de sociale omstandigheden in nauwkeurig dezelfde volgorde beter, naarmate de mortaliteit lager was. De onderlinge verschillen zijn m.i. te groot, om te kunnen worden toegeschreven aan verschillen in leeftijdsopbouw (kleinere gezinnen in de meer welgestelde gebieden), of aan een hogere letaliteit onder de medisch mogelijk minder goed verzorgde, armere bevolkingsgroepen.

Indien zich nu onder de gevaccineerden een betrekkelijk hoog percentage kinderen uit meer zorgzame, ruimer behuisde, beter gesitueerde, en gewoonlijk kleine gezinnen bevindt, kinderen, waaronder de kans op diphtherie ook zonder vaccinatie kleiner is, dan kan men in bepaalde omstandigheden een sterk geflatteerd beeld krijgen van de resultaten der inenting.

Van de talrijke publicaties, die een verslag geven van een onderzoek, dat volgens deze methode de resultaten der vaccinaties poogt vast te stellen, wil ik er twee noemen, n.l. die van *Gundel* (1936) en van *Wohlfel* (1939). Beide auteurs hebben hun uitkomsten statistisch laten bewerken, en hun campagne werd goed geregistreerd. Hun mededelingen zijn op dit terrein de betrouwbaarste, die ik ken. *Hottinger* noemde nog in 1943 de statistiek van *Wohlfel* de enige werkelijk betrouwbare.

*Gundel* vaccineerde in de winter 1934—1935 in Westfalen 315.544 kinderen van 1—14 jaar, d.i. 89,2 % van de in het entgebied aanwezige tot genoemde leeftijdsklasse behorende kinderen. In de 10 maanden, volgend op de vaccinaties, verhielden zich de morbiditeitscijfers der ingeënte en niet-ingeënte kinderen als 1 : 6,4. De verhouding der mortaliteitscijfers was 1 : 26.

*Wohlfel* diende in de winter 1936—1937 in zeven in verschillende delen van Duitsland gelegen districten aan 168.792 kinderen, en in een achtste, n.l. de Unterwestwaldkreis, aan 2.941 kinderen één injectie van A.P.T. of Ditoxid-Asid toe.

Over een waarnemingstijd van  $1\frac{1}{2}$  jaar was de verhouding der ziektecijfers 1 : 4,79 en die der sterftcijfers 1 : 10,85.

Ongunstig waren de uitkomsten in de Unterwestwald-kreis. In de dorpen, waar minder dan 10 % der kinderbevolking was ingeënt, was zelfs de morbiditeit onder de ingeënten 4 maal zo hoog als onder de niet-ingeënten. In de dorpen, waar meer dan 10 % der kinderen was gevaccineerd — in feite 62 % — kwamen onder de 1—5 jarige kinderen meer ziektegevallen voor onder de gevaccineerden dan onder de niet-gevaccineerden. Deze gegevens hebben echter betrekking op vrij kleine getallen.

In het algemeen mag m.i. gezegd worden, dat de door G u n d e l en W o h l f e i l gevonden verschillen in morbiditeit tussen gevaccineerden en niet-gevaccineerden sterk spreken ten gunste van het nut der vaccinaties. Wel meen ik, dat er reden bestaat om aan te nemen, dat hun uitkomsten geflatteerd zijn tengevolge van een selectie van hun materiaal. Ook W o h l f e i l zelf wijst hierop: „Kritisch ist zu bemerken, dass mit einer Zunahme des Anteils der Geimpften eine mehr oder weniger bedeutungsvolle Auslese in der Gruppe der Nichtgeimpften vor sich geht. In der Gruppe der Nichtgeimpften kann mit der fortschreitenden Einengung ihres Prozentsatzes der Anteil der konstitutionell minderwertigen, schwächlichen und auch sonst anfälligen Kinder wachsen, bei denen man auch mit Recht eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber einer Diphtherieerkrankung voraussetzen muss”.

Ook de gegevens betreffende de schooljeugd van Breslau wijzen op selectie. In deze stad werd 99,4 % der 6—14-jarigen ingeënt. Van de overige 397 tot die leeftijdsklasse behorende kinderen werd in de 18 maanden, volgend op de vaccinaties, niet minder dan 58,4 % ziek.

Het lijkt dus zeer wel mogelijk, dat de uitkomsten dezer beide massa-vaccinaties geflatteerd zijn. Anderzijds meen ik, dat het werk van G u n d e l en W o h l f e i l een sterk argument vormt ten gunste van het nut der vaccinaties.

Dit overzicht zou niet volledig zijn, indien niet werd gewezen op publicaties, die een negatief resultaat vermelden. W i d l u n d (1931)<sup>1)</sup> begon in Juli 1928 de 550 patiënten van het sanatorium Apelviken te vaccineren met anatoxine. Ongeveer de helft der patiënten bestond uit kinderen. In Augustus 1929

<sup>1)</sup> Aangehaald door B ü r g e r s (1935).

staakte hij deze campagne, gedeeltelijk wegens de sterke locale en algemene reacties, gedeeltelijk wegens de talrijke diphtheriegevallen onder de gevaccineerden.

R u t t g e r s en F i s c h e r (1932) hadden de kinderen van twee Zwitserse vacantielokonies ingeënt. Resp. 12 en 25 % der kinderen kreeg diphtherie.

Tijdens een epidemie in een kindertehuis te Amsterdam zag N o o r d a m (1940) onder gevaccineerde kinderen procentueel meer diphtherie dan onder de niet-gevaccineerden.

Een exacte indruk betreffende de uitwerking der vaccinaties tegen diphtherie zou men kunnen verkrijgen door in een grote stad de gehele kinderbevolking alternerend wel en niet in te enten. Daarbij zou men ervoor dienen zorg te dragen, dat de leeftijdsverdeling, de constitutie, het sociale milieu en de grootte van het gezin, waartoe de kinderen behoren, voor elk der beide groepen gelijkwaardig is. Beter ware het nog, indien men de niet te vaccineren kinderen een subcutane injectie van een indifferente stof toediende, daar het denkbaar is, dat de huisarts voor een „ingeënt” kind met keelpijn minder snel wordt geraadpleegd, dan voor een niet-gevaccineerd kind. Het kan evenwel ernstig betwijfeld worden, of een dergelijke opzet ooit zal worden uitgevoerd.

## H o o f d s t u k XIII.

### EIGEN METHODE.

Bij het zoeken naar een methode, volgens welke de resultaten van de *in Nederland* uitgevoerde prophylactische inentingen tegen diphtherie kunnen worden bepaald, heb ik me de volgende eisen gesteld:

- 1e. de methode moet zich lenen voor statistische analyse;
- 2e. de in het vorige hoofdstuk genoemde bezwaren mogen haar niet aankleven.

Het was niet eenvoudig aan de eerste eis te voldoen. Er bestaan n.l. buiten de vaccinaties meer factoren, die invloed uitoefenen op de diphtheriecijfers, zoals: regionale verschillen, stand van de epidemie, immuniteitstoestand der bevolking, gemiddelde gezinsgrootte, dichtheid van bevolking, verkeerde diagnoses, onvolledige aangifte, e.d., factoren, die we in dit verband niet willen onderzoeken, en die samengevat kunnen worden als „niet nader te analyseren factoren”. Het is echter wel van veel belang deze factoren te kennen, daar zij de uitkomst van een onderzoek naar de vaccinatieresultaten in hoge mate kunnen vertroebelen. Door hen zoveel mogelijk uit te schakelen, kan de gevoeligheid van het onderzoek worden verhoogd. De resultaten van de poging deze invloeden te leren kennen, zijn in het eerste deel dezer dissertatie vastgelegd.

Indien men b.v. de morbiditeit van gemeenten, waar werd gevaccineerd, zou vergelijken met de morbiditeit van gemeenten waar dit niet werd gedaan, en men zou daarbij vinden, dat in de eerstgenoemden minder diphtherie voorkwam, dan blijft de mogelijkheid bestaan, dat niet de verrichte vaccinaties, maar een of meer der genoemde „niet nader te analyseren factoren” oorzaak van deze verschillen in morbiditeit zijn geweest. Zou men nu statistische analyse op een dergelijk onderzoek toepassen, dan zou waarschijnlijk blijken, dat de uitkomst als te weinig betrouwbaar moet worden beschouwd.

Een bijzondere moeilijkheid, die ik ondervond, is gelegen in de omstandigheid, dat in Nederland de vaccinaties in het

algemeen zeer slecht worden geregistreerd. Slechts in een gering aantal gemeenten worden naam en leeftijd der ingeënte kinderen genoteerd. Gewoonlijk kan dus niet worden nagegaan, hoe de in een bepaald jaar opgetreden ziektegevallen verdeeld waren over wel- en niet-gevaccineerden. De aangiftekaarten der ziektegevallen kunnen voor dit doel niet worden gebruikt, daar de op deze kaarten voorkomende vraag, of de patiënt al of niet was gevaccineerd, met te weinig zorg wordt beantwoord.

Vergelijking van morbiditeit resp. mortaliteit tussen gevaccineerden en niet-gevaccineerden is dus in ons land slechts mogelijk voor kleine bevolkingsgroepen, waarvan de naam en de leeftijd der ingeënte kinderen zijn genoteerd. Daarenboven zijn aan deze werkwijze bezwaren verbonden, zoals in het vorige hoofdstuk is uiteengezet.

Van een groot aantal gemeenten is bovendien het *aantal* jaarlijks ingeënte kinderen niet nauwkeurig bekend, evenmin als de leeftijd der entelingen. In een groot aantal gevallen kon ook het jaargetijde, waarin de vaccinatie plaats had, niet worden opgegeven. Slechts twee Inspecteurs van de Volksgezondheid zijn gewoon omstreeks 1 Januari bij de gemeenten van hun ambtsgebied te informeren naar het aantal in het afgelopen jaar van gemeentewege tegen diphtherie ingeënte kinderen. Betreffende het aantal niet van gemeentewege uitgevoerde vaccinaties is slechts bekend, dat de hoeveelheid door het R.I.V. voor particuliere inentingën afgeleverd vaccin ongeveer 10 % bedraagt van de totale hoeveelheid.

Door dit alles wordt duidelijk, dat het niet eenvoudig was een methode van onderzoek te vinden, gevoelig genoeg om tot een statistisch significante uitkomst te geraken.

De resultaten der vaccinaties af te leiden uit een eventueel dalende morbiditeit moet om principiële redenen verworpen worden. Deze methode zou ook praktische moeilijkheden opleveren, daar het onderzoek zich uitstrekt over een tijdvak, waarin de epidemie zeer sterk steeg. Bovendien is het bevolkingspercentage, dat werd ingeënt, in bijna geen enkele gemeente groot genoeg om een eventuele daling in morbiditeit of mortaliteit niet aan andere invloeden dan aan de vaccinaties te mogen toeschrijven.

Naar het schijnt blijft dus voor Nederland als enig bruikbare methode over: vergelijking van ziekte- en sterftcijfers van gemeenten, waar op ruime schaal werd gevaccineerd met

die van gemeenten, waar dit niet of bijna niet werd gedaan. Bij toepassing van deze methode moeten echter verschillende moeilijkheden worden ondervangen.

Ten eerste wordt een dergelijk onderzoek minder gevoelig door de reeds genoemde omstandigheid, dat ook in die gemeenten, die een voor de in ons land geldende verhoudingen zeer goede vaccinatietoestand bezitten, het aantal ingeënte personen slechts een betrekkelijk klein deel vormt van de totale bevolking dier gemeenten.

Een andere moeilijkheid is de volgende. Het is volstrekt niet denkbeeldig, dat er samenhang bestaat tussen morbiditeit en geneigdheid tot vaccinatie. Anders gezegd: het is zeer wel mogelijk, dat de bevolking van gemeenten, waar de diphtherie gewoonlijk veel slachtoffers maakt, er gemakkelijker toe overgaat de kinderen te doen vaccineren dan de bevolking van gemeenten, waar dit niet het geval is. Een betrekkelijk goede vaccinatietoestand zou dus wel eens gepaard kunnen blijken te gaan met hoge morbiditeitscijfers.

Tenslotte wil ik er nogmaals op wijzen, dat men een eventueel lagere morbiditeit in gemeenten, waar op ruime schaal werd gevaccineerd, slechts dan als resultaat van de uitgevoerde vaccinaties mag beschouwen, indien mag worden aangenomen, dat de gevonden verschillen in morbiditeit niet zouden zijn opgetreden, als deze vaccinaties niet waren verricht. M.a.w. men zal de andere factoren, die invloed uitoefenen op de morbiditeits- resp. mortaliteitscijfers moeten uitschakelen.

De methode nu, die met deze verschillende moeilijkheden en eisen rekening houdt, gaat uit van de volgende gedachten-gang. Op grond van eigen ervaring leek het waarschijnlijk, dat de kinderen, die zich voor de vaccinaties aanmeldden, in het algemeen van schoolplichtige leeftijd (6—14 jaar) waren. In deze mening werd ik gesterkt door de antwoorden, die ik ontving op een rondschrĳven, gericht aan de directeuren der G.G.Diensten, waarin ik verzocht mij opgave te verstrekken van de aantallen in de jaren 1939—1944 ingeënte kinderen, gespecificeerd naar verschillende leeftijdsgroepen. Later, bij de bewerking van de door mij verzamelde vaccinatiecijfers, bleek opnieuw, dat mijn indruk juist was.

Indien nu vaccinatie in staat is diphtherie te voorkomen, zal in gemeenten, waar op grote schaal werd gevaccineerd, de leeftijdsverdeling der diphtheriege-



vallen een wijziging ondergaan in die zin, dat het aantal ziektegevallen onder kinderen van schoolplichtige leeftijd laag zal zijn in verhouding tot het aantal ziektegevallen onder de andere leeftijdsgroepen. En de grootte van het resultaat van de vaccinaties wordt bepaald door de mate, waarin genoemde leeftijdsverdeling gewijzigd is.

De methode komt in het kort hierop neer: De gemeenten van het Rijk, waarvan betrouwbare gegevens konden worden verkregen, worden op grond van verschillen in vaccinatie-toestand verdeeld in drie klassen, die we aanduiden als „slecht” (S), „matig” (M) en „goed” (G). Binnen elk van deze klassen wordt nu bepaald hoeveel ziektegevallen zijn voorgekomen onder kinderen van 5—14 jaar, *t.o.v.* 100 ziektegevallen onder de andere leeftijdsgroepen (0—4 jaar, en 15 jaar en ouder). We bepalen dus binnen elke klasse van vaccinatie-toestand de verhouding:

$$\frac{\text{ziektegevallen onder 5—14-jarigen}}{\text{ziektegevallen onder de overige leeftijdsgroepen}} \times 100.$$

De reden, waarom ik niet alleen de kinderen van de schoolplichtige leeftijd (6—14 jaar), maar ook de 5-jarigen in het onderzoek betrok, was tweeledig. Ten eerste bleek, dat onder de jonge kinderen veelvuldiger was ingeënt, naarmate deze kinderen ouder waren. Het aantal vaccinaties onder 5-jarigen kan niet geheel verwaarloosd worden. Het tweede en belangrijker motief was, dat het Centraal Bureau voor de Statistiek wel in staat bleek per gemeente het aantal sterfgevallen onder de 5—14-jarigen op te geven, niet dat der 6—14-jarigen.

Vervolgens wordt nagegaan, of, en zo ja in welke mate, bovengenoemde verhoudingsgetallen van elke klasse onderling verschillen. Tenslotte wordt bepaald, of de eventueel bestaande verschillen statistisch significant zijn.

Bij deze werkwijze vergelijken we dus niet morbiditeits- resp. mortaliteitscijfers van gemeenten met onderling verschillende vaccinatie-toestand, maar de verhoudingsgetallen van de aantallen ziekte- resp. sterfgevallen onder verschillende leeftijdsgroepen.

Ik wees er reeds op, dat, wil deze methode zich lenen voor exact statistisch onderzoek, het een eerste vereiste is de gevoeligheid zo hoog mogelijk op te voeren. *In concreto betekent dit, dat we slechts die gemeenten onderling zullen mogen vergelijken, waarvan het percentage ziektegevallen onder de 5—14 jarigen ongeveer hetzelfde zou zijn geweest indien vaccinatie niet was uitgevoerd; gemeenten dus met een ongeveer gelijke leeftijdsverdeling der ziektegevallen.*

Het was dus allereerst noodzakelijk een maat te vinden, waarmede de leeftijdsverdeling der diphtheriegevallen kon worden gemeten. Deze maat moest dusdanig zijn, dat het per gemeente met behulp van deze maat verkregen meetgetal geen of een zo gering mogelijke wijziging zou ondergaan door eventueel verrichte vaccinaties.

Ik meen in de reeds in Hoofdstuk V (blz. 56) genoemde index van leeftijdsverdeling:

$$\frac{\text{ziektegevallen onder 0—4-jarigen}}{\text{ziektegevallen onder 15-jarigen en ouderen}} \times 100$$

een goed bruikbare maat gevonden te hebben. In genoemd hoofdstuk werden de invloeden onderzocht, die de leeftijdsverdeling der ziektegevallen beheersen. Het bleek dat de gekozen index van leeftijdsverdeling bij uitstek geschikt is om de leeftijdsverdeling der diphtheriegevallen te kenschetsen.

Daar nu de leeftijdsgroep der 5—14-jarigen (waaronder, zoals we zagen, in hoofdzaak werd gevaccineerd) in deze index niet voorkomt, zal deze laatste door een uitgevoerde vaccinatie-campagne niet belangrijk worden beïnvloed.

Verzamelen we dus een aantal gemeenten met een ongeveer gelijke index van leeftijdsverdeling, dan mogen we aannemen, dat deze gemeenten, indien tussen hen geen verschillen in vaccinatioestand bestaan, een ongeveer gelijk percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen zullen vertonen. Bestaan tussen deze gemeenten echter wel verschillen in vaccinatioestand, dan lijkt het reeds tevoren waarschijnlijk, dat een eventueel laag aantal ziektegevallen onder de 5—14-jarigen in de gemeenten, waar betrekkelijk veelvuldig werd gevaccineerd, mag worden beschouwd als een resultaat der inenting. Een later uit te voeren statistische analyse zal moeten uitmaken of laatstgenoemde veronderstelling juist is.

Deze werkwijze, die alleen gemeenten met een ongeveer gelijke index van leeftijdsverdeling, maar met een verschillende vaccinatioestand onderling vergelijkt, heeft de gevoeligheid van het onderzoek belangrijk opgevoerd.

Indien we dus eerst de gemeenten in drie klassen indelen op grond van hun vaccinatioestand (slecht, matig of goed), zullen we vervolgens binnen elk dezer klassen de gemeenten moeten onderverdelen in groepen, naar de grootte van de index van leeftijdsverdeling van elke gemeente. Deze groepen worden verder aangeduid als: *indexgroepen*.

Het onderzoek naar de resultaten der vaccinaties betreft elk der jaren 1942 en 1943. Ik heb dus per gemeente voor elk van deze jaren genoemde index bepaald met behulp van de leeftijdsverdeling der aangegeven ziektegevallen.

Hoe nu de grenzen werden gelegd tussen de verschillende indexgroepen, alsmede, welke vaccinatietoestand als „slecht”, „matig” en „goed” werd beschouwd, zal later worden uiteengezet.

Allereerst moest per gemeente de vaccinatietoestand voor het jaar 1942 en het jaar 1943 worden vastgesteld. Het was dus nodig te weten, hoeveel kinderen in elke gemeente waren ingeënt. Hierbij deed zich allereerst de vraag voor, hoe lang een inenting tegen diphtherie haar werkzaamheid behoudt. Dit is niet bekend. Voorlopig heb ik aangenomen, dat de door vaccinatie verkregen immuniteit drie jaar blijft bestaan. (In hoofdstuk XIV § 3 wordt de juistheid van deze veronderstelling onderzocht.)

Voor het vaststellen van de vaccinatietoestand per gemeente over het jaar 1942 moest ik dus niet alleen beschikken over het aantal in 1942 ingeënte kinderen, maar ook over de entcijfers van 1939, 1940 en 1941; hetzelfde geldt mutatis mutandis voor 1943.

Bij het **verzamelen der vaccinatiecijfers** stonden mij de volgende bronnen ten dienste:

*a.* De Inspecteurs van de Volksgezondheid **H e m m e s** en **V e e g e r** waren zo vriendelijk mij de aantallen gevaccineerde kinderen in de gemeenten van hun ambtsgebied (Utrecht-Overijssel en Gelderland-Limburg) te verstrekken, welke gegevens zij hadden verkregen door ze aan het einde van elk jaar bij de gemeenten op te vragen. Deze gegevens leken in het algemeen betrouwbaar, daar zij gewoonlijk overeenstemden met de gegevens, genoemd sub *d* en *e*.

*b.* De Inspectie Noord-Holland bleek over dezelfde gegevens te beschikken, met uitzondering evenwel van 1941.

*c.* De Inspecteurs van de overige provincies toonden zich bereid een rondschrijven te richten aan de gemeentebesturen van hun ambtsgebied, met verzoek opgave te doen van het aantal gevaccineerde personen in elk der jaren 1939—1943. De op dit schrijven ontvangen antwoorden maakten in het algemeen een weinig betrouwbare indruk, daar vele dezer opgaven in strijd waren met de gegevens sub *d* en *e*. Dit wordt begrijpelijk, als

we bedenken, dat dit rondschrijven eerst in 1946 kon worden verzonden.

*d.* Door de meeste gemeentebesturen werd een declaratie ingediend bij het Departement van Sociale Zaken voor vergoeding van onkosten der vaccinaties. Een niet gering aantal gemeenten had hierbij het aantal gevaccineerde kinderen opgegeven.

*e.* Het Rijks-Instituut voor de Volksgezondheid stelde ons in staat na te gaan, hoeveel entstof aan elke gemeente per jaar was afgeleverd. Dit uit de aard der zaak weinig betrouwbare gegevens diende in hoofdzaak om de juistheid der cijfers, genoemd sub *a* tot *d* te controleren.

Als betrouwbaar werden geaccepteerd:

*1e.* de gegevens, verstrekt door de Inspecteurs H e m m e s en V e e g e r, voorzover zij niet in strijd waren met eventueel ter beschikking staande cijfers uit de onder *d* en *e* genoemde bronnen.

*2e.* van de overige provincies werden alleen die gemeenten in het onderzoek opgenomen, waarvan uit ten minste twee bronnen gegevens waren verkregen, die bovendien met elkaar overeenstemden.

Op deze wijze konden bij het onderzoek naar de vaccinatieresultaten over het jaar 1942 in het onderzoek 503 gemeenten worden betrokken, met totaal 16.826 aangegeven ziektegevallen. Dit is 86,7 % van het aantal in het gehele Rijk aangegeven ziektegevallen. Voor 1943 betreft het onderzoek 582 gemeenten, met 47.969 ziektegevallen, d.i. 84,6 % van het totale aantal.

Nadat aldus per gemeente de aantallen ingeënte kinderen voor elk der jaren 1939—1943 waren verzameld, had de **vaststelling der vaccinatietoestand per gemeente** aldus plaats: Voor elke gemeente werd per 1 Januari 1942, 1943 en 1944 berekend, hoeveel kinderen in de voorafgaande drie jaren waren ingeënt. Dit aantal werd uitgedrukt in procenten van het aantal inwoners der betrokken gemeenten op dezelfde data.

Van een aantal gemeenten beschikten wij over een gespecificeerde opgave van het aantal een-, twee- of driemaal ingeënte kinderen. In deze gevallen werd steeds het aantal tweemaal ingeënten aangehouden. Daar uit dergelijke gegevens bleek, dat gemiddeld ongeveer 6 % der kinderen op de derde zitting niet verscheen, werd bij gemeenten, waarvan alleen het aantal driemaal ingeënte kinderen was opgegeven, dit getal met 6 % verhoogd.

Injections de rappel werden steeds beschouwd als volledige vaccinaties. Daar de namen der ingeënte kinderen mij niet bekend waren, bestond het gevaar, dat kinderen die b.v. in 1940 volledig waren ingeënt en in 1942 een injection de rappel ontvingen, bij het vaststellen der vaccinatie-toestand per 1 Januari 1943 dubbel werden geteld. Met behulp van de aantallen per jaar ingeënte kinderen en de hoeveelheid afgeleverde entstof was het in de meeste gevallen mogelijk deze moeilijkheid te onder-  
vangen.

Van een gering aantal gemeenten, waar veelvuldig werd gevaccineerd, waren mij de leeftijden der ingeënte kinderen opgegeven. Indien deze entcijfers o.a. betrekking hadden op een groot aantal 0—4-jarigen, werd de betrokken gemeente niet in het onderzoek opgenomen, daar verwacht mocht worden, dat de genoemde omstandigheid de index van leeftijdsverdeling in deze gemeenten kunstmatig had veranderd, en het percentage ziektegevallen onder de 5—14-jarigen was gestegen door een daling van het aantal ziektegevallen onder de 0—4-jarigen. Om dezelfde reden werd een zeer gering aantal gemeenten, waar een betrekkelijk groot deel der bevolking — meer dan 25 % — was gevaccineerd, uitgeschakeld, omdat uit de grootte van dit percentage blijkt, dat zich hieronder vele personen van niet-schoolplichtige leeftijd bevonden. Deze gemeenten waren in hoofdzaak in Noord-Brabant gelegen. Tenslotte werden enkele gemeenten, zoals Den Helder, waarvan bekend was dat zij tijdens de jaren waarover het onderzoek loopt, of direct daarvoor, gedeeltelijk geëvacueerd waren, niet in het onderzoek betrokken, omdat een dergelijke evacuatie de leeftijdsopbouw der bevolking sterk wijzigt.

Vervolgens moest worden vastgesteld, welke vaccinatie-toestand we als goed, matig en slecht wilden beschouwen.

Het liefst zou ik alleen die gemeenten in de klasse „slechte vaccinatie-toestand” hebben opgenomen, waar van gemeente-  
wege geen vaccinaties waren verricht. Daar het aantal hiervan betrekkelijk laag was, leek het om technische redenen beter ook gemeenten met een zeer laag aantal gevaccineerden in deze klasse op te nemen.

De grens tussen de klassen: „matige” en „goede” vaccinatie-toestand werd bepaald door alle gemeenten te groeperen naar het percentage ingeënte personen, en na te gaan, bij welk percentage het aantal ziektegevallen onder de 5—14-jarigen geen duidelijke daling meer ondergaat. Dit bleek het geval te zijn bij de gemeenten, waar ongeveer 17 % der bevolking was ingeënt.

Hiervan uitgaande kwam het niet zelden voor, dat een gemeente aan het begin van een der jaren, waarover het onderzoek loopt, behoorde tot de klasse „matige vaccinatie-toestand” (M), en aan het einde van datzelfde jaar tot de klasse „goede vaccinatie-toestand” (G). Ten aanzien van de grens tussen de klassen „matige” (M) en „slechte” (S) vaccinatie-toestand geldt hetzelfde. Ik heb, om aan dit bezwaar tegemoet te komen,

in de klasse G. alleen die gemeenten opgenomen, die reeds op 1 Januari van het betrokken jaar een „goede” vaccinatie-toestand bezaten. En in de klasse S. alleen gemeenten, die nog op 31 December van het zelfde jaar een „slechte” vaccinatie-toestand vertoonden. Volgens dit principe te werk gaande werden ten aanzien van het onderzoek over het jaar 1942 in de klasse G. opgenomen:

1e. gemeenten, waarvan op 1 Januari 1942 minstens 17 % der bevolking was gevaccineerd;

2e. gemeenten, waarvan op 1 Januari 1942 minstens 14 % der bevolking was gevaccineerd en op 31 December 20 % of meer, zodat het gemiddelde dezer percentages minstens 17 was.

Voor 1943 golden dezelfde criteria, met dien verstande, dat ten aanzien van de tweede groep de percentages werden gesteld op 15 resp. 21. Het intussen groter geworden aantal gemeenten met een „goede” vaccinatie-toestand maakte het n.l. mogelijk deze laagste grens voor 1943 iets hoger te stellen.

In de klasse „slechte vaccinatie-toestand” werden voor het onderzoek over het jaar 1942 opgenomen de gemeenten, waarvan het gemiddelde van de percentages ingeënte inwoners op resp. 1 Januari en 31 December lager was dan 3. Met betrekking tot het jaar 1943 moest dit percentage worden opgevoerd tot 5, daar anders het aantal gemeenten in de klasse S. te laag zou zijn geworden.

De gemeente, die niet aan een dezer criteria voldeden, werden geplaatst in de klasse M. (matige vaccinatie-toestand).

Tenslotte moesten, alvorens kon worden overgegaan tot berekening der vaccinatie-resultaten, de gemeenten binnen elke klasse van vaccinatie-toestand worden onderverdeeld in groepen, naar de grootte van de index van leeftijdsverdeling: „index-groepen”. Hierbij werd er naar gestreefd deze indexgroepen onderling zoveel mogelijk gelijk te doen zijn, wat aantal gemeenten en aantal ziektegevallen betreft. Dit bleek slechts gedeeltelijk mogelijk, daar één of twee grote gemeenten met een ongeveer gelijke index van leeftijdsverdeling het aantal ziektegevallen binnen één indexgroep groot maken. Aan de volgende eisen kon, op een enkele uitzondering na, worden voldaan:

**1943:** Per totale indexgroep (ongeacht de klasse van vaccinatie-toestand) tenminste 50 gemeenten met minstens 1000

ziektegevallen; per indexgroep binnen één vaccinatiedklasse minstens 5 gemeenten met 100 of meer ziektegevallen (tabel 30).

Bij het onderzoek over 1942 moesten deze getallen lager zijn, daar het aantal ziektegevallen in dit jaar kleiner was. De criteria werden hier als volgt: per totale indexgroep (dus ongeacht de klasse van vaccinatietoestand) minstens 30 gemeenten met 500 of meer ziektegevallen; per indexgroep binnen één vaccinatiedklasse minstens 4 gemeenten met tenminste 60 ziektegevallen (tabel 31).

Op deze wijze te werk gaande ontstonden voor 1943 negen, voor 1942 acht indexgroepen binnen elke klasse van vaccinatietoestand.

Index	Vaccinatietoestand					
	Slecht		Matig		Goed	
	Aantal gemeenten	Aantal ziektegevallen	Aantal gemeenten	Aantal ziektegevallen	Aantal gemeenten	Aantal ziektegevallen
A ( 0—10)	15	167	68	595	56	644
B (> 10—20)	10	415	31	1.234	20	577
C (> 20—30)	6	386	37	2.532	21	573
D (> 30—40)	4	90	39	3.760	15	615
E (> 40—50)	8	4.773	39	15.714	14	344
F (> 50—70)	8	223	31	9.125	12	385
G (> 70—100)	7	571	31	2.389	21	672
H (> 100—200)	5	149	24	1.313	16	204
J (> 200 )	8	89	16	241	20	189

Tabel 30. Aantal gemeenten en aantal ziektegevallen per indexgroep. 1943.

Index	Vaccinatietoestand					
	Slecht		Matig		Goed	
	Aantal gemeenten	Aantal ziektegevallen	Aantal gemeenten	Aantal ziektegevallen	Aantal gemeenten	Aantal ziektegevallen
A ( 0)	46	193	80	314	12	52
B (> 0—30)	7	159	30	908	4	153
C (> 30—50)	12	345	44	2.382	12	368
D (> 50—70)	7	202	20	2.719	5	417
E (> 70—100)	16	730	47	3.970	6	71
F (> 100—200)	6	903	38	1.481	12	295
G (> 200—300)	4	129	9	454	4	59
H (> 300 )	27	140	43	317	12	65

Tabel 31. Aantal gemeenten en aantal ziektegevallen per indexgroep. 1942.

*De voordelen van de bovengeschetste methode* zijn groot:

1e. De storende factor: onvolledige aangifte der ziektegevallen wordt uitgeschakeld. Het is n.l. niet goed denkbaar, dat de artsen, die de aangifteplicht verzaken, hierin een uitzondering maken voor een bepaalde leeftijdsgroep. We mogen m.i. aannemen, dat in het algemeen de ziektecijfers voor elke leeftijd even volledig resp. onvolledig zijn. Alleen de cijfers der zuigelingen vormen hierop wellicht een uitzondering, daar de diphtheriegevallen onder hen vaak niet worden herkend. Dit is evenwel een zaak van diagnostiek en niet van aangifte.

Door per gemeentengroep de verhouding te bepalen van het aantal aangegeven ziektegevallen onder kinderen van schoolplichtige leeftijd t.o.v. 100 ziektegevallen onder de andere leeftijdsgroepen, wordt dus de storende factor, welke gelegen is in de onvolledigheid der aangifte geheel of grotendeels uitgeschakeld.

2e. Indien met behulp van de methode, die de ziektecijfers van gevaccineerden en niet-gevaccineerden van eenzelfde leeftijdsgroep vergelijkt, een lagere morbiditeit onder de gevaccineerden wordt gevonden, blijft de mogelijkheid bestaan, dat het gevonden verschil veroorzaakt is, doordat de ingeënte groep uit geselecteerd materiaal bestaat, waaronder ook zonder vaccinatie de kans op diphtherie betrekkelijk klein is (zie blz. 131). Dit gevaar bestaat bij de door ons gevolgde methode niet. Hierbij wordt namelijk niet de morbiditeit der gevaccineerde 5—14-jarigen vergeleken met de morbiditeit der niet-ingeënten van dezelfde leeftijdsklasse, maar in plaats daarvan wordt voor gemeentengroepen met uiteenlopende vaccinatietoestand de verhouding bepaald der aantallen ziektegevallen, voorgekomen onder *alle 5—14-jarigen*, ten opzichte van de aantallen, voorgekomen onder de overige leeftijdsgroepen. Hierbij worden niet slechts de gevaccineerde 5—14-jarigen in de berekening betrokken, maar worden alle kinderen van deze leeftijd, ongeacht hun onderling verschillende kans op diphtherie, en ongeacht het feit, dat een deel van hen wel of niet is ingeënt, gerubriceerd onder de vaccinatietoestand van hun gemeentengroep. Er bestaat daardoor geen reden het uitgangsmateriaal als geselecteerd te beschouwen.

3e. Zoals eerder gezegd (blz. 136) kan er samenhang bestaan tussen de hoogte van de epidemie en de geneigdheid zich te laten vaccineren, zodat het denkbaar is, dat een betrekkelijk



goede vaccinatietoestand gepaard gaat met hoge ziektecijfers. Een methode van onderzoek, die de morbiditeitscijfers van de gehele bevolking van gemeenten, waar wel en niet werd gevaccineerd, met elkaar vergelijkt, zal op deze samenhang bedacht moeten zijn. Wij vergelijken evenwel niet de morbiditeit van gemeenten, waar wel en niet werd gevaccineerd, maar in plaats daarvan de verhouding der ziektecijfers van twee bevolkingsgroepen — n.l. de schoolkinderen en het overige bevolkingsdeel —, die onder epidemiologisch gelijkwaardige omstandigheden verkeren. Daar nu de stand van de epidemie weinig invloed heeft op dit verhoudingsgetal, ondervindt onze methode weinig nadeel van de eventueel bestaande bovengenoemde samenhang.

4e. Een vierde voordeel, van practische aard, is het volgende: Zoals gezegd worden de vaccinaties in ons land zeer onvolledig geregistreerd. De vaccinatiecijfers van vele gemeenten zijn daardoor betrekkelijk onbetrouwbaar. Daar wij slechts drie klassen van vaccinatietoestand hebben aangenomen, en dus de grenzen, waarbinnen elk dezer klassen gelegen zijn, tamelijk ver uiteen liggen, werd het mogelijk gemeenten, waarvan uit verschillende bronnen entcijfers waren verkregen, die niet nauwkeurig met elkaar overeenstemden, toch in het onderzoek op te nemen, indien elk van deze gegevens eenzelfde klasse van vaccinatietoestand aanwees.

Het *bezwaar* van deze methode van onderzoek naar de vaccinatieresultaten bestaat hierin, dat het uit het onderzoek blijkende resultaat achterblijft bij het werkelijke resultaat. Hierop kom ik nader terug (blz. 160).

## Hoofdstuk XIV.

### RESULTATEN VAN EIGEN ONDERZOEK BETREFFENDE IN NEDERLAND UITGEVOERDE VACCINATIES.

#### § 1. De resultaten der vaccinaties.

De eerste vraag, die het onderzoek naar de resultaten der prophylactische vaccinaties tegen diphtherie poogt te beantwoorden, luidt: Kan statistisch betrouwbaar worden aangetoond, dat door middel van vaccinaties ziektegevallen worden voorkomen?

De statistica stelt ons in staat met behulp van een eenvoudige methode (frequentie-vierkant) te onderzoeken, of er verband (correlatie) bestaat tussen twee eigenschappen, die verschillende individuen resp. gemeenten bezitten. Deze methode kan zeer gemakkelijk voor ons onderzoek worden aangewend. De beide eigenschappen, waarvan we willen onderzoeken of ze gecorreleerd zijn, zijn in dit geval: een goede vaccinatioestand, en een laag percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen. We vragen ons dus af, of de gemeenten, behorend tot de klasse „goede vaccinatioestand” in het algemeen een laag percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen vertonen, en of dit percentage hoog is in gemeenten met een „slechte vaccinatioestand”. Hierbij aanvaardde ik het percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen van het Rijk als grens tussen hoog en laag.

Beschouwen wij eerst de ziektegevallen van het jaar 1942. Op 1 Januari van dit jaar behoorden 67 gemeenten tot de klasse „goede vaccinatioestand” (G). Hiervan hadden 51 een laag percentage ziektegevallen onder de 5—14-jarigen, en 16 een hoog. Van de 124 gemeenten, die nog op 31 December 1942 behoorden tot de klasse „slechte vaccinatioestand” (S) hadden 59 een laag en 65 een hoog percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen. Het frequentie-vierkant (tabel 32) geeft dit overzichtelijk weer. Uit de berekening van de excentriciteit

$$t = (51 \times 65 - 59 \times 16) \sqrt{\{(51 + 59 + 16 + 65) : (51 + 59) \times (16 + 65) \times (51 + 16) \times (59 + 65)\}} = 3,79$$

		Vaccinatioestand		Totalen
		Goed	Slecht	
Percentage ziektegev. onder de 5—14-jarigen	Laag	51	59	110
	Hoog	16	65	81
	Totalen	67	124	191

Tabel 32. Frequentie-vierkant 1942.

		Vaccinatioestand		Totalen
		Goed	Slecht	
Percentage ziektegev. onder de 5—14-jarigen	Laag	150	21	171
	Hoog	41	50	91
	Totalen	191	71	262

Tabel 33. Frequentie-vierkant 1943.

volgt een eenzijdige overschrijdingskans  $P_1$  (zie aanhangsel), die ongeveer 0,00005 bedraagt. Dit betekent, dat de uitkomst van dit correlatie-onderzoek voldoet aan hoge eisen van betrouwbaarheid.

Nog overtuigender is de uitkomst van eenzelfde onderzoek over het jaar 1943. Tabel 33 laat zien, hoeveel gemeenten met een goede resp. slechte vaccinatioestand een hoog, en hoeveel een laag percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen vertoonden. De berekende excentriciteit  $t = 7,37$  wijst op een éézijdige overschrijdingskans  $P_1 = 0,000\ 000\ 000\ 000\ 05$ . Dit betekent:

Indien er in werkelijkheid geen correlatie zou hebben bestaan tussen de vaccinatioestand en het percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen, dan zouden bij herhalingen van dit onderzoek de toevalligheden in 1 op de 20.000.000.000.000 (20 biljoen) maal een dergelijke of nog sprekender uitkomst veroorzaken. Er bestaat dus een aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid, dat de gevonden samenhang berust op de invloed van vaccinaties.

De getallen van de tabellen 32 en 33 komen niet volledig overeen met de totalen van de tabellen 30 en 31. Bij de opstelling der frequentie-vierkanten zijn namelijk die gemeenten niet in het onderzoek opgenomen, wier percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen gelijk was aan dat van het Rijk.

Thans komen we tot de bespreking van de resultaten der methode, die in het vorige hoofdstuk werd behandeld, en die ons zowel een antwoord geeft op de vraag, of door vaccinaties ziekte- en sterfgevallen worden voorkomen, als op de vraag, in welke mate dit het geval is.

Terwille van de plaatsruimte vermeld ik de ziekte- en sterftecijfers slechts per indexgroep, niet per gemeente. Aan belangstellenden wil ik gaarne gespecificeerde gegevens ter inzage afstaan.

De ziektecijfers per gemeente, per leeftijdsgroep, zijn mij verstrekt door de Inspectie van de Volksgezondheid, de sterftecijfers door het Centraal Bureau voor de Statistiek.

De totale ziekte- en sterftecijfers per index- en per leeftijdsgroep over 1942 staan vermeld in de tabellen 34 en 38, terwijl de tabellen 36 en 40 de overeenkomstige gegevens van 1943 bevatten.

*Eerste methode tot berekening van de reductie der ziektegevallen.*

1942. Voor een goed begrip der methode is het gewent tabel 34 te vergelijken met tabel 35. Uit de eerste blijkt, dat in 1942 in de indexgroep A, binnen de klasse van vaccinatie-

Indexgroepen	Vaccinatietoestand											
	Slecht				Matig				Goed			
	0-4 jr.	5-14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.	0-4 jr.	5-14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.	0-4 jr.	5-14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.
A ( 0 )	0	106	85	191	0	155	158	313	0	16	36	52
B (> 0—30)	15	81	63	159	76	399	465	940	21	54	78	153
C (> 30—50)	49	184	112	345	338	1165	825	2328	57	176	135	368
D (> 50—70)	34	109	59	202	512	1400	807	2719	94	163	160	417
E (> 70—100)	160	396	174	730	862	2115	1003	3980	17	37	17	71
F (> 100—200)	213	506	184	903	410	779	285	1474	103	115	77	295
G (> 200—300)	29	89	11	129	152	239	63	454	14	17	5	36
H (> 300 )	48	91	1	140	131	170	16	317	48	37	3	88
Totaal . .	548	1562	689	2799	2481	6422	3622	12525	354	615	511	1480

Tabel 34. Z i e k t e g e v a l l e n (1942) per leeftijdsgroep, in gemeenten, gerangschikt naar vaccinatioestand en index van leeftjidsverdeling.

Indexgroepen	Vaccinatioetoestand		
	Slecht	Matig	Goed
A ( 0 ) . . . . .	124,7	98,1	44,4
B (> 0—30) . . . . .	103,8	73,8	54,5
C (> 30—50) . . . . .	114,3	100,2	91,7
D (> 50—70) . . . . .	117,2	106,1	64,2
E (> 70—100) . . . . .	118,6	113,4	108,8
F (> 100—200) . . . . .	127,5	112,1	63,9
G (> 200—300) . . . . .	222,5	111,2	89,5
H (> 300 ) . . . . .	185,7	115,6	72,5
Totaal . . . . .	1114,3	830,5	589,5
Gemiddeld . . . . .	139,3	103,8	73,7
Ziekteverhouding 5—14-jarigen	139,3	: 103,8	: 73,7
		of	
	1,9	: 1,4	: 1
		of	
Reductie der ziektecijfers . . . . .	100	: 74,6	: 52,9
		25,4%	47,1 %

Tabel 35. Aantal ziektegevallen (1942) onder 5—14-jarigen per 100 ziektegevallen onder de overige leeftijdsgroepen, met berekening van de gemiddelde reductie.

toestand „Slecht”, 106 ziektegevallen onder 5—14-jarigen werden aangegeven, tegenover 85 onder de overige leeftijdsgroepen (0—4-jarigen, en 15-jarigen en ouderen) tesamen. De verhouding dezer beide getallen: 106 : 85 kan met een eenvoudige omrekening zinvoller worden uitgedrukt als 124,7 : 100. Hieruit kan afgelezen worden, dat in bedoelde indexgroep 124,7 ziektegevallen onder 5—14-jarigen voorkwamen, ten opzichte van 100 gevallen onder de overige leeftijdsgroepen. Dit getal 124,7 vindt men terug in tabel 35. Een soortgelijke berekening leert, dat in dezelfde indexgroep, maar thans binnen de klasse van vaccinatioetoestand: „Matig” 98,1, en in de klasse: „Goed” slechts 44,4 ziektegevallen onder 5—14-jarigen werden aangegeven, tegenover 100 gevallen onder de overige, in het algemeen niet-gevaccineerde leeftijdsgroepen.

Op overeenkomstige wijze werden voor de andere indexgroepen binnen elke klasse van vaccinatioetoestand deze verhoudingsgetallen vastgesteld. Uit tabel 35, die het resultaat dezer berekeningen weergeeft, blijkt, dat in de gemeentengroepen met vaccinatioetoestand „slecht”, „matig” en „goed” gemiddeld resp. 139,3, 103,8 en 73,7 ziektegevallen onder

5—14-jarigen werden aangegeven, ten opzichte van 100 gevallen onder de andere leeftijdsgroepen.

De ziekteverhouding der 5—14-jarigen in de klassen S., M., en G., bedraagt dus 139,3 : 103,8 : 73,7 of, eenvoudiger uitgedrukt 1,9 : 1,4 : 1. M.a.w. in de gemeenten met een slechte vaccinatietoestand kwamen in 1942 onder 5—14-jarigen — vergeleken met de ziektecijfers der overige leeftijdsgroepen — gemiddeld 1,9 maal zoveel ziektegevallen voor als in gemeenten met een goede vaccinatietoestand. Voor de gemeenten met een matige vaccinatietoestand was dit 1,4 maal zoveel.

We kunnen de ziekteverhouding der 5—14-jarigen in de klassen S., M., en G. ook als volgt uitdrukken:

$$100 : 74,6 : 52,9.$$

Anders gezegd: per 100 ziektegevallen onder 5—14-jarigen in de klasse S. kwamen in de klasse M. gemiddeld 74,6 en in de klasse G. gemiddeld 52,9 ziektegevallen voor. Hieruit volgt, dat in de klasse M. de ziektecijfers volgens beste schatting een gemiddelde reductie van 25,4 % hebben ondergaan, en in de klasse G. een gemiddelde reductie van 47,1 %.

Een statistische analyse is noodzakelijk om uit te maken of aan deze uitkomst waarde mag worden toegekend. De meervoudige variantie-analyse, (zie aanhangsel) uitgevoerd op de gegevens van tabel 35 voerde tot een eenzijdige overschrijdingskans  $P_1 < 0,01$ . Dit betekent, dat de gevonden verschillen duidelijk significant zijn.

Indexgroepen	Vaccinatietoestand											
	Slecht				Matig				Goed			
	0—4 jr.	5—14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.	0—4 jr.	5—14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.	0—4 jr.	5—14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.
A ( 0—10 )	3	80	84	167	22	245	327	594	22	190	432	644
B ( > 10—20 )	30	175	210	415	108	429	697	1234	53	189	335	577
C ( > 20—30 )	43	179	164	386	331	970	1231	2532	78	188	307	573
D ( > 30—40 )	13	43	34	90	571	1587	1616	3774	119	151	345	615
E ( > 40—50 )	785	2350	1638	4773	2722	6881	6267	15870	75	108	161	344
F ( > 50—70 )	37	128	58	223	1773	4204	3148	9125	104	115	166	385
G ( > 70—100 )	132	286	153	571	609	1091	690	2390	196	234	242	672
H ( > 100—200 )	32	97	20	149	398	618	297	1313	91	54	59	204
J ( > 200 )	25	60	4	89	104	105	32	241	96	76	17	189
Totaal . .	1100	3398	2365	6863	6638	16130	14305	37073	834	1305	2064	4203

Tabel 36. Z i e k t e gevallen (1943) per leeftijdsgroep, in gemeenten, gerangschikt naar vaccinatietoestand en index van leeftijdsverdeling.

Indexgroepen	Vaccinatietoestand		
	Slecht	Matig	Goed
A ( 0—10) . . . . .	91,9	70,1	41,8
B (> 10—20) . . . . .	73,0	53,4	48,6
C (> 20—30) . . . . .	86,6	62,1	48,8
D (> 30—40) . . . . .	91,6	72,7	32,6
E (> 40—50) . . . . .	97,2	76,4	45,8
F (> 50—70) . . . . .	134,7	85,5	42,6
G (> 70—100) . . . . .	100,4	83,8	53,4
H (> 100—200) . . . . .	186,7	89,0	36,1
J (> 200 ) . . . . .	206,7	77,3	67,2
Totaal . . . . .	1068,8	670,3	416,9
Gemiddeld . . . . .	118,8	: 74,5	: 46,3
Ziekteverhouding 5—14-jarigen .	118,8	: 74,5	: 46,3
	2,6	: 1,6	: 1
		of	
	100	: 62,9	: 39,1
Reductie der ziektecijfers . . . . .		37,1%	60,9%

Tabel 37. Aantal ziektegevallen (1943) onder 5—14-jarigen per 100 ziektegevallen onder de overige leeftijdsgroepen, met berekening van de gemiddelde reductie.

Later (blz. 160) wordt waarschijnlijk gemaakt, dat het werkelijke resultaat der vaccinaties groter is dan hier werd aangetoond.

1943. De aantoonbare vaccinatieresultaten van het jaar 1943 zijn groter dan die van 1942. Tabel 36 geeft de werkelijke ziektecijfers per index- en leeftijdsgroep, tabel 37 toont per indexgroep, binnen elke klasse van vaccinatietoestand, hoeveel ziektegevallen voorkwamen onder 5—14-jarigen ten opzichte van 100 ziektegevallen onder de overige leeftijdsgroepen. Zoals uit het tweede gedeelte van deze laatste tabel blijkt, kan de gemiddelde ziekteverhouding der 5—14-jarigen in de klassen S., M., en G., in dit jaar worden gesteld op 2,6 : 1,6 : 1 of als 100 : 62,9 : 39,1. In de gemeenten, behorend tot de klasse S. kwamen dus gemiddeld 2,6 maal zoveel ziektegevallen onder 5—14-jarigen voor als in de gemeenten der klasse G. De beste schatting voor de reductie der ziektegevallen bedraagt op grond van deze cijfers in de klasse M. 37,1 % en in de klasse G. 60,9 %.

De meervoudige variantie-analyse, uitgevoerd om de betrouwbaarheid van deze verschillen te onderzoeken, leidt tot

een overschrijdingskans  $P_1$  die kleiner is dan 0,001. De uitkomst is dus duidelijk significant. Voor belangstellenden is deze meervoudige variantie-analyse in het aanhangsel (blz. 197) opgenomen.

*Eerste methode tot berekening van de reductie der sterfgevallen.*

**1942.** In 1942 werden in de gemeenten, waarop het onderzoek betrekking heeft, in totaal 750 sterfgevallen aan diphtherie aangegeven. Dit getal is laag in vergelijking met de overeenkomstige cijfers van 1943 en in vergelijking met de ziekte-cijfers van 1942. In tabel 38 vindt men de sterftcijfers der verschillende indexgroepen. Een nader onderzoek toonde wel een reductie der sterfgevallen onder 5—14-jarigen aan in de klassen M. en G., maar de uitkomst was niet significant.

Indexgroepen	Vaccinatietoestand											
	Slecht				Matig				Goed			
	0-4 jr.	5-14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.	0-4 jr.	5-14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.	0-4 jr.	5-14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.
A ( 0 )	3	4	1	8	2	10	4	16	1	2	0	3
B (> 0—30)	2	3	0	5	9	13	5	27	3	0	0	3
C (> 30—50)	9	8	2	19	38	37	16	91	10	6	5	21
D (> 50—70)	3	2	0	5	46	47	13	106	14	3	3	20
E (> 70—100)	7	2	0	9	96	89	23	208	4	0	0	4
F (> 100—200)	16	17	2	35	44	24	7	75	7	3	2	12
G (> 200—300)	1	0	0	1	14	10	1	25	1	0	0	1
H (> 300 )	9	3	0	12	21	6	0	27	13	4	0	17
Totaal . .	50	39	5	94	270	236	69	575	53	18	10	81

Tabel 38. Sterfgevallen (1942) per leeftijdsgroep, in gemeenten, gerangschikt naar vaccinatietoestand en index van leeftijdsverdeling.

Door echter de gegevens der klassen M. en S. te combineren, de verhouding van het aantal sterfgevallen onder 5—14-jarigen ten opzichte van 100 sterfgevallen onder de overige leeftijdsgroepen te bepalen, en deze cijfers te vergelijken met de overeenkomstige getallen van de klasse G. ontstond tabel 39. De hierbij aangetoonde reductie der sterfgevallen in de klasse G., vergeleken met de klassen M. en S. tesamen, bedroeg 47,4 % en was statistisch juist significant (Overschrijdingskans  $P_1 < 0,05, > 0,025$ ).

**1943.** In dit jaar werden in de beschouwde gemeenten 2.087 sterfgevallen aangegeven, waarvan 715 onder 5—14-



Indexgroepen	Vaccinatioetoestand	
	Slecht en matig	Goed
A ( 0 ) . . . . .	140.—	200.—
B (> 0—30) . . . . .	100.—	—
C (> 30—50) . . . . .	69,2	40.—
D (> 50—70) . . . . .	79,0	17,7
E (> 70—100) . . . . .	72,2	—
F (> 100—200) . . . . .	59,4	33.—
G (> 200—300) . . . . .	62,5	—
H (> 300 ) . . . . .	30.—	30,8
Totaal . . . . .	612,3	321,8
Gemiddeld . . . . .	76,5	40,2
Ziekteverhouding der 5—14-jarigen . . . . .	76,5	: 40,2
		of
	1,9	: 1.
		of
Reductie der sterftcijfers . . . . .	100	: 52,6
		47,4%

Tabel 39. Aantal sterfgevallen (1942) onder 5—14-jarigen, per 100 sterfgevallen onder de overige leeftijdsgroepen, met berekening van de gemiddelde reductie.

jarigen. De benodigde gegevens staan vermeld in de tabellen 40 en 41. Uit de berekening der sterfteverhouding (tabel 41) volgt, dat in de S.-gemeenten gemiddeld 4,5 maal, en in de M.-gemeenten gemiddeld 2,9 maal zoveel sterfgevallen onder 5—14-jarigen voorkwamen als in de klasse G. Hieruit resulteert als beste schatting voor de reductie der sterftcijfers in de klassen M. en G. resp. 35,8 en 77,8 %. De statistische betrouwbaarheid dezer uitkomst blijkt uit de geringe overschrijdingskans  $P_1 < 0,01, > 0,001$ .

*Tweede methode tot berekening van de reductie der ziektegevallen.*

Het is zeer waarschijnlijk, dat het op bovenomschreven wijze berekende resultaat der vaccinaties achterblijft bij het werkelijke resultaat. Hiervoor bestaan verschillende redenen, waarvan ik er voorlopig één wil noemen. Tot dusverre vergeleken we steeds het aantal ziektegevallen onder de 5—14-jarigen met dat onder de overige leeftijdsgroepen, en gingen daarbij van de veronderstelling uit, dat vaccinaties uitsluitend waren uitgevoerd onder kinderen van schoolplichtige leeftijd. Het is echter wel zeker, dat ook een aantal vaccinaties is verricht onder kinderen van 0—4 jaar. Door dit laatste is,

Indexgroepen	Vaccinatietoestand											
	Slecht				Matig				Goed			
	0-4 jr.	5-14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.	0-4 jr.	5-14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.	0-4 jr.	5-14 jr.	15 jr. e. o.	alle leeft.
A ( 0—10)	2	3	4	9	4	13	8	25	7	2	7	16
B (> 10—20)	2	6	4	12	19	23	20	62	10	9	6	25
C (> 20—30)	8	12	4	24	33	37	18	88	14	8	7	29
D (> 30—40)	6	3	1	10	85	60	34	179	22	1	10	33
E (> 40—50)	66	51	27	144	261	207	109	577	10	2	5	17
F (> 50—70)	2	5	2	9	193	179	85	457	12	1	6	19
G (> 70—100)	11	11	4	26	87	31	14	132	31	5	5	41
H (> 100—200)	4	4	1	9	41	27	3	71	14	6	3	23
J (> 200)	2	4	0	6	12	4	2	18	23	1	2	26
Totaal . .	103	99	47	249	735	581	293	1609	143	35	51	229

Tabel 40. Sterfgevallen (1943) per leeftijdsgroep, in gemeenten, gerangschikt naar vaccinatietoestand en index van leeftijdsverdeling.

Indexgroepen	Vaccinatietoestand		
	Slecht	Matig	Goed
A ( 0—10)	50.—	108,3	14,3
B (> 10—20)	100.—	59.—	56,3
C (> 20—30)	100.—	72,5	38,1
D (> 30—40)	42,9	50,4	3,1
E (> 40—50)	54,8	55,9	13,3
F (> 50—70)	125.—	64,4	5,6
G (> 70—100)	73,3	30,7	13,9
H (> 100—200)	80.—	61,4	35,3
J (> 200)	200.—	28,6	4.—
Totaal . .	826,0	531,2	183,9
Gemiddeld . . . . .	91,8	59,0	20,4
Sterfteverhouding der 5—14-jarigen . . . . .	91,8	59,0 of 4,5	20,4 : 1.
Reductie der sterftcijfers . . . . .	100.	64,2 35,8%	22,2 en 77,8%

Tabel 41. Aantal sterfgevallen (1943) onder 5—14-jarigen, per 100 sterfgevallen onder de overige leeftijdsgroepen, met berekening van de gemiddelde reductie.

zoals we nu mogen aannemen, het aantal ziekte- en sterfgevallen onder deze leeftijdsgroep gedrukt. In de verhouding ziektegevallen onder 5—14-jarigen

ziektegevallen onder 0—4-jarigen en 15-jarigen en ouderen vergeleken we dus niet twee groepen, waarvan de een wel en de ander niet is ingeënt, maar in plaats daarvan twee groepen, waarvan de een voor een groot deel en de ander voor een veel kleiner deel is gevaccineerd. Het is duidelijk, dat deze omstandigheid de uitkomsten in ongunstige zin heeft beïnvloed.

Een zuiverder inzicht in de resultaten der vaccinaties kan verkregen worden, indien we de ziekte- resp. sterftecijfers der 5—14-jarigen niet vergelijken met die der overige leeftijden — zoals boven werd gedaan —, maar uitsluitend met de ziekte- resp. sterftecijfers van personen van 15 jaar en ouder. Hieronder wordt dit nader uitgewerkt.

1942. Bedoelde methode, toegepast op de ziektegevallen van 1942, leidde weliswaar tot een berekende reductie der ziektegevallen van 79,3 %, maar bij statistische analyse bleek de uitkomst verre van betrouwbaar te zijn. De gegevens, die op dit onderzoek betrekking hebben, worden daarom niet vermeld.

Indexgroepen	Vaccinatioetoestand		
	Slecht	Matig	Goed
A ( 0—10) . . . . .	95,2	74,9	44,0
B ( > 10—20) . . . . .	83,3	61,5	56,4
C ( > 20—30) . . . . .	109,1	78,8	61,2
D ( > 30—40) . . . . .	126,7	98,2	43,8
E ( > 40—50) . . . . .	143,5	109,8	67,0
F ( > 50—70) . . . . .	220,7	133,4	69,3
G ( > 70—100) . . . . .	186,9	158,1	96,7
H ( > 100—200) . . . . .	485,0	208,1	91,5
J ( > 200 ) . . . . .	1500,0	328,1	447,1
Totaal . . . . .	2950,4	1250,9	977,0
Gemiddeld . . . . .	327,8	139,0	108,6
Ziekteverhouding 5—14-jarigen .	327,8	: 139,0	: 108,6
		of	
	3,0	: 1,3	: 1.
		of	
Reductie der ziektecijfers . . . .	100	: 42,4	: 33,1
		57,6%	66,9%

Tabel 42. Aantal ziektegevallen (1943) onder 5—14-jarigen, per 100 ziektegevallen onder 15-jarigen en ouderen, met berekening van de gemiddelde reductie.

Indexgroepen	Vaccinatietoestand		
	Slecht	Matig	Goed
A ( 0—10) . . . . .	75.—	162,5	28,6
B (>10—20) . . . . .	150.—	115,—	150.—
C (>20—30) . . . . .	300.—	205,6	114,3
D (>30—40) . . . . .	300.—	176,5	10.—
E (>40—50) . . . . .	188,9	189,9	40.—
F (>50—70) . . . . .	250.—	210,6	16,7
G (>70—100) . . . . .	275.—	221,4	100.—
H J (> 100) . . . . .	800.—	620.—	140.—
Totaal . . . . .	2338,9	1901,5	599,6
Gemiddeld . . . . .	292,4	237,7	75,0
Sterfteverhouding 5—14-jarigen .	292,4	: 237,7	: 75,0
		of	
	3,9	: 3,2	: 1
		of	
Reductie der sterftecijfers . . . .	100	: 81,3	: 25,6
		18,7%	74,4%

Tabel 43. Aantal sterfgevallen (1943) onder 5—14-jarigen, per 100 sterfgevallen onder 15-jarigen en ouderen, met berekening van de gemiddelde reductie.

1943. De cijfers van dit jaar voeren tot een significant resultaat. Uit de gegevens van tabel 36 werd voor elke indexgroep binnen elke klasse van vaccinatietoestand bepaald hoeveel ziektegevallen onder 5—14-jarigen voorkwamen, ten opzichte van 100 gevallen onder personen van 15 jaar en ouder. Tabel 42 geeft de uitkomsten van deze berekeningen. Hierin ziet men, dat de gemiddelde verhoudingscijfers in de klassen S., M. en G. resp. zijn 327,8, 139,0 en 108,6. Om te onderzoeken, of deze verschillen statistisch significant zijn, werd wederom de meervoudige variantie-analyse toegepast. De hierbij gevonden eenzijdige overschrijdingskans  $P_1$  was  $< 0,05$ , en  $> 0,025$ . Daar een overschrijdingskans  $< 0,05$  als significant geldt (zie aanhangsel), mag aan de gevonden verschillen waarde worden toegekend.

Uit de berekening van de ziekteverhouding van de 5—14-jarigen ten opzichte van de 15-jarigen en ouderen (tabel 42) volgt, dat in de gemeenten, behorend tot klasse S., gemiddeld 3,0 maal zoveel ziektegevallen onder 5—14-jarigen voorkwamen als in klasse G. Voor de gemeenten van klasse M. was dit 1,3 maal zoveel. De hieruit berekende beste schatting voor de

reductie der ziektecijfers bedroeg voor klasse M. 57,6 % en voor klasse G. 66,9 %. Bij vergelijking met de uitkomst van de eerste methode (blz. 151) blijkt, dat de thans gevonden reductie-cijfers inderdaad hoger zijn.

*Tweede methode tot berekening van de reductie der sterfgevallen.*

1943. Uitgaande van de cijfers van tabel 40, vermeldend o.a. de aantallen sterfgevallen onder 5—14-jarigen en 15-jarigen en ouderen, werd per indexgroep binnen elke klasse van vaccinatietoestand de verhouding bepaald:

$$\frac{\text{aantal sterfgevallen onder 5—14-jarigen}}{\text{aantal sterfgevallen onder 15-jarigen en ouderen}} \times 100.$$

Hierbij moesten de indexgroepen H. en J. tot een groep verenigd worden, doordat in de laatste indexgroep in de klasse S. geen sterfgevallen waren aangegeven onder 15-jarigen en ouderen. Het bedoelde verhoudingsgetal zou daardoor in deze groep oneindig groot zijn geworden, hetgeen om technische redenen ongewenst is.

Tabel 43 geeft de uitkomsten van deze berekening. Zoals uit het tweede gedeelte van deze tabel blijkt, kwamen in gemeenten met slechte vaccinatietoestand gemiddeld 3,9, en in gemeenten behorend tot klasse M. 3,2 maal zoveel sterfgevallen voor onder 5—14-jarigen ten opzichte van dit aantal onder 15-jarigen en ouderen, als in klasse G. De beste schatting voor de reductie der sterfgevallen blijkt in de klassen M. en G. resp. 18,7 % en 74,4 % te zijn. De overschrijdingskans  $P_1$  is wederom laag n.l.  $< 0,01$  en  $> 0,001$ .

1942. De uitvoering van een dergelijke berekening met de sterftcijfers van 1942 stuitte op grote bezwaren, daar, zoals uit tabel 38 kan worden afgeleid, in 6 der 8 indexgroepen oneindig grote getallen zouden zijn verkregen.

*Resultaten der vaccinaties, verricht onder 0—4-jarigen.*

De vraag rees, of ook het betrekkelijk geringe aantal vaccinaties, uitgevoerd onder kinderen van 0—4 jaar, een significante daling in het aantal ziekte- resp. sterfgevallen onder deze leeftijdsgroep ten gevolge heeft gehad.

Om dit te onderzoeken werd wederom gebruik gemaakt van de in dit hoofdstuk toegepaste verhoudingsmethode. Volgens deze methode moesten de ziekte- en sterftcijfers der 0—4-jarigen worden vergeleken met de overeenkomstige cijfers van een leeftijdsgroep, die een nog slechtere vaccinatietoestand

Provincie	Vaccinatioetoestand			
	Slecht		Goed	
	sterfgevallen 0-4 jr. en 15-jr. en ouderen	% 0-4-jarigen	sterfgevallen 0-4-jr. en 15-jr. en ouderen	% 0-4-jarigen
Overijssel . . . . .	4	100	1	100
Gelderland . . . . .	10	90	4	75
Noord-Brabant . . . . .	3	100	31	84
Limburg . . . . .	7	100	25	84
Totaal . . . . .	24	390	61	343
Gemiddeld		97,5%		85,75%

Tabel 44. Zie tekst.

bezat dan de 0-4-jarigen. Daar de gegevens der kinderen van schoolplichtige leeftijd uit de aard der zaak niet als vergelijkingsobject konden worden gebezigd, werden de aantallen ziekte- en sterfgevallen, voorgekomen onder personen van 15 jaar en ouder als zodanig gekozen.

Het was niet mogelijk bij dit onderzoek de indeling der gemeenten volgens indexgroepen toe te passen, daar deze indeling is gebaseerd op de verhouding der ziektecijfers tussen 0-4-jarigen enerzijds, en 15-jarigen en ouderen anderzijds, en derhalve mét de te onderzoeken invloed gecorreleerd is. Een nieuwe indeling der gemeenten was dus noodzakelijk; zij werd gemaakt volgens de provincies.

De resultaten van dit onderzoek zijn betrekkelijk gering. Bij de bewerking der ziektecijfers was wel enige invloed der vaccinaties op de ziektekans der 0-4-jarigen waarneembaar, doch de uitkomst bleek statistisch niet significant, zelfs niet suggestief te zijn.

Iets gunstiger zijn de resultaten ten aanzien van de sterfgevallen. De kleinheid der getallen vormde een moeilijkheid bij dit onderzoek. Bij de bewerking van de verhouding der sterfgevallen onder 0-4-jarigen ten opzichte van de sterfgevallen onder 15-jarigen en ouderen, aangegeven in 1942, bleken er slechts 4 provincies te zijn, waar, zowel in de klasse S, als in de klasse G, sterfgevallen in de betrokken leeftijdsgroepen waren voorgekomen. Hiervan kwam (tabel 44) in de gemeenten met slechte vaccinatioetoestand gemiddeld 97,5 % ten laste van de 0-4-jarigen, en in de gemeenten met goede vaccinatioetoestand gemiddeld 83,8 %. Het verschil tussen beide percentages is significant ( $P_1 < 0,05$ ,  $> 0,025$ ), zodat hieraan waarde

mag worden toegekend. Het is evenwel mogelijk dat het toeval bij deze geringe aantallen sterfgevallen een rol heeft gespeeld.

Combineert men de sterftcijfers van 1942 en 1943, en verenigt men de gemeenten met slechte en matige vaccinatietoestand, dan wordt het mogelijk 10 provincies in het onderzoek te betrekken. Een vergelijking van de gegevens der aldus gecombineerde gemeenten met de cijfers der gemeenten met goede vaccinatietoestand laat zien, dat de sterfte aan diphtherie onder de 0—4-jarigen in de laatste gemeenten een reductie van 24,6 % heeft ondergaan. De uitkomst is evenwel niet significant, wel suggestief ( $P_1 < 0,1, > 0,05$ ).

Vatten wij thans het belangrijkste resultaat van dit onderzoek samen.

Het onderzoek naar de resultaten der vaccinaties toonde voor elk der jaren 1942 en 1943 aan, dat de prophylactische inenting tegen diphtherie in staat zijn ziekte- en sterfgevallen te voorkomen. De duidelijkste resultaten werden gevonden bij het onderzoek over 1943. De beste schatting voor de reductie van het aantal ziektegevallen onder 5—14-jarigen bedroeg 66,9 %. Merkwaardigerwijs werd bij de berekening van de reductie der sterftcijfers volgens de eerste methode een iets hogere uitkomst gevonden dan volgens de tweede methode, n.l. resp. 77,8 en 74,4 %. Beide uitkomsten zijn significant, maar verschillen onderling niet significant.

Tevens werd waarschijnlijk gemaakt, dat de verichte vaccinaties ook van nut zijn geweest voor de 0—4-jarigen, hoewel onder deze leeftijdsgroep in het algemeen weinig werd ingeënt.

Algemeen is men van mening, dat ziektegevallen onder gevaccineerden licht plegen te verlopen, en dat sterfgevallen onder hen zeldzaam zijn (B o j l é n, 1941; T i m m e r m a n, 1942). De reductie der sterfgevallen, die wij in ons onderzoek konden aantonen, was evenwel niet zo heel veel groter dan die der ziektegevallen. Mogelijk kan dit aldus worden verklaard. Eerder (blz. 32) vestigde ik er de aandacht op, dat de letaliteit in de grote gemeenten lager is dan in de kleine. Uit mijn materiaal valt op te maken dat alle grote gemeenten tot de klassen slechte en matige vaccinatietoestand behoren, en dat de klasse goede vaccinatietoestand uitsluitend bestaat uit

kleine en middelgrote gemeenten, waar de letaliteit der diphtherie het hoogst pleegt te zijn.

Er bestaan belangrijke redenen om aan te nemen, dat de werkelijke invloed der vaccinaties, zowel ten aanzien van de ziekte-, als van de sterfgevallen, groter is geweest dan het resultaat dat boven kon worden aangetoond.

1e. De door ons gevolgde methoden vergeleken steeds de ziektecijfers onder 5—14-jarigen met die van andere leeftijdsgroepen.

Bij de berekening van de reductie der ziektegevallen gingen we stilzwijgend van de veronderstelling uit, dat in de gemeenten met een goede vaccinatioestand *alle* kinderen van 5—14 jaar waren ingeënt. In werkelijkheid is dit zeker niet het geval geweest. Indien dit wel zo ware geweest, zou ongetwijfeld in de gemeenten behorend tot de klasse G het verhoudingscijfer

$$\frac{\text{ziektegevallen onder 5—14-jarigen}}{\text{ziektegevallen onder 15-jarigen en ouderen}} \times 100$$

nog gunstiger zijn uitgevallen in vergelijking tot ditzelfde cijfer der klasse S.

2e. Ook in de gemeenten, behorend tot de klasse S. was een deel der bevolking gevaccineerd, n.l. in 1942 ongeveer 1½ % en in 1943 ongeveer 2½ %. Hieruit volgt, dat in deze gemeenten resp. ongeveer 6 % en 10 % der 5—14-jarigen was ingeënt. Door nu de ziekte- en sterftecijfers van de klasse G. te vergelijken met de overeenkomstige cijfers van de klasse S., bepaalden we de reductie der ziekte- en sterfgevallen ten opzichte van een bevolkingsgroep, die ook voor een — vrij gering — deel was behandeld.

We mogen verwachten, dat bij vergelijking met een bevolkingsgroep, waaronder in het geheel niet was gevaccineerd, een groter resultaat zou zijn aangetoond.

3e. Bij de vaststelling van de vaccinatioestand op 1 Januari 1942 en 1 Januari 1943 werden de vaccinaties, verricht in de drie voorafgaande jaren, gesommeerd. Een deel der in deze jaren gevaccineerde kinderen was tijdens het jaar van onderzoek 15 jaar of ouder geworden. De vaccinaties, onder hen uitgevoerd, hebben de ziekte- en sterftecijfers onder personen van 15 jaar en ouder gedrukt. Bij het bepalen van de verhouding



## ziektegevallen onder 5—14-jarigen

### ziektegevallen onder 15-jarigen en ouderen

werden dus ziektegevallen, voorgekomen onder de schoolkinderen, vergeleken met de ziektegevallen van een bevolkingsgroep, die voor een gering deel was ingeënt. Ook is het wel zeker, dat bij de van gemeentewege uitgevoerde vaccinaties of bij particuliere inentingën personen van boven de schoolplichtige leeftijd zijn geïmmuniseerd.

4e. T i m m e r m a n (1943) is van mening, dat de resultaten der vaccinaties tijdens een epidemie minder goed zijn dan buiten een epidemie. Ons onderzoek betreft een tijdperk van sterk stijgende epidemie.

In dit verband zij nog het volgende opgemerkt. Ook onder gevaccineerde kinderen komen ziektegevallen voor. Algemeen neemt men aan, dat dit kinderen zijn met een zeer onvoldoend vermogen tot vorming van antitoxine. Als deze kinderen ziek worden, zouden we onder hen dus een hoge letaliteit kunnen verwachten. Anders geformuleerd: De zieken onder de gevaccineerde kinderen vormen een selectie van personen, die, indien ze niet ingeënt waren, een hoge sterftekans zouden hebben. Dat in werkelijkheid de letaliteit onder hen laag is — ook ons onderzoek, dat een grotere reductie der sterftcijfers aantoonde dan der ziektecijfers, wijst in dezelfde richting — moet beschouwd worden als een resultaat van de vaccinaties, dat niet direct uit de cijfers duidelijk wordt.

Tenslotte zij erop gewezen, dat in ons land in het beschouwde tijdvak een betrekkelijk zwakke entstof werd gebruikt (zie § 2).

Herhaaldelijk heb ik in het voorgaande de meervoudige variantie-analyse (zie aanhangsel) genoemd. Deze methode van statistisch onderzoek, die in Nederland nog weinig bekend schijnt te zijn, is van groot nut geweest. Indien we niet over haar hadden beschikt en met een normale strooiingsanalyse de waarde van onze uitkomsten hadden moeten onderzoeken, zouden we bij de bewerking van het meest sprekende resultaat van het onderzoek (reductie der ziekte- en sterfgevallen onder 5—14-jarigen ten opzichte van de ziekte- en sterftcijfers onder 15-jarigen en ouderen) niet tot een significante uitkomst gekomen zijn. Ook de invloed van de vaccinaties op de ziektecijfers der 0—4-jarigen zouden we dan niet hebben kunnen aantonen.

Bij de bespreking van de methodiek van dit onderzoek (blz. 134) heb ik erop gewezen, dat een methode, die de totale morbiditeit van gemeenten met een goede vaccinatietoestand zou vergelijken met de totale morbiditeit van gemeenten met een slechte vaccinatietoestand, vermoedelijk niet tot een signi-

ficante uitkomst zou voeren. Terloops heb ik voor 1943 nagegaan, of deze methode, indien zij was toegepast op de gemeenten, zoals deze in het beschreven onderzoek waren gegroepeerd, al of niet tot een statistisch verantwoorde uitkomst zou hebben geleid. Hierbij bleek, dat de gemiddelde morbiditeit van de gemeenten met goede vaccinatietoestand 35,8, en van de gemeenten met slechte vaccinatietoestand 64,3 per 10.000 inwoners bedroeg. Dit resultaat lijkt niet onbelangrijk. In de literatuur vindt men herhaaldelijk dergelijke „resultaten” vermeld. Onderwerpen we dit verschil evenwel aan een statistisch onderzoek, — hetzij met behulp van de gewone strooiingsanalyse, hetzij met behulp van de meervoudige variantie-analyse —, dan blijkt, dat de uitkomst in het geheel niet significant, zelfs niet suggestief is.

## § 2. Vergelijking der resultaten, met verschillende entstoffen verkregen.

In ons land is in het tijdvak, waarop het onderzoek betrekking heeft, gevaccineerd met de volgende entstoffen: *anatoxine*, met een sterkte van 16 vlokkingseenheden per c.c. *toxine-antitoxine Utrecht* (T.A.U.), en „*anatoxine, bestemd voor immunisatie in 2 injecties*”, het zgn. versterkte anatoxine (20 vlokkingseenheden per c.c.).

De beide eerstgenoemde entstoffen werden, al of niet in combinatie met roodvonktoxine, 3 maal toegediend met de bekende intervallen, en in hoeveelheden van resp.  $\frac{1}{2}$ , 1, en 1 c.c., totaal dus  $2\frac{1}{2}$  c.c. Voor het versterkte anatoxine werden 2 injecties van resp. 1 en  $1\frac{1}{2}$  c.c. aanbevolen, totaal dus eveneens  $2\frac{1}{2}$  c.c. Derhalve werden bij een volledige inenting met anatoxine totaal  $2\frac{1}{2} \times 16 = 40$  vlokkingseenheden toegediend; bij een inenting met versterkt anatoxine  $2\frac{1}{2} \times 20 = 50$  vlokkingseenheden.

Ik heb uit het mij ter beschikking staande materiaal getracht na te gaan met welk van deze entstoffen de beste resultaten waren bereikt. Bij deze poging bleek allereerst, dat bij de grote meerderheid der vaccinaties gebruik was gemaakt van gewoon anatoxine. De toepassing van toxine-antitoxinemengsels was dermate gering, dat het technisch niet mogelijk was uit te maken of de hiermede bereikte resultaten al of niet gunstiger waren dan bij het gebruik van anatoxine.

Ook het aantal gemeenten, waar in hoofdzaak of uitsluitend versterkt anatoxine was toegediend, was niet groot. Een verge-

lijking der resultaten met die van gemeenten, waar gewoon anatoxine was toegepast, bleek evenwel mogelijk. Het is duidelijk, dat de tussen beide entstoffen bestaande verschillen in vaccinatie-resultaten het grootst waren in gemeenten waar op betrekkelijk uitgebreide schaal was ingeënt. Op grond daarvan werd het onderzoek beperkt tot de klasse „goede vaccinatietoestand”.

De gemeenten, waar in hoofdzaak of uitsluitend gebruik was gemaakt van versterkt anatoxine, staan vermeld in tabel 45. Indeling had wederom plaats volgens indexgroepen. De uitkomsten van 1942 en 1943 zijn tot één tabel gecombineerd.

De gemeenten, die wel onder 1942, maar niet onder 1943 vermeld worden, behoorden op 1 Jan. '43 óf niet meer tot de klasse „goede vaccinatietoestand”, of niet meer tot de gemeenten, waar in hoofdzaak of uitsluitend met versterkt anatoxine was ingeënt.

Indexgroepen	Gemeenten	Aantal ziektegevallen onder 5-14-jarigen t.o.v. 100 ziektegevallen onder de overige leeftijdsgroepen	
		in bedoelde gemeenten	in de controle-groepen
<b>1942</b>			
A ( 0 )	Waalre . . . . .	20.—	44,4
C (> 30—50)	Havelte, Hillegom, Oosterhout . . . . .	77,8	91,7
D (> 50—70)	's Hertogenbosch . . . . .	57,0	64,2
E (> 70—100)	Noordwijkerhout, Zeeland . . . . .	75.—	108,8
F (> 100—200)	Odoorn . . . . .	66,7	63,9
G (> 200—300)	Sassenheim . . . . .	53,3	89,5
H (> 300 )	Son en Breugel . . . . .	40.—	72,5
<b>1943</b>			
C (> 20—30)	Odoorn, Roden . . . . .	25.—	48,8
F (> 50—70)	Oosterhout . . . . .	31,8	42,6
G (> 70—100)	's Hertogenbosch, Zeeland . . . . .	50,6	53,4
J (> 200 )	Son en Breugel . . . . .	66,7	67,2
	Totaal . . . . .	563,9	747,0
Gemiddeld . . . . .		51,3	67,9
Ziekteverhouding der 5-14-jarigen . . . . .		51,3	67,9
		1	1,3
		75,5	100.—
Reductie der ziektecijfers . . . . .		24,5%	

Tabel 45. Berekening van de extra-reductie der ziektecijfers in gemeenten, waar werd gevaccineerd met anatoxine, „bestemd voor immunisatie in 2 injecties” (zgn. versterkt anatoxine).

In de 3e kolom van genoemde tabel vindt men het aantal ziektegevallen onder 5—14-jarigen, t.o.v. 100 ziektegevallen onder de overige leeftijdsgroepen. Ter vergelijking zijn in de 4e kolom de overeenkomstige cijfers van *alle* tot dezelfde indexgroep behorende gemeenten uit dezelfde klasse van vaccinatietoestand opgenomen. In de grote meerderheid (meer dan 90 %) van laatstgenoemde gemeenten werd in hoofdzaak of uitsluitend met anatoxine ingeënt. Voor het overige bestaat dit contrôlemateriaal uit gemeenten waar versterkt anatoxine werd toegediend, en voor een zeer klein deel, waar in hoofdzaak of uitsluitend toxine-antitoxine werd gebruikt.

Uit de berekeningen in het onderste deel van tabel 45 blijkt, dat de ziektecijfers der 5—14-jarigen in gemeenten, waar in hoofdzaak of uitsluitend met versterkt anatoxine werd ingeënt, een gemiddelde reductie van 24,5 % hebben ondergaan, t.o.v. de overeenkomstige cijfers van gemeenten waar gewoon anatoxine werd toegepast. De op dit verschil uitgevoerde meerzijdige variantie-analyse (zie aanhangsel) leidde tot een dubbelzijdige overschrijdingskans  $P_2$  kleiner dan 0,01. De uitkomst is dus duidelijk significant.

Algemeen is men van mening, dat vaccinatie in 3 injecties belangrijk betere resultaten oplevert dan vaccinatie in 2 injecties. Blijkbaar is het geringe verschil in sterkte tussen de beide entstoffen (gewoon anatoxine: 16 Lf. per c.c.; versterkt anatoxine: 20 Lf. per c.c.) de oorzaak van het feit, dat met versterkt anatoxine, hoewel het slechts 2 maal werd ingespoten, gunstiger resultaten werden bereikt dan met gewoon anatoxine. Het lijkt daarom mede op grond van dit onderzoek gewenst, dat de immuniserende werking van het in ons land meest gebruikte anatoxine-praeparaat wordt opgevoerd. Elders pleegt men reeds lang sterker werkende entstoffen te gebruiken.

Daar in mijn materiaal geen gemeenten voorkomen, waar in het beschouwde tijdvak met geprecipiteerd anatoxine was gevaccineerd, was het niet mogelijk de met deze entstof bereikte resultaten aan een onderzoek te onderwerpen.

### § 3. De duur der door vaccinatie verkregen immuniteit. Injection de rappel.

Bij het vaststellen van de vaccinatietoestand per gemeente werden de entcijfers van de 3 voorafgaande jaren opgeteld. Hierbij werd dus van de veronderstelling uitgegaan, dat de

door vaccinatie opgewekte immuniteit gedurende 3 jaar blijft bestaan. Was dit juist? Deze vraag kan ook aldus worden geformuleerd: Hoeveel tijd mag na de eerste volledige inenting verlopen, voordat een „injection de rappel” noodzakelijk wordt?

V. B o e c k e l (1928) gelooft, dat de bescherming definitief is; Z i n g h e r (1922) meent, dat zij vele jaren stand houdt. W o h l f e i l (1939) is van oordeel, dat de door G u n d e l in 1934 en 1935 verrichte vaccinaties gedurende minstens 3 jaar hun werkzaamheid behielden. M a r t i n, L o i s e a u en L a f f a i l l e (1928) stellen de geldigheidsduur op minstens 4 jaar. De meeste schrijvers gebruiken de reactie van S c h i c k om de duur der door vaccinatie verkregen immuniteit vast te stellen. Dit is niet geheel juist. Het gaat hierbij immers niet om de hoeveelheid antitoxine, die bij de gevaccineerden na verloop van een bepaalde tijd nog aantoonbaar is, maar om de bereidheid van de cellen *tot vorming van antitoxine* bij nieuwe stimuli. De tijd, gedurende welke een reactie van S c h i c k negatief blijft, is sterk afhankelijk van het aantal latente infecties. Zo konden R a m o n, T i m b a l en N é l i s (1933) bij kinderen 4—5 jaar na de vaccinatie meer antitoxine aantonen dan 1 jaar na de vaccinatie. Y o u n g en C u m m i n g s (1932) zagen de reactie vaker naar positief terugvallen, naarmate er minder diphtherie voorkwam.

Een betere methode tot vaststelling van de werkingsduur der vaccinaties wordt verkregen door na te gaan, gedurende hoelang tijd gevaccineerde personen een lagere morbiditeit vertonen dan niet-gevaccineerde. Ook indien een dergelijke methode tot een statistisch verantwoord resultaat voert, zullen we moeten bedenken, dat de uitkomst van het onderzoek uitsluitend geldt voor de epidemiologische verhoudingen, die tijdens de jaren van observatie bestonden.

Ik heb getracht uit het mij ter beschikking staande materiaal de gestelde vraag te beantwoorden, en wel op de volgende wijze. De meeste gemeenten, die per 1 Januari 1943 behoorden tot de klasse G. hadden hun goede vaccinatietoestand verkregen, doordat in elk der 3 voorafgaande jaren een aantal kinderen was ingeënt. In een betrekkelijk gering aantal gemeenten was in slechts één van deze 3 jaren op zo grote schaal gevaccineerd, dat alleen deze vaccinaties reeds voldoende waren om de gemeenten in de klasse G. te kunnen plaatsen. Tenslotte is er een gering aantal gemeenten, waar in genoemde 3 jaren (1940, 1941 en 1942) betrekkelijk weinig kinderen waren in-

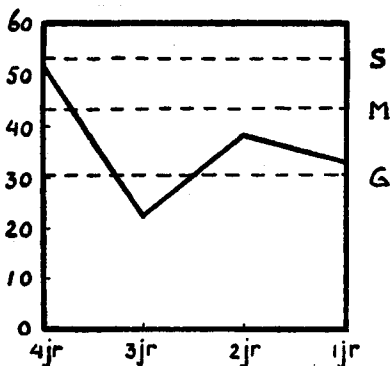
Indexgroepen	Gemeenten	Totaal aantal ziekte- gev.	Percent. ziekte- gev. onder 5-14- jarigen	Percentage ziekte- gevallen onder 5-14- jarigen		
				Slecht	Matig	Goed
A ( 0—10)	Sint Pancras . . . .	5	60,0	47,9	41,2	29,5
B (> 20—30)	Sneek, Waddinxveen	214	39,7	46,4	38,3	32,8
E (> 40—50)	Doetinchem, Hille- gom, Noordwij- kerhout . . . . .	213	38,0	49,3	43,3	31,4
F (> 50—70)	Utrecht, Lisse . . . .	3.128	46,9	57,4	46,1	29,9
G (> 70—100)	Sassenheim, Swalmen . . . . .	80	48,8	50,1	45,6	34,8
H (> 100—200)	Noordwijk . . . . .	49	61,2	65,1	47,1	26,5
	T o t a a l . . . . .	3.689	294,6	316,2	261,6	184,9
Gemiddeld . . . . .			49,1	52,7	43,6	30,8

Tabel 46. Zie tekst.

geënt, maar waar in 1939 een niet onbelangrijk aantal vaccinaties plaats had.

Onder de gemeenten, die per 1 Januari 1943 behoorden tot de klassen matige resp. slechte vaccinatietoestand bevonden zich 11 gemeenten — met in 1943 totaal 3.689 ziektegevallen —, waar in 1939 op een zo uitgebreide schaal was ingeënt, dat deze gemeenten per 1 Januari 1943 tot de klasse G. zouden hebben behoord, indien deze in 1939 verrichte vaccinaties waren meegeteld. Ik heb me de vraag gesteld, hoe de ziektecijfers onder de 5—14-jarigen in deze gemeenten zich verhouden tot dezelfde cijfers van gemeenten met een goede vaccinatietoestand. Hierbij werd wederom indexgroep met indexgroep vergeleken. Daar we ons de ziektegevallen, aangegeven in 1943, geconcentreerd kunnen denken op 1 Juli 1943, en de vaccinaties, verricht in 1939, op 1 Juli 1939, waren dus ongeveer 4 jaren verlopen tussen het tijdstip van inenting en het tijdstip van vergelijking der ziektecijfers.

Het gemiddelde percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen van de volgens indexgroep ingedeelde gemeenten bedroeg 49,1, hetgeen ongeveer overeenkomt met het percentage van de tot dezelfde indexgroepen behorende gemeenten van slechte vaccinatietoestand, dat 52,7 bedraagt (zie tabel 46 en grafiek 30). Het gemiddeld percentage van gemeenten met goede vaccinatietoestand is 30,8, hetgeen aanzienlijk lager is dan dat van de 11 beschouwde gemeenten. Een meervoudige variantie-analyse leert, dat dit verschil significant is (eenzijdige overschrijdingskans  $P_1 < 0,01$ )



Grafiek 30. Zie tekst.

Ook werd nagegaan, of het verschil tussen het gemiddelde percentage der genoemde gemeenten — n.l. 49,1 — en het gemiddelde percentage der gemeenten met matige vaccinatie-toestand — n.l. 43,6 — significant was. Hier voerde de variantie-analyse tot een eenzijdige overschrijdingskans  $P_1 = 0,10$ . Het verschil is dus niet significant, wel suggestief.

De invloed der in bedoelde gemeenten verrichte vaccinaties is na 4 jaar dus niet meer aantoonbaar.

Er bleken 17 gemeenten te zijn (met in 1943 in totaal 543 ziektegevallen), die hun goede vaccinatioestand per 1 Januari 1943 in hoofdzaak of uitsluitend te danken hadden aan in 1940 verrichte inenting. Ook deze gemeenten werden volgens index ingedeeld, en het percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen werd vergeleken met hetzelfde percentagecijfer in elk der drie klassen van vaccinatioestand. De bedoelde gemeenten bleken een gemiddeld percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen te hebben, dat nog iets lager is dan dat van de gemeenten met goede vaccinatioestand (zie grafiek 30). Naar het schijnt hebben deze 3 jaar tevoren uitgevoerde vaccinaties hun invloed in 1943 nog doen gelden. Op overeenkomstige wijze werden de ziektecijfers onderzocht van de 20 gemeenten, die per 1 Januari 1943 behoorden tot de klasse G. en hun goede vaccinatioestand te danken hadden aan vaccinaties, in hoofdzaak of uitsluitend verricht in 1941.

Hetzelfde geschiedde met de 57 gemeenten, waar in hoofdzaak of uitsluitend in 1942 was ingeënt. Zoals blijkt uit grafiek 30 was in 1943 het gemiddeld percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen van gemeenten, waar 1, 2 of 3 jaar tevoren op grote schaal was ingeënt, van dezelfde orde als het overeenkomstig percentage van gemeenten met goede vaccinatioestand. De gemeenten, waar 4 jaar tevoren een groot deel der schooljeugd was ingeënt, gedragen zich als gemeenten, waar niet of bijna niet was gevaccineerd.

De uitkomst van dit onderzoek vormt een argument om aan te nemen, dat de door vaccinatie opgewekte immuniteit

3 jaar stand houdt, althans onder de epidemiologische omstandigheden, die bestonden tijdens de jaren, waarop dit onderzoek betrekking heeft.

Deze tijdsduur is korter dan hetgeen men hieromtrent in de meeste publicaties vermeld vindt. Hierbij dient evenwel bedacht te worden, dat de resultaten der vaccinaties tijdens een epidemie minder goed zijn dan buiten een epidemie (Timmerman, 1943). Tevens zij opgemerkt, dat, al zou de inenting tegen diphtherie slechts een beperkt aantal jaren haar werkzaamheid behouden, hiermede reeds veel gewonnen is. De kans om aan diphtherie te sterven is namelijk geringer, naarmate de patiënt ouder is. De letaliteit onder de 1—4-jarigen bedroeg in 1923—1943 9,78, onder de 5—14-jarigen 3,96, en onder de 15—29-jarigen slechts 1,78. De verschuiving van een diphtheriegeval naar een oudere leeftijd brengt dus een belangrijke daling der sterftkans met zich.



## Hoofdstuk XV.

### STIJGT TENGEVOLGE VAN VACCINATIE VAN EEN DEEL DER BEVOLKING DE DIPHTHERIEMORBIDI- TEIT ONDER HET NIET-GEVACCINEERDE BEVOLKINGSDEEL?

Het ligt voor de hand deze vraag te stellen. Immers, indien vaccinaties effectvol zijn om diphtherie te voorkomen, zal het herhaaldelijk gebeuren, dat een gevaccineerde, die geïnfecteerd wordt, als bacillendrager blijft rondlopen, en anderen gemakkelijk kan besmetten, terwijl hij zonder inenting zou zijn ziek geworden en geïsoleerd.

In het voorwoord van Dudley's „Active immunization against diphtheria” (1934) schrijft de „Medical Research Council”: The demonstration, that active immunization bij inoculation is no protection against diphtheria-carriers, and may under certain conditions increase the number of violent carriers, show the limitations of this method against diphtheria when it is only partially carried out in a community.” Dudley had n.l. enige tijd na een succesvolle vaccinatie-campagne in de „Greenwich Hospital School” een sterke stijging van het percentage dragers van virulente bacillen onder de scholieren waargenomen, en sprak op grond daarvan als zijn mening uit: „Snelle immunisatie van een deel der bevolking zal het percentage dragers van virulente bacillen verhogen, en de morbiditeit van de niet-ingeënten doen stijgen. Door alleen de schooljeugd en niet de kleuters in te enten, verhoogt men de gevaren voor deze laatsten.”

Het vraagstuk is van belang. Indien de mening van Dudley zou blijken juist te zijn, zou dit een sterk argument vormen om de vaccinaties of verplicht te stellen, of haar te onderwerpen aan de goedkeuring van de Inspectie van de Volksgezondheid. Deze zou dan haar toestemming afhankelijk kunnen stellen van het te verwachten aantal entelingen onder de leeftijdsklassen, die voor vaccinatie in aanmerking komen.

Gewoonlijk poogt men op de volgende wijze tot een antwoord op de boven dit hoofdstuk geplaatste vraag te komen. Wanneer een bepaald bevolkingsdeel, bijv. de schooljeugd, is ingeënt, onderzoekt men of in de komende jaren de diphtherie-morbiditeit van het niet behandelde bevolkingsdeel (of van de totale bevolking) daalt of stijgt. Zo vaccineerden *R o s s* en *Mc K i n n o n* (1931) een derde deel der schoolkinderen van Toronto. Onder hen daalde de diphtherie met 80 %, maar een algemene daling van de diphtheriemorbiditeit trad niet op.

*F i t z - G é r a l d* (1928) zag de diphtherie practisch verdwijnen, toen een groot deel der 0—15-jarigen was ingeënt.

*G o d f r e y* (1932) meent, dat meer dan de helft der schoolkinderen en 30 % der 0—5-jarigen moet zijn ingeënt, alvorens de totale morbiditeit daalt.

*S t a l l y b r a s s* (1935) vond in een weeshuis geen dragers van virulente bacillen meer, toen de kinderen gedurende 5 jaar door middel van herhaalde actieve immunisatie *S c h i c k*-negatief waren gebleven.

*V a u g h a n* en *B u c k* (1931) namen waar, hoe in Detroit tegelijk met de toeneming van het aantal ingeënte kinderen de diphtheriemorbiditeit onder de ouderen steeg.

*D e a d m a n* en *E l l i o t t* (1933) daarentegen onderzochten in Hamilton na een vaccinatie-campagne 1400 keeluitstrijken, die alle negatief bleken te zijn.

*D u d l e y* (1934) wijst erop, dat in Europa Frankrijk het land is, waar het meest werd gevaccineerd. Desondanks steeg de diphtheriemorbiditeit van 1924—1930 regelmatig.

Deze lijst van mededelingen zou met talrijke andere kunnen worden aangevuld. De hier gevolgde methode is evenwel niet juist. De morbiditeit der diphtherie is niet stabiel en is van meer factoren afhankelijk dan van de vaccinatietoestand van een deel der bevolking. Ook al stijgt in een bepaald gebied de diphtheriemorbiditeit in aansluiting aan een vaccinatie-campagne, dan mag men daaruit niet afleiden, dat deze steiging het gevolg is van de vaccinaties. Het is evenzeer mogelijk, dat, indien men niet tot inenting was overgegaan, de morbiditeit veel hoger zou zijn geweest.

Indien we ons afvragen, wie voor de omgeving gevaarlijker is, de geïsoleerde zieke of de gezonde drager van virulente bacillen, dienen we allereerst te bedenken, dat een zieke

tijdens het incubatietijdperk dezelfde gevaren oplevert als een bacillendrager. Verder zij erop gewezen, dat L e f f k o w i t z, H a r t o c h en M u r a t o v a <sup>1)</sup> bij zieken 10.000 maal zoveel bacillen vonden als bij bacillendragers. L e f f k o w i t z (1929) plaatste voedingsbodems in de directe nabijheid van diphtheriepatiënten. Hoe ernstiger het ziektegeval was, des te meer kolonies van diphtheriebacillen traden er op. Bij een dergelijke proef met bacillendragers gelukte het niet bacillen op de plaat aan te tonen.

D o u l l c.s. onderzochten in Baltimore de verhouding van de kans op diphtherie voor:

- a. de gehele bevolking;
- b. contactpersonen van dragers van a-virulente bacillen;
- c. contactpersonen van dragers van virulente bacillen;
- d. contactpersonen van zieken.

Aan hun talrijke publicaties ontleende de R u d d e r (1934) tabel 47.

	Aantal	Morbiditeit per 10.000	Verhouding ziekerisico
Totale bevolking . . . . .	675.000	2,7	1
Contactpersonen van:			
dragere van a-virulente bac. . .	5.395	25,9	10
dragere van virulente bac. . . .	2.418	57,9	20
zielken . . . . .	2.799	321,5	120

Tabel 47.

De uitkomsten van hun onderzoek kunnen aldus worden samengevat: Indien men de kans op diphtherie (in Baltimore voor een bepaald jaar) voor de gehele bevolking gelijk 1 stelt, dan is deze kans voor:

- de omgeving van dragere van a-virulente bacillen 10
- de omgeving van dragere van virulente bacillen 20
- de omgeving van zieken 120

Ook hieruit zou dus blijken, dat een zieke veel gevaarlijker is dan een bacillendrager.

Uit het onderzoek van D o u l l mogen we nog niet de gevolgtrekking maken, dat een bacillendrager minder gevaren oplevert dan een zieke. Een niet-geïsoleerde bacillendrager komt n.l. met belangrijk meer personen in aanraking dan het aantal, dat door zijn naaste omgeving wordt bepaald.

<sup>1)</sup> Aangehaald door B ü r g e r s, 1935.

In dit verband is het van belang erop te wijzen, dat de gemiddelde duur van het contactbacillen-dragen zowel volgens de onderzoeken van Dudley (1934) als van Gegenbauer en Gottlieb (1931) slechts 10 dagen bedraagt, terwijl een zieke veel langer infectieus is.

Belangrijk is evenzeer de uitslag van een op initiatief van Moldovan (1926) in verschillende landen gehouden enquête met de vraag, welk percentage der aangegeven diphtheriegevallen was terug te brengen tot contact met een zieke uit hetzelfde gezin.

Uit dit onderzoek, dat betrekking heeft op ongeveer 60.000 ziektegevallen, kan worden afgeleid, dat bijna 5 % der zieken oorzaak is geweest van het optreden van een nieuw ziektegeval in hetzelfde gezin. Het is moeilijk aan te nemen, dat ook 5 % der in een bevolking zo talrijk voorkomende gezonde bacillendragers een nieuw ziektegeval doet ontstaan. Immers, indien dit het geval ware, zou men door 100 dragers van virulente bacillen te isoleren, gemiddeld 5 ziektegevallen kunnen voorkomen. De uitkomst van de op blz. 113 vermelde berekening maakt evenwel waarschijnlijk, dat de gevaren, die een bacillendrager voor zijn omgeving oplevert, belangrijk geringer zijn dan hierboven werd gesuggereerd. Hiermede is tevens waarschijnlijk gemaakt, dat een zieke voor zijn omgeving meer gevaren oplevert dan een drager van virulente bacillen, en dat de boven dit hoofdstuk geplaatste vraag ontkennend moet worden beantwoord.

Naar ik meen bevat ook hoofdstuk XIV van dit geschrift goede argumenten om aan te nemen, dat vaccinatie van een deel der bevolking de morbiditeit der niet-beschermden niet verhoogt.

Uit de tabellen 34 en 36 (blz. 148 en 150) valt op te maken, dat in alle indexgroepen het percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen regelmatig daalt, naarmate de vaccinatietoestand beter is. Indien vaccinatie van een deel der 5—14-jarigen de gevaren voor de overige kinderen van deze leeftijdsgroep zou verhogen, zouden wij mogen verwachten, dat althans in één of meer indexgroepen het percentage ziektegevallen onder 5—14-jarigen in de gemeenten met matige vaccinatietoestand hoger zal zijn dan in de gemeenten met slechte vaccinatietoestand. Dit nu blijkt zowel in 1942 als in 1943 in geen enkele indexgroep het geval te zijn.

Strikt genomen betekent dit nog niet, dat de gevaren voor de onbeschermden niet zijn verhoogd. Het is n.l. denkbaar, dat een eventuele, door de vaccinatie veroorzaakte stijging in morbiditeit onder de niet-behandelde 5—14-jarigen werd overvleugeld door de daling, die de morbiditeit der wel-gevaccineerde 5—14-jarigen onderging.

We zagen echter in hetzelfde hoofdstuk, dat ook de vaccinaties, verricht onder de 1—4-jarigen t.a.v. de sterftcijfers een aantoonbaar resultaat hebben opgeleverd. Toch was slechts een gering deel van de tot deze leeftijdsgroep behorende kinderen ingeënt. Indien dus de mortaliteit onder de niet-behandelde 1—4-jarigen zou zijn gestegen tengevolge van de inenting van de overige kinderen van deze leeftijdsgroep, en van een niet onbelangrijk deel der 5—14-jarigen, dan is deze stijging van zo weinig betekenis geweest, dat reeds de vaccinatie van een gering deel der 1—4-jarigen de mortaliteit der gehele leeftijdsgroep verlaagd heeft.

## Hoofdstuk XVI.

### OVER DE VACCINATIETOESTAND IN NEDERLAND. INDICATIES. CREDIT EN DEBET.

#### § 1. Over de vaccinatietoestand in Nederland.

Nederland is niet voldoende „Diphtheria-minded”. Terwijl in verschillende andere landen reeds gedurende vele jaren practisch de gehele kinderbevolking regelmatig tegen diphtherie wordt gevaccineerd en gerevaccineerd, en reeds 30 jaren zijn verlopen sinds de eerste inenting in ons land zijn verricht (T e n B o k k e l H u i n i n k, 1919), is de vaccinatietoestand thans nog verre van rooskleurig.

De diphtheriebacil, die de laatste epidemie deed ontstaan, trof een bevolking aan, die niet alleen in een achterstand in latente en manifeste immunisatie verkeerde, maar bovendien een veel te gering aantal kunstmatig geïmmuniseerden telde.

Ik heb getracht per gemeente, per provincie en voor het Rijk vast te stellen, welk bevolkingspercentage per 1 Januari 1942, 1943 en 1944 in de drie aan deze data voorafgaande jaren was ingeënt tegen diphtherie. Hierbij heb ik me niet beperkt tot de in Hoofdstuk XIV genoemde gemeenten, waarvan we betrekkelijk betrouwbare entcijfers hadden kunnen verkrijgen, maar heb ik ook van de overige gemeenten het percentage gevaccineerde kinderen geschat aan de hand van minder betrouwbare gegevens. Uit de aard der zaak zijn deze schattingen niet zeer nauwkeurig. Overdreven waarde mag aan de uitkomst van dit onderzoek dus niet worden toegekend. Het resultaat was het volgende. Het ingeënte bevolkingspercentage van het Rijk bedroeg per

1 Januari 1942. . . . .	4,38 %
1 Januari 1943. . . . .	9,72 %
1 Januari 1944. . . . .	13,04 %

Bedenken wij, dat in deze jaren ongeveer 24 % der bevolking tot de leeftijdsgroep der 1—14-jarigen behoorde, dan blijkt hier wel uit, dat speciaal bij het begin van de epidemie de vaccinatietoestand zeer onvoldoende was. Per 1 Januari

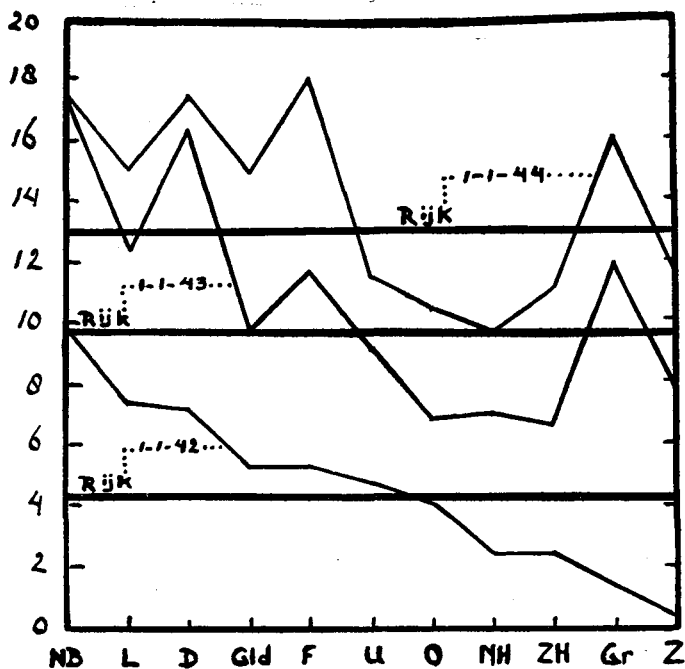
1942 was slechts ongeveer  $\frac{1}{6}$  deel der kinderbevolking ingeënt. Deze uitkomst is des te meer teleurstellend, als we in aanmerking nemen dat de grote meerderheid der ingeënte kinderen van schoolplichtige leeftijd was; een leeftijd dus, waarop het merendeel der gevoelige kinderen reeds diphtherie heeft gehad.

Uit tabel 48 en grafiek 31 blijkt, dat tussen de provincies belangrijke verschillen in vaccinatietoestand bestaan. In het algemeen was het meest ingeënt in Noord-Brabant, Limburg, Drenthe en Friesland. Dezelfde tabel, en grafiek 32 geven de resultaten van eenzelfde berekening bij indeling der gemeenten naar het inwoneraantal. Hierbij valt op, dat per 1 Januari 1942 de B<sub>1</sub>-gemeenten (50.001—100.000 inw.) een niet onbelangrijke voorsprong hadden, en dat de A-gemeenten (> 100.000 inw.) en de D-gemeenten (< 5.001 inw.) onderaan staan. Per 1 Januari 1944 is de toestand geheel anders geworden. Dan geldt in het algemeen, dat de vaccinatietoestand beter is naar mate de gemeente kleiner is.

Uit de grafieken 31 en 32 wordt ook duidelijk, dat het zelfs tijdens een ernstige epidemie enkele jaren duurt, voor men een

	Percentage gevaccineerden		
	1-1-'42	1-1-'43	1-1-'44
Groningen . . . . .	1,33	11,95	16,08
Friesland . . . . .	5,31	11,72	18,06
Drenthe . . . . .	7,13	16,36	17,36
Overijssel . . . . .	4,03	6,83	10,49
Gelderland . . . . .	5,36	9,84	14,94
Utrecht . . . . .	4,79	9,23	11,49
Noord-Holland . . . . .	2,45	6,98	9,73
Zuid-Holland . . . . .	2,40	6,71	11,13
Zeeland . . . . .	0,30	7,87	11,61
Noord-Brabant . . . . .	9,88	17,27	17,34
Limburg . . . . .	7,35	12,44	15,05
A-gemeenten . . . . .	3,36	7,01	9,54
B <sub>1</sub> - " . . . . .	7,53	10,72	12,48
B <sub>2</sub> - " . . . . .	3,60	8,38	11,65
C- " . . . . .	4,92	11,73	15,80
D- " . . . . .	3,32	10,81	15,25
Het Rijk . . . . .	4,38	9,72	13,04

Tabel 48. Geschat percentage gevaccineerden per provincie en per gemeentengroep op 1 Jan. 1942, '43 en '44.



Grafiek 31.

nog betrekkelijk gering deel der bevolking kan bewegen zich te doen vaccineren. Hieruit volgt, dat het niet voldoende is alleen in jaren, waarin een epidemie dreigt, propaganda te voeren voor vrijwillige vaccinatie, maar dat het noodzakelijk is ook tijdens jaren met lage diphtheriecijfers zoveel mogelijk kinderen in te enten. Bovendien is het onmogelijk te voorspellen, of een regionaal verhoogde morbiditeit tot een algemene epidemie zal uitgroeien.

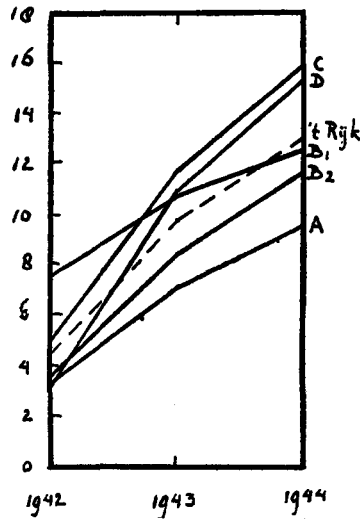
Indien men in Nederland de vaccinatie tegen diphtherie niet verplicht wil stellen, zal men haar toch met doeltreffender middelen moeten propageren dan tot dusverre is geschied.

Het is van belang na te gaan, hoe b.v. in Amerika de propaganda wordt gevoerd. Friedberger (1931) deelt mede, dat in een enkel jaar alleen in de staat New York meer dan 6.000 persartikelen verschenen over de vaccinaties tegen diphtherie. Door middel van radio en bioscoop werd propaganda gemaakt. Per vliegtuig werden honderdduizenden vlugschriften verspreid. Alleen al in Philadelphia werden de ouders door 100.000 aanplakbiljetten opgewekt hun kinderen te laten inenten. Bovendien bezorgde men 160.000 folders huis aan huis. De levensverzekeringsmaatschappijen begrepen, dat ook hun



belang door de vaccinaties werd gediend, en stelden daarom grote sommen gelds beschikbaar. Vooraanstaande burgers gaven hun naam en praktische en geldelijke steun.

Volgens Seligmann (1929) staat men in Amerika op het standpunt, dat men alle moderne reclamemiddelen, die worden aangewend om een nieuw sigaretten- of automerk in de handel te brengen, ook moet toepassen om de inenting tegen diphtherie ingang te doen vinden. Daarom pleegt men de hulp in te roepen van een ervaren reclamebureau. Men plaatste propaganda-opschriften op de rekening van gas- en electriciteitsbedrijven. Grote warenhuizen legden een vouwblad bij elk artikel, dat werd verkocht. Men bediende zich van bijzondere



Grafiek 32.

poststempels. Aan ouders en grootouders (!) van schoolkinderen werden brieven gericht. Werfagenten gingen alle huizen langs, vulden op een kaart de namen der kinderen in, die voor inenting in aanmerking kwamen, en deelden mede waar zich de dichtstbijzijnde „antitoxine-kliniek” bevond (Godfrey, 1932). Men stelde prijzen beschikbaar voor de scholen, waarvan het hoogste percentage kinderen was gevaccineerd, terwijl de artsen, die in hun gebied de meeste inenting hadden uitgevoerd, een gouden medaille ontvingen.

Wellicht is veel van dit alles typisch Amerikaans, maar een deel is zeker ook voor ons land aanbevelenswaardig. Afbeelding 33 vormt een voorbeeld van Amerikaanse propaganda-literatuur. Het is een reproductie van het drukwerk, dat de baby's in Baltimore ontvangen op de dag, waarop zij 6 maanden oud worden.

In verschillende gebieden van Duitsland richtte Gundel (1936) een oproep tot alle gezinnen met kinderen van 1—15 jaar. Hierin wees hij op het belang van de vaccinatie, en deelde mede, waar en wanneer de kinderen voor de inenting werden verwacht. Bij niet verschijnen volgde een tweede oproep. Ook hier werd de hulp van pers, radio en bioscoop ingeroepen. Bovendien belegde men in elke gemeente grote vergaderingen,



## SIX MONTHS OLD TODAY!

GREETINGS FROM YOUR HEALTH DEPARTMENT

DEAR LITTLE BABY:

CONGRATULATIONS! SIX MONTHS OLD TODAY

We send you our greetings on this important milestone in your life and wish you the best of health.

Now that you are six months old, we have a message of special importance for you and your parents. We know that your Mother and Father want to keep you well and strong. They want you to have health and happiness. They want to protect you from disease.

At your age, one of your ugliest and most cruel enemies is DIPHTHERIA. You are young and helpless. You cannot protect yourself against this dreadful enemy, but your Mother and Father can safely protect you by means of Toxoid. This protective treatment is advised by the Medical Societies of Baltimore. The best age to get this protection is as soon as possible after you are six months old.

WE HOPE YOUR PARENTS WILL PLAN **NOW** TO PROTECT YOU AGAINST DIPHTHERIA.

Surely, if you could talk you would ask them to do this for you. Maybe the next time you cry your Mother or Father will understand that you are begging for their help and will take you to a physician who will give you the safe and harmless toxoid inoculation, or refer you to one of the Health Department clinics.

With best wishes for your health and happiness.

*Huntington Williams, M.D.*

Afb. 33

Commissioner of Health.

die gewoonlijk werden geopend door de burgemeester, en waarin één spreker de gevaren van de diphtherie uiteenzette, en een tweede het nut der vaccinaties behandelde.

Tegenover een dergelijke activiteit zinkt de in Nederland gevoerde propaganda, die veelal volstaat met een officieel bericht in de krant: „De burgemeester deelt mede, dat voor kinderen van 1—14 jaar de gelegenheid bestaat zich te doen inenten tegen diphtherie”, in het niet.

Op grond van de goede resultaten der vaccinaties mogen we veronderstellen, dat de grote meerderheid van de meer dan 200.000 ziektegevallen, en van de 13.000 sterfgevallen, aangegeven in 1940—1946 zouden zijn voorkomen, indien per 1 Januari 1940 de gehele bevolking, of een groot deel ervan kunstmatig was geïmmuniseerd.

## § 2. Indicaties.

In ons land wordt gewoonlijk aan kinderen van 1—14 jaar de gelegenheid geboden zich te laten inenten tegen diphtherie. De zuigelingen pleegt men van de inenting uit te sluiten, daar zij in het algemeen slechte antitoxinevormers zouden zijn. Het is evenwel de vraag, of dit laatste ook van toepassing is op kinderen, die 6 tot 12 maanden oud zijn. In verschillende delen van Amerika heeft men namelijk gedurende vele jaren de zuigelingen gevaccineerd, zodra zij 6 maanden oud waren geworden, en naar het schijnt met uitstekend resultaat (H u n t i n g t o n W i l l i a m s <sup>1</sup>).

In hoofdstuk XIII wees ik er reeds op, dat de in ons land ingeënte kinderen in hoofdzaak van schoolplichtige leeftijd zijn. Het is dus niet in voldoende mate gelukt de vaccinaties ingang te doen vinden onder de jongere kinderen. Dit is zeer te betreuren, daar juist onder hen de morbiditeit het hoogst is (grafiek 12, blz. 28). Bovendien vertonen zij de hoogste letaliteit (grafiek 14, blz. 31). Van 1923—1943 betrof meer dan de helft der aangegeven sterfgevallen kinderen van 1—5 jaar.

De middelste diphtherieleeftijd (de leeftijd, waarboven en waarbeneden evenveel ziektegevallen voorkomen) was in hetzelfde tijdvak de 8-jarige. Indien een kind dus 8 jaar is geworden is de kans, dat het in zijn verdere leven diphtherie zal krijgen, nog slechts ongeveer half zo groot als zij was bij de geboorte.

<sup>1</sup>) Persoonlijke mededeling.

De kans om aan diphtherie te *sterven* is reeds voor een kind van 4 à 5 jaar half zo groot geworden als zij was bij de geboorte. Hoe nuttig het moge zijn de schoolkinderen te vaccineren, van veel meer belang is het de kleuters aan deze behandeling te onderwerpen. Naar het mij voorkomt zal de in ons land te voeren propaganda in sterkere mate gericht moeten zijn op de jonge kinderen. Mogelijk kunnen hier de consultatie-bureaux voor zuigelingen worden ingeschakeld (G o r t e r).

In hoofdstuk V en VI werd aangetoond, dat de diphtherie vooral in dichtbevolkte en kinderrijke streken onder zeer jeugdigen optreedt, en dat ook de totale morbiditeit daar het hoogst is. In deze streken is dus vaccinatie der kleuters, nog meer dan in het overige gedeelte van het land, gebiedende eis.

Gedurende de laatste jaren zijn veel ouderen het slachtoffer van de diphtherie geworden. Van 1 Januari 1942 — 31 December 1946 werden 63.358 ziektegevallen aangegeven, voorgekomen onder 20-jarigen en ouderen, waarvan 24.489 onder 30-jarigen en ouderen. Alleen in 1943 en 1944 kwamen onder personen van 15 jaar en ouder 1215 sterfgevallen aan diphtherie voor.

Inenting der ouderen is vooral van belang in provincies met een lage index van leeftijdsverdeling (hoofdstuk V): Friesland, Zeeland en Groningen. Wij merkten reeds op (blz. 51), dat in 1939 en 1940 in Groningen de middelste diphtherieleeftijd de 19½-jarige was.

Het lijkt niet aanbevelenswaardig om, alvorens tot inenting over te gaan, de reactie van S c h i c k te bepalen, en alleen de S c h i c k-positieven te vaccineren. Een dergelijke maatregel heeft bij massa-inenting grote praktische bezwaren. De entelingen zouden daardoor vaker op de zittingen moeten verschijnen, waardoor de vaccinaties aan populariteit zouden inboeten. Bovendien zijn herhaaldelijk ziektegevallen waargenomen onder S c h i c k-negatief reagerende personen (blz. 127).

Evenmin lijkt het raadzaam de kinderen op een bepaald tijdstip na de vaccinatie te laten terugkomen om te onderzoeken, of de reactie van S c h i c k negatief is geworden. Wel is voor de zgn. slechte antitoxinevormers de inenting het meest noodzakelijk, en zou het gewenst zijn deze kinderen een groter aantal injecties toe te dienen. Indien men evenwel de inenting zo ingewikkeld maakt, zal het aantal kinderen, dat zich laat behandelen ongetwijfeld belangrijk dalen.

### § 3. Credit en debet.

Stelselmatige inenting van zo mogelijk de gehele kinderbevolking kost geld. Maar: „de cost gaet voor de baet”. In Amerika is het gelukt de diphtherie tot een betrekkelijk zeldzame ziekte te maken, door de kinderen in de tweede helft van het eerste levensjaar 2 maal een injectie A.P.T. toe te dienen, gevolgd door één herinenting bij het begin van de schoolplichtige leeftijd. Aannemend, dat dit resultaat ook in ons land kan worden bereikt, kan men gemakkelijk een schatting maken van de hiermee gepaard gaande besparingen aan ziekenhuisverplegingskosten, serum, ziekgeld, e.d. De waarde van de door vaccinatie behouden mensenlevens kan niet in geld worden uitgedrukt, en blijft daarom buiten beschouwing.

Diphtherie verloopt golfvormig. De laatste epidemie heeft geleerd, dat men zich geen illusies mag maken betreffende een regelmatige teruggang, resp. verdwijnen dezer ziekte.

De beste schatting voor de in de toekomst te verwachten gemiddelde diphtherie-morbiditeit baseert zich op de ziektecijfers van de periode tussen de epidemietoppen van 1918 en 1944. In dit tijdvak bedroeg de gemiddelde jaar-morbiditeit 11,24 per 10.000 inwoners. Uitgaande van het inwonertal van het Rijk per 1 Januari 1947 — 9.539.103 — betekent dit dat men in de toekomst, indien men niet of weinig vaccineert, rekening moet houden met het optreden van gemiddeld 10.722 ziektegevallen per jaar.

Welke bedragen aan geld zullen worden bespaard, indien het zou gelukken het optreden dezer ziektegevallen geheel of bijna geheel te voorkomen?

**a. Ziekenhuisverpleging.** Van 1922—1943 werden gemiddeld 56,2 % der aangegeven diphtheriepatiënten klinisch behandeld. Indien dit percentage in de toekomst ongewijzigd blijft, zal 56,2 % der te verwachten 10.722 diphtheriegevallen, of wel 6.026 patiënten, in ziekeninrichtingen worden opgenomen.

De gemiddelde duur der verpleging kan (H u ë t, 1943; v. d. W e y, 1943) op 4 weken worden gesteld. De verpleegprijs per dag bedroeg in de gemeenteziekenhuizen van 's-Gravenhage in 1945 f 7,93, in 1946 f 10,32. Stelt men dit bedrag voor de toekomst op slechts f 9.—, dan kost de verpleging van één diphtheriepatiënt gedurende 4 weken f 252.—. Indien men niet vaccineert zal voor de verpleging van bovenbedoelde 6.026 patiënten een bedrag van rond f 1.518.600.— nodig zijn.

**b. Serum.** Uit de verslagen van het Rijksinstituut v.d. Volksgezondheid over de jaren 1934—1942 kan worden opgemaakt, dat in dit tijdvak per aangegeven ziektegeval gemiddeld 17.500 A.E. serum werden verbruikt. De kostende prijs hiervan bedraagt ongeveer f 7.—. Voor 10.722 patiënten moet dus gerekend worden op een bedrag van rond f 75.000.— aan serum. Daar een niet onbelangrijk deel van dit serum in ziekenhuizen wordt toegediend, en het hiervoor benodigde bedrag in de bovengenoemde verpleegprijs is verdisconteerd, moet deze som met een even groot deel, bijv. de helft, worden verlaagd, en op f 37.500.— worden gesteld.

**c. Onderzoek van keeluitstrijken.** Van 1922—1943 werden, alleen door het R.I.V. 596.124 keeluitstrijken onderzocht, met een jaar-maximum van 165.000 in 1943, en een minimum van 9.500 in 1937. In dezelfde periode werden 147.508 diphtheriegevallen aangegeven. Hieruit volgt, dat per 1000 aangegeven ziektegevallen gemiddeld 4.041 uitstrijken — uitgevoerd bij zieken en gezonden — werden onderzocht, en dat het R.I.V. bij het boven veronderstelde ziektecijfer van 10.722 per jaar, op toezending van gemiddeld 43.300 diphtherie-monsters zal moeten rekenen.

Wordt de diphtherie een betrekkelijk zeldzame ziekte, dan zal dit aantal niet tot 0 dalen. Nemen we aan, dat het slechts daalt tot de hoogte van 1937, toen de diphtheriecijfers in Nederland ongekend laag waren. Daar in dat jaar 9.500 keeluitstrijken op diphtheriebacillen werden onderzocht, betekent dit een vermindering van 33.800 onderzoekingen per jaar.

De directeur van het R.I.V., Dr. Timmerman, taxeerde de kosten van het onderzoek van een diphtherie-monster, uitsluitend voor zover het gebruik aan materiaal betreft, op f 1.—. Verhoogt men dit bedrag met de portokosten voor het verzenden der voedingsbodems (f 0.30), en brengt men het salaris der laboranten in rekening, alsmede de telegraafkosten bij positieve uitslag van eerste inzendingen, dan lijkt een taxatie van f 1.75 per onderzoek zeker niet te hoog. (Met afschrijving van gebouwen, rente etc. is dan nog geen rekening gehouden). Met het onderzoek van bedoelde 33.800 uitstrijken is derhalve een bedrag van rond f 59.000.— gemoeid.

Sommeert men de sub *a*, *b*, en *c* genoemde bedragen, dan verkrijgt men dat ons land, bij een bevolking van 9.500.000 inwoners, jaarlijks zal moeten rekenen op een uitgave van

gemiddeld f 1.615.100.— aan door diphtherie veroorzaakte, direct taxeerbare lasten.

Neemt men nu aan, dat het door een systematische inenting van de gehele kinderbevolking niet gelukt de diphtherie tot een zeldzame ziekte te maken, maar wel haar dusdanig terug te dringen, dat 90 % der verwachte ziektegevallen uitblijft, dan betekent dit, in geld uitgedrukt, een getaxeerde besparing van f 1.453.600.—.

Met behulp van een dergelijk bedrag kunnen de kosten van het vaccineren van zeer veel kinderen worden gedekt.

De laatst bekendgeworden leeftijdsopbouw der bevolking — die van 1 Jan. 1946 —, vermeldt rond 198.000 0-jarigen, 204.000 1-jarigen en 169.000 6-jarigen. Dient men nu, als in Amerika, aan de kinderen in de tweede helft van het eerste levensjaar twee maal een injectie A.P.T. toe, en een herinenting bij het begin van de schoolplichtige leeftijd, dan moet men in ons land, afgaande op bovenstaande bevolkingscijfers jaarlijks 3 maal 200.000 injecties toedienen, of eenvoudigheidshalve aldus uitgedrukt: 200.000 kinderen 3 maal inenten. Beschikt men hiervoor over een bedrag van f 1.453.600.—, dan heeft men voor het 3 maal toedienen van het vaccin per kind f 7.27 beschikbaar.

De kosten van het vaccineren kunnen gedeeltelijk worden geschat. Rekening houdende met de huidige prijs en de gebruikelijke dosering van het A.P.T., en met een verlies aan entstof van niet minder dan 67 % der noodzakelijke dosis, verkrijgt men als kosten van het vaccin een bedrag van totaal f 0,30 per kind. Het honorarium van de medicus bedraagt f 0.10 per injectie, eveneens totaal f 0,30. Per kind blijft dus f 7,27 — f 0,60, dat is f 6,26, en per 200.000 kinderen blijft f 1.352.000.— beschikbaar voor propaganda, administratie, registratie, rente, en verdere bijkomende kosten. Dit lijkt meer dan voldoende.

Boven werden de jaarlijks te verwachten, door diphtherie veroorzaakte geldelijke lasten op gemiddeld f 1.615.100.— getaxeerd. Er zijn echter nog een aantal bijkomstige lasten, die moeilijker in geld kunnen worden uitgedrukt, en daarom hieronder als „pro memorie”posten worden opgenomen.

1e. Als zodanig geldt ten eerste de medische behandeling van jaarlijks 10.722 diphtherie-patiënten.

2e. Rekening houdend met de leeftijdsverdeling der ziektegevallen in de jaren 1922—1943, het gemiddelde inkomen der bevolking, de door het Centraal Bureau v. d. Statistiek verstrekte loonsom-index, en een gemiddelde ziekteduur voor volwassenen van 3 weken, kan de door diphtherie veroorzaakte derving van inkomsten, resp. uitkering van ziekengeld worden geschat op een bedrag van f 80.000.— per jaar.

3e. Eveneens dient een verlies aan productie (deviezen) in rekening te worden gebracht.

4e. Moeilijk in geld te waarden is evenzeer het verloren effect van de onderwijskosten, indien een scholier ziek wordt, huisgenoten de school niet mogen bezoeken, of de gehele klas vrij-af krijgt, als onderwyzend personeel aan diphtherie lijdt.

5e. Tenslotte zij gewezen op de kosten van medicamenten — andere dan serum —, en van desinfectiemiddelen, voorzover deze buiten ziekeninrichtingen worden toegepast.

Op grond van het bovenstaande, en gelet op de goede resultaten van de vaccinaties, lijkt de veronderstelling gewettigd, dat de kosten, verbonden aan een systematische inenting der kinderbevolking, worden overtroffen door de uit deze vaccinaties voortvloeiende besparingen.



## H o o f d s t u k XVII.

### IS DIPHTHERIE VERMIJDBAAR?

B e h r i n g noemde reeds in 1893 de diphtherie een vermijdbare ziekte, en voorspelde in 1914, dat na hoogstens 20 jaar van diphtherie gesproken zou worden als van „eine schwer glaubliche Legende”. R a m o n (1945) meent, dat de diphtherie kan worden uitgeroeid, evenals dit ten aanzien van pokken is gelukt. Is deze mening juist?

Isolatie en desinfectie (hoofdstuk IX) kunnen niet beschouwd worden als afdoende middelen in de strijd tegen de diphtherie. Wil men zich *geheel* van deze ziekte ontdoen, dan zal dit slechts mogelijk zijn, indien de immuniteitstoestand der bevolking in voldoende mate kan worden verhoogd. Stelt de actieve immunisatie ons hiertoe in staat?

Bij een poging deze vraag te beantwoorden moet met verschillende omstandigheden rekening worden gehouden.

1e. *De werkzaamheid der vaccinaties heeft een beperkte duur* (hoofdstuk XIV, § 3). Indien men dus wil trachten de diphtherie uit te roeien, zal het noodzakelijk zijn „injections de rappel” toe te dienen.

2e. *In een aantal gevallen leveren de vaccinaties geen resultaat op:* ook onder ingeënte personen komen ziekte- en sterfgevallen voor. Algemeen wordt aangenomen, dat we hier te maken hebben met zgn. slechte antitoxine-vormers, personen dus die het vermogen missen zich te immuniseren, hetzij na infectie met de bacil, hetzij door middel van vaccinatie. Wanneer een bevolking wordt ingeënt en met bepaalde tussenpozen wordt gerevaccineerd, zal dus een aantal ziektegevallen blijven optreden, indien deze slechte antitoxine-vormers in contact komen met de bacil.

In de literatuur bestaat geen eenstemmigheid over de vraag of het bezit van een meer of minder sterk vermogen tot vorming van antitoxine een erfelijke eigenschap is (B ü h l e r, 1937; D i e h l e n v. V e r s c h u e r, 1933; H i r s z f e l d c.s. 1924, 1927; de R u d d e r, 1938; W e i t z 1936; Z o e l c h, 1933). Nemen we aan, dat deze vraag bevestigend moet worden beantwoord, dan zal door de vaccinaties een aantal matig-slechte

antitoxine-vormers in leven blijven, die vóór het bereiken der huwbare leeftijd zouden zijn gestorven, indien zij niet waren ingeënt. Daar zij dit onvoldoende vermogen tot vorming van antitoxine op hun kinderen zullen overdragen, zal tengevolge van de vaccinaties het aantal slechte antitoxine-vormers stijgen, althans minder snel dalen, dan wanneer de bevolking niet was ingeënt.

3e. *Vaccinatie beschut niet tegen infectie*: gevaccineerden kunnen, evenals niet-gevaccineerden, bacillendrager worden. Zij zouden dus steeds weer de bacil kunnen overdragen op het bijzonder gevoelige bevolkingsdeel.

Het is evenwel de vraag, of de bacil binnen een herhaaldelijk ingeënte bevolking voldoende bestaansmogelijkheden bezit. Indien deze vraag ontkennend moet worden beantwoord, is de diphtherie een vermijdbare ziekte.

Wij vragen ons in dit verband eerst af, of de bacil in de natuur voorkomt. B r e t o n n e a u 's (1820—1826) pogingen de ziekte op dieren over te brengen mislukten. S p i e g e l b e r g (1915) vond bij duiven bacillen, die hij serologisch niet van diphtheriebacillen kon onderscheiden. D o l d e n W e i g m a n n (1934) vonden bij 13 apen diphtheriebacillen, die toxisch bleken te zijn voor caviae. K i s s k a l t, K h r e n i n g e r - G u g g e n b e r g e r e n S e i s e r (1933) trachtten diphtherische membranen te doen optreden in de vaginae van 135 caviae en muizen. Het gelukte slechts één maal. Bij 54 gezonde dieren, behorende tot een boerderij, waar veel diphtheriegevallen waren voorgekomen, vonden zij drie maal toxische diphtheriebacillen, n.l. bij een koe, een kalf en een cavia. H e l m r e i c h (1936) vond bij verschillende diersoorten 38 maal diphtheriebacillen. Slechts één stam was toxisch. D e G r a a f (1947) vond ze bij kakkerlakken. G l e n n y (1925) deelt mede, dat van 1350 paarden, die in 17 jaar werden onderzocht, de helft 0,1 of meer eenheden antitoxine per c.c. serum bezat. P i c k a r d (1926) maakte waarschijnlijk, dat de zgn. kippendiphtherie niets te maken heeft met de diphtherie bij mensen. Diphtherische processen in de keel kon hij alleen opwekken door submuceuze injecties van diphtheriebacillen. Kippen, die door middel van de keelwat werden geïnfecteerd, bleken gewoonlijk na 4 dagen reeds vrij van bacillen te zijn geworden, zonder dat ziekte was opgetreden. Ook L ö f f l e r (1890) was van mening, dat diphtherie-achtige ziekten, voorkomende bij duiven, kippen, kalveren en varkens niet door de diphtheriebacil worden veroorzaakt. B r o o k s (1933) had geen succes bij zijn pogingen

bij katten experimenteel diphtherie op te wekken. Volgens H a m m e r s c h m i d t (1937) zijn diphtheriebacillen aangetroffen in huidwonden van runderen en schapen en in castratiewonden van paarden. Volgens dezelfde schrijver is het bij geen enkel dier gelukt diphtherische membranen op te wekken anders dan op vooraf beschadigde slijmvliezen.

Voor zover op het ogenblik bekend is komt dus de echte diphtherie bij dieren niet voor. Wel zijn in een beperkt aantal gevallen toxinevormende diphtheriebacillen bij gezonde dieren aangetroffen. Het lijkt evenwel niet waarschijnlijk, dat infecties van mens op dier anders dan bij grote uitzondering zullen voorkomen, en evenmin, dat de toxinevormende diphtheriebacil in de dierenwereld blijvend kan voortbestaan, indien hij zijn bestaansmogelijkheid bij de mens zou verliezen. Het is dus slechts de vraag, of dit laatste zich zal voordoen, indien de gehele bevolking wordt ingeënt en regelmatig heringeënt.

Alle bij een bepaalde persoon voorkomende diphtheriebacillen verdwijnen op den duur, na al of niet te zijn overgegaan in a-virulente bacillen. Het is evenwel nooit waargenomen, dat a-virulente bacillen veranderden in virulente. Het lijkt daarom waarschijnlijk, dat de diphtheriebacil reeds lang uitgestorven zou zijn, indien hij op zijn weg niet telkens diphtherie-gevoelige personen had aangetroffen, in wier keel hij gelegenheid vond zich sterk te vermenigvuldigen. In dit verband zij nogmaals gewezen op de mededeling van L e f f k o w i t z, H a r t o c h e n M u r a t o v a (blz. 171), die bij zieken 10.000 maal zoveel bacillen vonden als bij gezonde bacillendragers. Het is dus zeer wel denkbaar, dat in een bevolking als boven bedoeld, waar ziektegevallen slechts betrekkelijk sporadisch zullen voorkomen, de diphtheriebacil op den duur geen bestaansmogelijkheden meer zal vinden.

Of dit in werkelijkheid het geval zou zijn, zou moeten worden afgewacht.

## AANHANGSEL.

In deze dissertatie worden enkele statistische methoden toegepast, waarmede niet elke lezer vertrouwd zal zijn. Met eenvoudige voorbeelden wil ik, zonder gebruik te maken van formules, trachten de betekenis dezer bewerkingen te verduidelijken. Uit de aard der zaak zal dit slechts in ruwe trekken kunnen geschieden. Een meer gefundeerde uiteenzetting zou beter door een statisticus kunnen worden gegeven, en zou tevens de door het onderwerp dezer studie bepaalde grenzen te zeer overschrijden. Belangstellenden moge ik verwijzen naar de werken van Prof. Bok, — hoofd van de afdeling Statistiek van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden — die voor mij van zeer veel waarde zijn geweest.

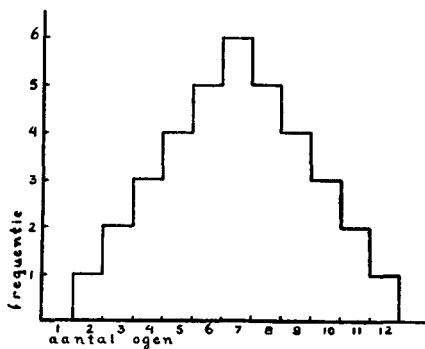
### Overschrijdingskans, betrouwbaarheid.

Elke meting is met een meetfout behept. Dit geldt niet alleen bij het meten van bijv. de lichaamslengte, maar evenzeer bij het bepalen van de letaliteit van een ziekte na toediening van een zeker medicament. Van deze letaliteit krijgt men slechts een onnauwkeurige indruk, als men het geneesmiddel aan een niet zeer groot aantal patiënten toedient, en daarna het percentage sterfgevallen, resp. genezingen vaststelt. Er zijn namelijk meer factoren, die een rol gespeeld hebben bij het al of niet letaal eindigen van een ziektegeval, zoals de leeftijd en constitutie van de patiënten, de ernst der verschillende ziektegevallen, de kwaliteit der verpleging, enz. De verkregen uitkomst geeft dus niet „de” letaliteit van de ziekte na toediening van het medicament weer. Zij is mede beïnvloed door verschillende factoren, die men in het concrete geval niet wil onderzoeken, en die men pleegt samen te vatten onder de naam: „niet nader te analyseren factoren”, kortweg „toeval” genoemd.

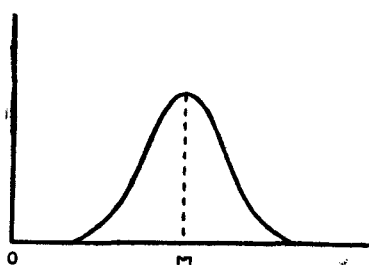
Na elke meting zal de onderzoeker zich dienen af te vragen in hoeverre de verkregen uitkomst door het toeval kan zijn beïnvloed.

De rol, die het toeval speelt kan het best worden verduidelijkt met een voorbeeld van een kansspel. Werpt men met 2 dobbelstenen, dan zal de uitslag van elke worp variëren tussen 2 en 12. De kans, dat beide stenen 1 aanwijzen is even klein als de kans dat beide 6 of 3 aanwijzen. Bij een zeer groot aantal worpen zal de uitslag 2 (2 maal 1) ongeveer even vaak voorkomen als 12 (2 maal 6) of als 6 (2 maal 3). Toch zal de uitslag 6 veel vaker optreden dan 2 of 12, daar 6 ook het resultaat is van de volgende combinaties: 1-5, 2-4, 4-2, 5-1. In een zogenaamd frequentie-diagram (grafiek 34) kan men de frequentie van alle uitkomsten tussen 2 en 12 uitzetten.

In totaal zijn bij het werpen met 2 dobbelstenen 36 combinaties mogelijk. Slechts 1 hiervan geeft de uitkomst 2, en eveneens slechts 1 de uitslag 12. Werpt men nu éénmaal, dan kan men vooraf zeggen, dat er 1 kans op 36 bestaat, of wel 2,8 % kans, dat de uitslag 2 zal optreden, en dat er 2 kansen op 36 bestaan, of wel ong. 5,6 % kans, dat de uitslag 2 of 12 zal resulteren. Evenzo is de kans op een worp met meer dan 2 en minder dan 12 ogen  $100 - 5,6 = 94,4$  %.



Grafiek 34.



Grafiek 35.

Werpt men met 3 dobbelstenen, dan varieert de uitslag der worpen tussen 3 en 18. Men kan gemakkelijk berekenen, dat er thans 216 combinaties mogelijk zijn, waarvan slechts 1 de uitslag 3 (3 maal 1) zal aanwijzen en bijv. 27 de uitslag 10. Ook hiervan kan een frequentie-diagram worden uitgezet.

Gebruikt men niet 3, maar een zeer groot aantal dobbelstenen, dan verkrijgt dit frequentie-diagram bij benadering de vorm van de zogenaamde normale kanscurve (grafiek 35): de kromme van Gauss. Deze kromme geeft de frequentieverdeling aan, welke optreedt, indien de factoren, die een bepaald

resultaat te weeg brengen, *uitsluitend* van het toeval afhankelijk zijn. Deze factoren zijn groot in aantal, van elkaar onafhankelijk, en beïnvloeden met gelijke waarschijnlijkheid het resultaat zowel in positieve als in negatieve zin.

O.a. door Quetelet is aangetoond, dat deze zogenaamde „normale” frequentie-verdeling niet alleen optreedt bij een kansspel, maar ook bij verschillende biologische verschijnselen, bijvoorbeeld de borstomvang van soldaten. Indien we dus van een willekeurige soldaat uit het materiaal van Quetelet de borstomvang bepalen, kunnen we vooraf reeds vaststellen hoe groot de kans is, dat deze borstomvang binnen bepaalde grenzen zal liggen (evenals we bij het werpen met 2 dobbelstenen bij elke worp vooraf kunnen zeggen, dat de kans op een uitslag groter dan 2 en kleiner dan 12, rond 94 % bedraagt).

Veronderstellen we nu, dat men vele jaren na het onderzoek van Quetelet wil nagaan of de gemiddelde borstomvang der soldaten is toegenomen, dat men daartoe, thans bij een *klein* aantal soldaten de borstomvang bepaalt, en een gemiddelde  $M_1$  vindt, dat groter is dan het gemiddelde  $M$ , dat Quetelet vond. De statisticus vraagt zich nu af: Mag aan dit verschil waarde worden toegekend? Anders geformuleerd: Hoe groot is de kans, dat het verschil tussen de beide uitkomsten  $M$  en  $M_1$  door het toeval werd veroorzaakt, in dien zin, dat de tweede onderzoeker *toevallig* een groot aantal soldaten met een grote borstomvang onder zijn materiaal heeft gehad? De statisticus gaat nu uit van de zgn. **nul-hypothese**. Dat is in dit geval: hij begint met te veronderstellen, dat de gemiddelde borstomvang in werkelijkheid *niet* is toegenomen, dat dus het verschil tussen beide uitkomsten uitsluitend door de niet nader te analyseren factoren, kortweg: het toeval is veroorzaakt.

Zoals bij het werpen met dobbelstenen de kans kan worden berekend op het optreden van een bepaalde uitslag, zo kan eveneens worden berekend, hoe groot de kans is, dat tengevolge van het toeval, een aantal soldaten een gemiddelde borstomvang  $M_1$  zal aanwijzen, terwijl de gemiddelde borstomvang van *alle* soldaten slechts  $M$  bedraagt. *Alleen, indien deze laatste kans zeer gering is, mag met een grote mate van waarschijnlijkheid worden aangenomen, dat de gemiddelde borstomvang werkelijk is toegenomen.*

In de statistica noemt men nu een verschil „*significant*” indien de kans, dat dit (of een nog groter) verschil door het toe-

val werd veroorzaakt, kleiner is dan 5 % (kleiner dan 0,05). Deze kans noemt men *overschrijdingskans*, en men duidt haar aan met de letter P. Een overschrijdingskans van bijvoorbeeld 0,01 betekent, anders geformuleerd, dat indien het gevonden verschil uitsluitend door het toeval was veroorzaakt, men bij herhalingen van het onderzoek (resp. bij het nemen van nieuwe steekproeven) slechts in 1 op de 100 gevallen tot een dergelijk of nog groter verschil zou komen, of, dat er 99 kansen op 100 bestaan, dat het gevonden verschil werkelijk, en niet schijnbaar is.

Volledigheidshalve zij opgemerkt, dat men een eenzijdige overschrijdingskans  $P_1$  onderscheidt van een dubbelzijdige overschrijdingskans  $P_2$ . De laatste is 2 maal zo groot als de eerste. In welke gevallen men de  $P_1$  en in welke gevallen men de  $P_2$  berekent, worde verduidelijkt met behulp van het voorbeeld betreffende de borstomvang van soldaten. Stelde de onderzoeker zich de vraag: Is er een wijziging in de gemiddelde borstomvang opgetreden, hetzij in positieve, hetzij in negatieve zin, dan moet hij de dubbelzijdige overschrijdingskans  $P_2$  berekenen. Luidde de vraag: Is de borstomvang toegenomen, dan berekent hij de enkelzijdige overschrijdingskans  $P_1$ .

### **Strooiing. Meervoudige variantie-analyse.**

Veronderstellen we, dat een onderzoeker wil bepalen of de gemiddelde lichaamslengte van de Nederlanders en de Belgen verschillend is, en dat hij daartoe een aantal willekeurig gekozen Nederlanders en Belgen meet. We nemen aan, dat hij als gemiddelde lichaamslengte van de door hem gemeten Nederlanders 1,65 M. vindt, en dat hij bij de Belgen de uitkomst 1,60 M. verkrijgt. De critische beschouwer zal nu niet direct durven concluderen, dat „de” Nederlander langer is dan „de” Belg, maar zal een aantal vragen stellen: Door meting van hoeveel personen werden de beide gemiddelden verkregen? Waaruit bestond het materiaal der proefpersonen? Waren het uitsluitend mannen, of uitsluitend vrouwen, waren er kinderen bij, en zo ja hoeveel? Hoe oud waren deze mannen, vrouwen en kinderen? Enzovoorts. Men informeert dus naar de onderlinge verschillen tussen de meetgetallen van elk van beide steekproeven. De statisticus zal, in plaats van deze vragen te stellen, de meetgetallen aan een bepaalde bewering willen onderwerpen en daardoor de **strooiing** willen vaststellen.

Stellen we ons het extreem denkbare geval voor, dat alle willekeurig gekozen Nederlanders precies 1,65 M. lang bleken te zijn, en alle Belgen precies 1,60 M, dan hebben wij veel meer vertrouwen in de uitslag van het onderzoek, dan wanneer er tussen de Nederlanders onderling en de Belgen onderling grote verschillen bestonden. We kunnen dit ook als volgt formuleren: De betrouwbaarheid van een dergelijk onderzoek hangt, behalve van het aantal proefpersonen, ook af van de strooiing. *Hoe groter de strooiing is, des te kleiner is de betrouwbaarheid.* Voor de statisticus nu is de strooiing der meetgetallen een maatstaf, waarmede de betrouwbaarheid van de uitkomst kan worden gepeild. En het is hem mogelijk met behulp van de strooiingswaarden de betrouwbaarheid uit te drukken in de overschrijdskans.

Veronderstellen wij nu, dat de onderzoeker in Nederland lengten vond, die variëerden tussen 0,70 M. en 2,05 M. en in België lengten tussen 0,50 M. en 2,10 M. dan lijkt het ook zonder statistische analyse reeds waarschijnlijk, dat het onderzoek als te weinig betrouwbaar moet worden terzijde gelegd. De statisticus echter zal toch bereid zijn de uitkomsten aan een nadere beschouwing te onderwerpen, en een zogenaamde **meervoudige variantie-analyse** willen toepassen. Daar deze laatste werkmethode in ons land nog weinig bekend schijnt te zijn, wil ik, zonder in finesses te treden, trachten het principe van deze bewerking uiteen te zetten.

Nemen we gemakshalve aan, dat bedoelde onderzoeker zowel in België als in Nederland als proefpersonen heeft gekozen: 100 1-jarige jongens, 100 2-jarige meisjes, 100 9-jarige schooljongens, 100 12-jarige schoolmeisjes, 100 30-jarige plattelandsarbeiders, 100 40-jarige arbeidersvrouwen, enz. We krijgen dan naast elkaar de meetgetallen van Belgische en Nederlandse schoolkinderen, Belgische en Nederlandse arbeiders, enz. Aldus gegroepeerd geven de meetgetallen ons een extra inlichting over een der storende factoren: We kunnen de invloed, die de uiteenlopende groepen van proefpersonen op de totale strooiing hebben gehad, uit de meetgetallen aflezen. Met behulp van enig cijferwerk kan de grootte van deze invloed worden berekend, en op deze wijze kan een groot deel der toevalsfactoren, die de grote strooiing binnen elk van beide landen hebben veroorzaakt, worden geanalyseerd. Door nu de totale strooiing die men aanvankelijk vond, te ontdoen van



de invloed van dit deel der toevalsfactoren, verkrijgt men een veel geringere strooiing. Boven zagen wij reeds, dat de uitkomst van een onderzoek des te betrouwbaarder is, naarmate de strooiing kleiner is. De meervoudige variantie-analyse heeft dus het onderzoek gevoeliger gemaakt.

In deze dissertatie is de meervoudige variantie-analyse o.a. toegepast bij het onderzoek naar de vaccinatieresultaten. Hierbij werden (zie bijv. tabel 37 blz. 151) de aantallen diphtheriegevallen onder 5—14-jarigen t.o.v. 100 ziektegevallen onder de overige leeftijdsgroepen, per indexgroep voor elk der klassen S., M. en G. naast elkaar geplaatst, en werd de invloed die de verschillende indexgroepen op de totale strooiing hebben gehad, geanalyseerd. Voor ingewijden volgt op blz. 197 de gehele meervoudige variantie-analyse, toegepast op de gegevens van tabel 37 (blz. 151) betreffende de vaccinatieresultaten onder 5—14-jarigen over het jaar 1943.

### **Enkelvoudige en multiple correlatie-rekening.**

Met behulp van de enkelvoudige correlatie-rekening poogt men de samenhang te bepalen tussen 2 grootheden, die beide variëren. Noteren wij bijv. van een aantal huisartsen het bruto-inkomen en de praktijkkosten over een bepaald jaar, dan beschikken wij hierin voor elk der beide grootheden: „inkomen” en „onkosten” over een aantal meetgetallen, die binnen bepaalde grenzen variëren. In het algemeen zal een hoog bruto-inkomen gepaard gaan met hoge praktijkkosten, maar we verwachten niet, dat, als het inkomen van collega A 10% hoger is dan dat van collega B, ook de onkosten van eerstgenoemde nauwkeurig 10% hoger zullen zijn.

Indien een variabele grootheid, — in casu het inkomen van de arts A — een bepaalde afmeting heeft, is dit het gevolg van het samenwerken van verschillende factoren, zoals: de grootte van zijn praktijk, de omvang der particuliere praxis, de berekende tarieven, het aantal wanbetalers, enz. Evenzo is de afmeting van de grootheid „onkosten” afhankelijk van bijv. het aantal gemaakte visites (dus: de grootte van de praktijk), de kosten van auto, woonhuis, personeel, enz.

In het gekozen voorbeeld heeft de factor: „grootte van de praktijk” zowel invloed uitgeoefend op de waarde van het inkomen, als op de hoogte van de onkosten. Deze beide laatste meetgetallen (inkomen en onkosten) zijn dus ten dele door dezelfde factoren bepaald, dat wil zeggen: zij zijn gecorreleerd.

„Het feit van de correlatie wijst dan ook aan, dat de individuele waarden van twee variabele grootheden geheel of ten dele door een of meer gemeenschappelijke oorzaken zijn bepaald” (B o k, 1946). Hoe groter de rol is van de gemeenschappelijke factoren bij het tot stand komen van de waarden der variërende grootheden, des te hoger is de correlatie.

De statistica is in staat de mate van correlatie uit te drukken. Zij doet dit met behulp van de correlatie-coëfficiënt. Deze is 0 indien de waarde van de 2 variabele grootheden door geen enkele gemeenschappelijke factor is veroorzaakt. De beide grootheden variëren dan onafhankelijk van elkaar. Zij is maximaal, namelijk 1, indien er uitsluitend gemeenschappelijke oorzaken zijn. De waarde van de correlatie-coëfficiënt ligt dus steeds tussen 0 en 1. Een coëfficiënt tussen 0,90 en 1 noemt men hoog.

Is eenmaal deze correlatie-coëfficiënt met behulp van een bepaald rekenschema vastgesteld, dan vraagt de statisticus zich weer af: Mag aan de uitkomst waarde worden toegekend: is de correlatie-coëfficiënt „significant”? Ook hierbij gaat hij uit van de zgn. nul-hypothese: indien er in werkelijkheid geen correlatie tussen de beide grootheden bestaat, hoe groot is dan de kans, dat we toch, en wel tengevolge van het „toeval”, een dergelijke of nog hogere waarde voor de correlatie-coëfficiënt vinden? Met andere woorden: hoe groot is de overschrijdingskans? Blijkt deze kleiner te zijn dan 0,05, dan noemt men de uitkomst „significant”.

Drukt men met de correlatie-coëfficiënt uit *hoe sterk* het verband is tussen twee variabele grootheden, met de regressie-vergelijking geeft men aan, *welke vorm* dit verband heeft. Een regressie-vergelijking heeft in een groot aantal gevallen de gedaante:

$$y = a + bx.$$

Hierin is  $a$  een constante en  $b$  de zgn. regressie-coëfficiënt. (In de meetkunde is het bovenstaande de vergelijking van een rechte lijn. In verband hiermede noemt men een regressie, die door bovenstaande vergelijking wordt aangeduid: rechtlijnig of liniair.)

Een voorbeeld van een dergelijke regressie zagen wij op blz. 62, waar de correlatie tussen de 2 variabelen: index van leeftijdsverdeling en dichtheid van bevolking werd besproken. Stellen we eerstgenoemde grootheid voor door  $y$  en laatst-

genoemde door  $x$ , dan kunnen we voor elke provincie deze waarden in een punt van een rechthoekig diagram weergeven. We zagen reeds (grafiek 23a, blz. 67) dat deze punten in het algemeen de tendentie van een rechte lijn bezitten. De regressielijn nu is de lijn, die deze tendentie het best weergeeft, en die door genoemde vergelijking wordt uitgedrukt.

Het bovenstaande betref de zogenaamde enkelvoudige correlatie: het verband tussen slechts 2 variabelen. Wil men evenwel de invloed onderzoeken, die meerdere verschijnselen op een enkele grootheid uitoefenen, dan past men de *multiple correlatie-rekening* toe. Als voorbeeld zij gewezen op het verband, dat blijkt te bestaan tussen de diphtheriemorbiditeit, de dichtheid van bevolking en de gemiddelde gezinsgrootte (blz. 75). Plaatst men deze gegevens provinciegewijs naast elkaar (tabel 23, blz. 75) dan is bijvoorbeeld het verband tussen morbiditeit en gezinsgrootte niet direct zichtbaar, daar een hoge morbiditeit zowel werd waargenomen in Limburg, waar de bevolking inderdaad kinderrijk is, als in Noord en Zuid Holland, waar het tegenstelde het geval is. De beide laatstgenoemde provincies zijn evenwel dichtbevolkt, en hieruit kon het hoge morbiditeitscijfer worden verklaard. Een enkelvoudige correlatie-rekening tussen morbiditeit en gezinsgrootte zal dus niet tot een hoge correlatie-coëfficiënt voeren, doordat de van provincie tot provincie wisselende dichtheid van bevolking het onderzoek stoort.

Met behulp van de multiple correlatie-rekening is de statisticus in staat de storende invloed van de verschillen in dichtheid van bevolking op het verband tussen morbiditeit en gezinsgrootte te elimineren, en hij verkrijgt daardoor een zuiverder inzicht in dit verband. Evenzo bepaalt hij het gezuiverde verband tussen morbiditeit en dichtheid van bevolking door de storende invloed van tussen de provincies bestaande verschillen in gemiddelde gezinsgrootte uit te schakelen.

Onderzoekt men dus door middel van de multiple correlatie-rekening de invloed en van de gemiddelde gezinsgrootte, en van de dichtheid van bevolking op de morbiditeit, dan verkrijgt men twee zgn. „*partiële*” correlatie-coëfficiënten: een van de gezinsgrootte op de morbiditeit, na eliminatie van de dichtheid van bevolking, en een van de dichtheid van bevolking op de morbiditeit, na eliminatie van de gezinsgrootte.

Tevens berekent men de *multiple* correlatie-coëfficiënt. Hier-

mede drukt men uit, in hoeverre het uiteenlopen der meetgetallen kan worden verklaard door de invloed van alle verklarende variabelen *tesamen*. In ons voorbeeld betekent dit: met de multiple correlatie-coëfficiënt drukt men uit in hoeverre de tussen diverse bevolkingsgroepen bestaande verschillen in diphtherie-morbiditeit kunnen worden verklaard uit de invloeden, die de verschillen in gemiddelde gezinsgrootte *tesamen* met de verschillen in dichtheid van bevolking op de diphtherie-morbiditeit hebben uitgeoefend.

Voor ingewijden wordt op de bladzijden 199 tot 205 de multiple correlatie-rekening van het op blz. 75 vermelde verband tussen index van leeftijdsverdeling, gezinsgrootte en dichtheid van bevolking weergegeven.

**Meervoudige variantie-analyse op de gegevens van tabel 37 (blz. 151).**

ziektegevallen onder 5—14-jarigen  $\times 100$ , verminderd met het  
 ziektegevallen onder de overige leeftijden  $\times 100$ , verminderd met het  
 werkgemiddelde  $x_w = 79$ .

Index- groepen	Vaccinatietoestand			[d] <sub>ind.</sub>	[d] <sup>2</sup> <sub>ind.</sub>
	S.	M.	G.		
A	12,9	-8,9	-37,2	-33,2	1.102,24
B	-6,0	-25,6	-30,4	-62,0	3.844,00
C	7,6	-16,9	-30,2	-39,5	1.560,25
D	12,6	-6,3	-46,4	-40,1	1.608,01
E	18,2	-2,6	-33,2	-17,6	309,76
F	55,7	6,5	-36,4	25,8	665,64
G	21,4	4,8	-25,6	0,6	0,36
H	107,7	10,0	-42,9	74,8	5.595,04
J	127,7	-1,7	-11,8	114,2	13.041,64

$$[d]_{\text{vacc.}} \quad 357,8 \quad -40,7 \quad -294,1 \quad 23,0 \quad 27.726,94 = f[\hat{f}d^2]_{\text{ind.}}$$

$$[d^2]_{\text{vacc.}} \quad 128.020,84 \quad 1656,49 \quad 86.494,81 \quad 216.172,14 \quad = f[\hat{f}d^2]_{\text{vacc.}}$$

kwadraten v. d. d-waarden			[d <sup>2</sup> ] <sub>ind.</sub>
S.	M.	G.	
166,41	79,21	1.383,84	1.629,46
36,00	655,36	924,16	1.615,52
57,76	285,61	912,04	1.255,41
158,76	39,69	2.152,96	2.351,41
331,24	6,76	1.102,24	1.440,24
3.102,49	42,25	1.324,96	4.469,70
457,96	23,04	655,36	1.136,36
11.599,29	100,00	1.840,41	13.539,70
16.307,29	2,89	139,24	16.449,42

$$[d^2]_{\text{vacc.}} \quad 32.217,20 \quad 1.234,81 \quad 10.435,21 \quad 43.887,22 = [d^2]$$

	vaccinatie	indexgroepen	
$f[\hat{f}d^2]$	= 216.172,14	27.726,94	$[d] = 23$
$\bar{f}$	= $\frac{9}{9}$	$\frac{3}{3}$	$[d]^2 = 529$
	:	:	$n = 27$
$[\hat{f}d^2]$	= 24.019,1	9.242,3	
$\bar{d}[d]$	= 19,6	19,6	$\bar{d}[d] = 19,6$
	—	—	
$[\hat{f}d,^2]$	= 23.999,5	9.222,7	
$[f \hat{x},^2]$	= 23.999,5	9.222,7	

	$[d^2] = 43.887,2$	
	$\bar{d}[d] = 19,6$	
[totaal] = $[\bar{x},^2] = [d,^2] =$	43.867,6	$N_{\text{tot.}} = 27 - 1 = 26$
[vaccinatie] . . . . .	23.999,5	$N_{\text{ivacc.}} = 3 - 1 = 2$
	19.868,1	
[indexgroepen] . . . . .	9.222,7	$N_{\text{ind.}} = 9 - 1 = 8$
	10.645,4	$N_{\text{residu}} = 16$
[residu] . . . . .		

Invloed der vaccinaties:

$$\begin{aligned}
 s^2_{\text{vacc.}} &= [\text{vaccinatie}] ; N_{\text{vacc.}} = 23.999,5 : 2 = 11.999,8 \\
 s^2_{\text{res.}} &= [\text{residu}] : N_{\text{res.}} = 10.645,4 : 16 = 665,3 \\
 s_1^2 : s_2^2 &= 11.999,8 : 665,3 = 18,04 \\
 s_1 : s_2 &= \sqrt{18,04} = 4,2 \text{ met } N_1 = 2, \text{ en } N_2 = 16
 \end{aligned}$$

Overschrijdingskans  $P_1 < 0,001$ .

Multiple correlatie-rekening op de gegevens van tabel 20. (blz. 64).

d = aantal inw. per 0,1 vierk. kilometer op 31 Dec. 1930.

g = gemiddelde gezinsgrootte ( $\times 10$ ) op 31 Dec. 1930.

i = index van leeftijdsverdeling 1924—1943.

	z	d	g	i	[var.]	[var.] <sup>2</sup>	d <sup>2</sup>	dg	di	g <sup>2</sup>	gi	i <sup>2</sup>
Limburg . . . . .	I	25,1	49,8	148,6	224,5	50.400,25	630,01	1.249,98	3.729,86	2.480,04	7.400,28	22.081,96
Zuid-Holland . . . .	I	66,9	42,3	140,1	250,3	62.650,09	4.475,61	2.829,87	9.372,69	1.789,29	5.926,23	19.628,01
Noord-Brabant . . .	I	18,1	49,8	136,0	204,9	41.984,01	327,61	901,38	2.461,60	2.480,04	6.772,80	18.496,00
Overijssel . . . . .	I	15,5	46,7	115,5	178,7	31.933,69	240,25	723,85	1.790,25	2.180,89	5.393,85	13.340,25
Noord-Holland . . .	I	55,1	40,1	103,7	199,9	39.960,01	3.036,01	2.209,51	5.713,87	1.608,01	4.158,37	10.753,69
Drenthe . . . . .	I	8,4	47,2	84,2	140,8	19.824,64	70,56	396,48	707,28	2.227,84	3.974,24	7.089,64
Gelderland . . . . .	I	16,5	46,3	79,2	143,0	20.449,00	272,25	763,95	1.306,80	2.143,69	3.666,96	6.272,64
Utrecht . . . . .	I	29,9	43,4	76,5	150,8	22.740,64	894,01	1.297,66	2.287,35	1.883,56	3.320,10	5.852,25
Groningen . . . . .	I	17,1	41,8	74,2	134,1	17.982,81	292,41	714,78	1.268,82	1.747,24	3.101,56	5.505,64
Zeeland . . . . .	I	13,9	41,2	60,2	116,3	13.525,69	193,21	572,68	836,78	1.697,44	2.480,24	3.624,04
Friesland . . . . .	I	12,3	41,1	40,2	94,6	8.949,16	151,29	505,53	494,46	1.689,21	1.652,22	1.616,04
	II	278,8	489,7	1.058,4	1.837,9	330.399,99	10.583,22	12.165,67	29.969,76	21.927,25	47.846,85	114.260,16
	[z <sup>2</sup> ]	[zd]	[zg]	[zi]			[d <sup>2</sup> ]	[dg]	[di]	[g <sup>2</sup> ]	[gi]	[i <sup>2</sup> ]

### Hoofdvierkanten.

	z	d	g	i	
z	11	278,80	489,70	11.058,40	1.837,90
d		10.583,22	12.165,67	29.969,76	52.997,45
g			21.927,25	47.846,85	82.429,47
i				114.260,16	193.135,17
					330.399,99
					307.079,66
					23.320,33

	d,	g,	i,		
d,	3.516,91	—246,00	3.144,13	6.415,04	
g,		126,70	728,81	609,51	
i,			12.422,84	16.295,78	
					23.320,33
					11.701,40
					11.618,93

	( g,	i,	)d		
	109,49	948,73	9.611,98	1.058,22	
				10.560,71	
					11.618,93
					10.227,69
					1.391,24

$$\boxed{1.391,24} = i_{dg}^2$$



### Hulpvierkanten.

(b)

II/II	II	278,80	489,70	1.058,40	1.837,90
278,8/II		7.066,31	12.411,67	26.825,63	46.582,41
489,7/II			21.800,55	47.118,04	81.819,96
1058,4/II				101.837,32	176.839,39
					307.079,66

3.516,91/3.516,91	3.516,91	-246,00	3.144,13	6.415,04	
-246,00/3.516,91		17,21	-219,92	-448,71	
3.144,13/3.516,91			2.810,86	5.735,07	
					11.701,40

109,49/109,49	109,49	948,73	1.058,22
948,73/109,49		8.220,74	9.169,47
			10.227,69

↑  
=  $b_{ig,d} = 8,665$

### Hoofdvierkanten.

	z	g	d	i	
z g d i	II	489,70	278,80	1.058,40	1.837,90
		21.927,25	12.165,67	47.846,85	82.429,47
			10.583,22	29.969,76	52.997,45
				114.260,16	193.135,17
					330.399,99
					307.079,66
					23.320,33

	g,	d,	i,		
g, d, i,	126,70	—246,00	728,81	609,51	
		3.516,91	3.144,13	6.415,04	
			12.422,84	16.295,78	
					23.320,33
					2.932,15
					20.388,18

	( d,	i,	).g		
	3.039,28	4.559,18		7.598,46	
		8.230,54		12.789,72	
					20.388,18
					18.996,80
					1.391,38

$$\begin{array}{c}
 i_{gd} \\
 \boxed{1.391,38} = i^2_{gd}
 \end{array}$$

Hulpvierkanten.

(b)

II/II	II	489,70	278,80	1.058,40	1.837,90
489,7/II		21.800,55	12.411,67	47.118,04	81.819,96
278,8/II			7.066,31	26.825,63	46.582,41
1.058,4/II				101.837,32	176.839,39
					307.079,66

126,7/126,7	126,70	-246,00	728,81	609,51
-246,0/126,7		477,63	-1.415,05	-1.183,42
728,81/126,7			4.192,30	3.506,06
				2.932,15

3.039,28/3.039,28	3.039,28	4.559,18	7.598,46
4.559,18/3.039,28		6.839,16	11.398,34
			18.996,80

↑  
= bid.g = 1,5001

De beste schatting voor de regressie-coëfficiënt van g op i na uitschakeling van d volgt uit  $b_{ig,d} = 948,73 : 109,49 = 8,665$ . De directe correlatie tussen g en i wordt gevonden uit:

$$r_{ig,d}^2 = 1 - [i^2]_{.dg} : [i^2]_{.d} = 1 - 1.391,24 : 9.611,98 = 1 - 0,1447 = 0,8553.$$

$$r_{ig,d} = 0,92.$$

De excentriciteit t wordt gevonden met behulp van

$$t^2 = N \left\{ [i^2]_{.d} - [i^2]_{.dg} \right\} : [i^2]_{.dg}$$

waarin  $N = 11 - 2 - 1 = 8$ .

$$t^2 = 8 (9.611,98 - 1.391,24) : 1.391,24 = 47,27$$

$$t = 6,9$$

Hieruit volgt de overschrijdingskans  $P_1 < 0,005$ .

De beste schatting voor de regressie-coëfficiënt van d op i na uitschakeling van g volgt uit  $b_{id,g} = 4,559,18 : 3,039,28 = 1,5001$ .

De directe correlatie tussen d en i wordt gevonden uit:

$$r_{id,g}^2 = 1 - [i^2]_{.gd} : [i^2]_{.g} = 1 - 1.391,38 : 8.230,54 = 1 - 0,1692 = 0,8308.$$

$$r_{id,g} = 0,91.$$

De excentriciteit t wordt gevonden met behulp van

$$t^2 = N \left\{ [i^2]_{.g} - [i^2]_{.gd} \right\} : [i^2]_{.gd}$$

waarin  $N = 11 - 2 - 1 = 8$ .

$$t^2 = 8 (8.230,54 - 1.391,38) : 1.391,38 = 39,32$$

$$t = 6,3$$

Hieruit volgt de overschrijdingskans  $P_1 < 0,005$ .

De multiple correlatie-coëfficiënt wordt bepaald:

$$r_{i,dg}^2 = 1 - [i^2]_{.dg} : [i^2] = 1 - 1.391,38 : 12.422,84 = 0,888$$

$$r_{i,dg} = \sqrt{0,888} = 0,94$$

De betrouwbaarheid hiervan wordt getoetst met behulp van

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} = \frac{N \left\{ [i^2] - [i^2]_{.dg} \right\}}{2 [i^2]_{.dg}} = \frac{8 (12.422,82 - 1.391,38)}{2 \times 1.391,38} = 31,7$$

$$\frac{s_1}{s_2} = \sqrt{31,7} = 5,63$$

$$s_2$$

De strooiingsnomogrammen wijzen hierbij een overschrijdingskans  $P_1$  aan,  $< 0,001$ .

De beste schatting voor de constante A in

$I = A + B_{ig,d}g + C_{id,g}d$  volgt uit:

$$a = \bar{i} - b_{ig,d}\bar{g} - c_{id,g}\bar{d} \text{ of}$$

$$a = \left\{ [zi] - b_{ig,d} [zg] - b_{id,g} [zd] \right\} : n$$

$$a = (1.058,4 - 8,665 \times 489,7 - 1,5001 \times 278,8) : 11$$

$$a = -3,603,0784 : 11 = -327,5526$$

De strooiing om de regressie-waarden voldoet aan

$$s^2 = [i^2]_{.dg} : N = 1.391,24 : 8 = 173,905$$

$$s = 13,19$$

De totale regressie-vergelijking wordt dus:

$$i = 8,665g + 1,5001d - 327,5526 \pm 13,19$$

De standaardfout van  $b_{ig,d}$  voldoet aan

$$s_b^2 = s^2 : [g,^2]_{.d} = 173,905 : 109,49 = 1,5885$$

$$s_b = 1,26$$

De standaardfout van  $b_{id,g}$  voldoet aan

$$s_b^2 = s^2 : [d,^2]_{.g} = 173,905 : 3.039,28 = 0,0722$$

$$s_b = 0,2687$$

	Berekende index	Werke- lijke index	Deviatie	Deviatie <sup>2</sup>
Limburg . . . . .	141,6169	148,6	—7,0	49,00
Zuid-Holland . . . . .	139,3336	140,1	—0,8	0,64
Noord-Brabant . . . . .	131,1162	136,0	—4,9	24,01
Overijssel . . . . .	100,3545	115,5	—15,1	228,01
Noord-Holland . . . . .	102,5694	103,7	—1,1	1,21
Drenthe . . . . .	94,0362	84,2	9,8	96,04
Gelderland . . . . .	98,3886	79,2	19,2	368,64
Utrecht . . . . .	93,3614	76,5	16,9	285,61
Groningen . . . . .	60,2961	74,2	—13,9	193,21
Zeeland . . . . .	50,2968	60,2	—9,9	98,01
Friesland . . . . .	47,0301	40,2	6,8	46,24
				1390,62

## SAMENVATTING.

Deze dissertatie poogt een statistisch verantwoord onderzoek te leveren betreffende de epidemiologie en de prophylaxe van de diphtherie.

### Epidemiologie.

De diphtherie heeft in de 20e eeuw in ons land tot dusverre 3 toppen vertoond, n.l. in 1918, 1930 en 1944. De laatste epidemie is de grootste geweest, sinds de aangifteplicht der ziektegevallen werd ingevoerd. Alleen reeds van 1940—1946 werden ruim 220.000 ziektegevallen en rond 13.000 sterfgevallen aangegeven. Deze epidemie werd echter voorafgegaan door een tijdvak (1933—1940), waarin de diphtherie een ongekend laag niveau had bereikt. Bij beschouwing van de mortaliteitscijfers van de jaren 1918—1930 en 1930—1944 (tijdvakken, gelegen tussen 2 epidemietoppen), blijkt dan ook, dat de *gemiddelde* mortaliteit van deze perioden even hoog is geweest.

De eerste stijging der diphtheriecijfers werd waargenomen in 1938 en 1939, resp. in Noord Brabant en Limburg. Tevoren was reeds een verhoogde morbiditeit gemeld in België en Westfalen. Vanuit het Zuiden van het land schreed de epidemie in Noordelijke richting voort. In Groningen en Friesland trad de stijging eerst 3 jaar later op dan in Noord Brabant (tabel 6, blz. 18).

Even opvallend als de hoogte der laatste epidemie, was het ongewoon hoge percentage ziektegevallen, dat onder de oudere leeftijdsgroepen optrad (tabel 7; grafiek 6). Uiteraard ging dit gepaard met een daling van het percentage ziektegevallen, voorgekomen onder jonge kinderen. Merkwaardig was evenwel, dat dit laatste verschijnsel niet gold voor de zuigelingen. Op de betekenis hiervan wordt elders (blz. 101) nader ingegaan.

Een onderzoek betreffende de letaliteit der diphtherie, op grond van de gegevens over de jaren 1923—1943, toonde aan, dat deze het hoogst is onder de zuigelingen, en lager naarmate de leeftijd der patiënten hoger is. Slechts de leeftijdsgroep der 50-jarigen en ouderen maakt hierop een uitzondering (grafiek 14, blz. 31).

De geringe sterfte onder de 15-50-jarigen veroorzaakt, dat het totale letaliteitscijfer betrekkelijk laag is in jaren, waarin veel ziektegevallen onder ouderen voorkomen. Door deze omstandigheid wordt een vergelijking van de letaliteitscijfers van uiteenliggende jaren, die een onderling verschillende leeftijdsverdeling der ziektegevallen hebben, bemoeilijkt. Om dit bezwaar te ondervangen werd een standaard-leeftijdsverdeling der ziektegevallen ingevoerd. Met behulp hiervan kon worden berekend hoe hoog de letaliteit in een bepaald jaar zou zijn geweest, indien de waargenomen leeftijdsverdeling der ziektegevallen gelijk zou zijn geweest aan de gekozen standaard (blz. 29).

Om een goed inzicht te verkrijgen in de epidemiologie der diphtherie is het noodzakelijk zich rekenschap te geven van de snelheid, waarmede de bacil zich in een dichtbevolkt, „durchseucht” gebied verspreidt. Rekenkundig kon waarschijnlijk worden gemaakt, dat in een dergelijk milieu de meerderheid der inwoners in de loop van een gering aantal jaren met de bacil wordt besmet, en dat vrijwel ieder in de loop van het leven enkele malen met de bacil in aanraking komt (hoofdstuk II).

Met behulp van dezelfde rekenmethode, en gebruikmakend van de S c h i c k-curve van Z i n g h e r werd berekend, dat gewoonlijk meer dan één infectie met virulente diphtheriebacillen nodig is om een negatieve reactie van S c h i c k te verkrijgen. Daar een normale vaccinatie met een der gebruikelijke entstoffen bij omstreeks 95 % der entelingen een negatieve reactie van S c h i c k doet ontstaan, is hiermede tevens waarschijnlijk gemaakt, dat een latent verlopende infectie met virulente bacillen gewoonlijk een minder sterke antitoxische immuniteit opwekt, dan een vaccinatie.

Met het begrip „besmettingsindex” poogt men uit tedrukken welk deel ener „durchseuchte” bevolking op besmetting reageert met manifeste ziekteverschijnselen. De voor deze grootheid in de literatuur opgegeven getallen lopen sterk uiteen; zij variëren namelijk van 2—20 %. Dit behoeft geen verwondering te wekken, daar de besmettingsindex van diphtherie van een aantal inconstante factoren afhankelijk is, zoals de genius epidemicus en de stand van de epidemie of endemie. Bovendien wordt het resultaat van een poging om deze index vast te stellen, beïnvloed door de immuniteitstoestand van de bevolkings-

groep, waarop de berekeningen betrekking hebben. Gebruikmakend van de ziektecijfers van Amsterdam, de leeftijdsverdeling dezer ziektegevallen, en de bevolkingsopbouw werd een methode uitgewerkt tot bepaling van de besmettingsindex, waarbij de bovengenoemde storende factoren zoveel mogelijk worden geëlimineerd (hoofdstuk IV). Volgens deze methode verkrijgt men voor Amsterdam over het tijdvak 1915—1944 een besmettingsindex van 10 à 12 %.

In sommige provincies van het land bleek de diphtherie zich constant meer onder de oudere leeftijdsgroepen te manifesteren dan in andere provincies. Zo was in 1939 en 1940 de gemiddelde leeftijd der patiënten in Groningen de 22-jarige, in Limburg de 8- à 9-jarige. Reeds eerder was er door sommigen op gewezen, dat de diphtherie in dichtbevolkte gebieden in het algemeen meer bij jongeren voorkomt dan in dunbevolkte. Dit verschijnsel pleegt men *praecessie* te noemen. Door verschillende schrijvers wordt het bestaan ervan echter ontkend.

Allereerst werd onderzocht of in Nederland over het tijdvak 1923—1943 in dichtbevolkte gemeenten een praecessie der ziektegevallen kon worden aangetoond (hoofdstuk V). Dit onderzoek had betrekking op 141.240 ziektegevallen. De gemeenten werden hierbij gegroepeerd naar het aantal inwoners. Als maat voor de leeftijdsverdeling der ziektegevallen werd gekozen een „index van leeftijdsverdeling”:

$$I_L = \frac{\text{aantal ziektegevallen onder 0-4-jarigen}}{\text{aantal ziektegevallen onder 15-jarigen en ouderen}} \times 100.$$

Een onderzoek naar de samenhang tussen dichtheid van bevolking en index van leeftijdsverdeling voerde tot een correlatie-coëfficiënt van 0,78. De uitkomst was statistisch niet significant, wel suggestief.

Groepeert men de gemeenten niet naar het aantal inwoners, maar naar de provincies, dan verkrijgt men gemeentengroepen, die minder homogeen zijn ten aanzien van de bevolkingsdichtheid. Toch blijken de tussen de provincies bestaande verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen belangrijk groter te zijn dan tussen de gemeenten, gegroepeerd naar het aantal inwoners. Een nader onderzoek wees uit, dat de tussen verschillende bevolkingsgroepen bestaande verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen niet alleen berusten op verschillen in dichtheid van bevolking, maar evenzeer op verschil-



len in gemiddelde gezinsgrootte. Statistische analyse voerde tot een multiple correlatie-coëfficiënt van niet minder dan 0.94 met een hoge statistische betrouwbaarheid.

Deze uitkomst vormt een belangrijke steun voor de theorie der latente immunisatie. Indien immers het ontstaan van een antitoxische immuniteit niet afhankelijk is van „biologische rijpwording”, maar berust op contact met de diphtheriebacil, zullen in een dichtbevolkt, kinderrijk milieu de klinische en latente „Durchseuchung” sneller verlopen dan in een dunbevolkt, kinderarm milieu, daar in het eerste de kans op besmetting groter is dan in het tweede.

Tussen verschillende gebieden bleken niet alleen grote verschillen in leeftijdsverdeling der ziektegevallen, maar ook belangrijke verschillen in morbiditeit te bestaan. Zo was van 1924—1938 de gemiddelde morbiditeit van Limburg 5,2 maal zo hoog als die van Friesland. Het bleken wederom de verschillen in gezinsgrootte en in dichtheid van bevolking te zijn, die het uiteenlopen der morbiditeitscijfers veroorzaakten (hoofdstuk VI). Een multiple correlatie-rekening tussen gemiddelde morbiditeit, dichtheid van bevolking en gemiddelde gezinsgrootte voerde tot een multiple correlatie-coëfficiënt van 0.97, met een hoge statistische betrouwbaarheid. Naar het schijnt is hiermede het oude vraagstuk opgelost betreffende de oorzaak van de tussen verschillende gebieden bestaande verschillen in diphtherie-morbiditeit.

Door de uitkomst van dit onderzoek is het waarschijnlijk geworden, dat ook aan de school een niet onbelangrijke invloed op de verspreiding der diphtherie moet worden toegekend, — een vraagstuk waarover in de literatuur allerminst eenstemmigheid bestaat —. Tevens wordt door dit onderzoek de ubiquiteitstheorie dubieus, voor zover zij betrekking heeft op dunbevolkte, kinderarme gebieden.

Volgens sommigen zouden diphtheriegevallen bij personen, die reeds vroeger aan deze ziekte geleden hebben, zo veelvuldig worden waargenomen, dat er geen reden zou bestaan om aan te nemen, dat diphtherie immuniteit nalaat. Op grond van het door H e r d e r s c h e e waargenomen percentage reïnfecties, en de in hoofdstuk IV berekende besmettingsindex, wordt waarschijnlijk gemaakt, dat diphtherie in de grote meerderheid der gevallen immuniteit verschaft.

Het ontstaan van immuniteit na *latente* infecties is reeds door Bretonneau vermoed, maar nog steeds bestaat hieromtrent in de literatuur verschil van opvatting.

Voor de theorie der latente immunisatie werd een tweede, krachtig argument gevonden in het in hoofdstuk VII vermelde onderzoek. Het bleek namelijk, dat de gemeenten, die tijdens de epidemie van 1930 een opvallend hoge diphtherie-morbiditeit vertoonden, tijdens de epidemie van 1944 een betrekkelijk lage morbiditeit aanwezen, hoewel zij kinderrijk en betrekkelijk dichtbevolkt zijn, en een slechte vaccinatietoestand bezaten. Bovendien werd duidelijk, dat in deze gemeenten tijdens de laatste epidemie speciaal weinig ziektegevallen voorkwamen onder de 15-jarigen en ouderen, de leeftijdsgroep dus, die de epidemie van 1930 had meegemaakt.

Anderzijds bleek, dat ook de door latente infecties verkregen immuniteit niet absoluut is, daar ook in genoemde gemeenten een significante verschuiving der ziektegevallen naar de oudere leeftijdsgroepen is opgetreden.

De oorzaak van het optreden ener diphtherie-epidemie vormt een probleem, dat talrijke onderzoekers heeft beziggehouden. In hoofdstuk VIII wordt een theorie ontworpen, volgens welke in eerste instantie veranderingen in de bacil aansprakelijk moeten worden gesteld voor het ontstaan van een epidemie. Verschillende argumenten worden aangevoerd om waarschijnlijk te maken, dat achterstand in latente immunisatie niet de oorzaak is geweest van de laatste epidemie, maar wel invloed heeft gehad op de omvang ervan, en op de uitbreiding naar de oudere leeftijdsgroepen. De oorlogsomstandigheden kunnen niet als oorzaak worden beschouwd; zij kunnen wel een factor zijn geweest, die de epidemie een ongekende hoogte deed bereiken.

### Prophylaxe.

Isolatie van zieken kan niet beschouwd worden als een afdoend middel tot bestrijding der diphtherie, daar de grote meerderheid der ziektegevallen wordt veroorzaakt door contact met gezonde bacillendragers. Aangezien deze laatsten een groot, sterk fluctuerend bevolkingsdeel vormen, is het onmogelijk hen op te sporen en te isoleren.

Deze maatregelen toe te passen op bacillendragers, die men in de omgeving van diphtheriepatiënten kan aantreffen, is zeer

weinig doelmatig. Volgens een ruwe berekening moet men namelijk gemiddeld 200 à 250 gezonde bacillendragers volledig isoleren, om één ziektegeval te voorkomen. Dit getal bedraagt zelfs 4500 à 5000, indien men één sterfgeval wil voorkomen.

Desinfectie van voorwerpen, waarmede de patiënt contact heeft gehad, lijkt van zeer ondergeschikt belang.

Door verschillende oorzaken kan ook de passieve immunisatie met antidiphtherieserum de morbiditeit en mortaliteit slechts in geringe mate doen dalen.

Na een beknopte bespreking van de geschiedenis der actieve immunisatie tegen diphtherie (hoofdstuk XI), volgt een kort overzicht van de verschillende entstoffen. Daar inenting met de gebruikelijke vaccins zelden of nooit aanleiding geeft tot ernstige nevenverschijnselen, zijn de contra-indicaties van deze ingreep gering in aantal en betekenis. Ook de vrees voor het bestaan van een zogenaamde „negatieve phase” lijkt ongegrond.

De talrijke statistieken, die het nut der vaccinaties pogen aan te tonen, zijn in verreweg de meeste gevallen onbetrouwbaar, doordat zij óf niet statistisch zijn geanalyseerd, óf onvoldoende rekening houden met de eis van vergelijkbaarheid van het materiaal.

In hoofdstuk XIII wordt een methode ontworpen, die met deze eis rekening houdt, zich leent voor statistische analyse, en bovendien kan worden toegepast op de in Nederland onvolledig geregistreerde vaccinaties. Deze methode is gebaseerd op de ervaring, dat de in ons land in 1939—1943 tegen diphtherie ingeënte kinderen in hoofdzaak behoorden tot de leeftijdsgroep der 5—14-jarigen (ongeveer de schoolplichtige leeftijd). Indien vaccinatie in staat is diphtheriegevallen te voorkomen, mogen we verwachten, dat zich in gemeenten waar op grote schaal werd ingeënt, betrekkelijk weinig ziektegevallen hebben voorgedaan onder kinderen van 5—14 jaar. In de mate, waarin de leeftijdsverdeling der ziektegevallen in gemeenten met een betrekkelijk goede vaccinatietoestand zich heeft gewijzigd ten opzichte van de leeftijdsverdeling in gemeenten, waar weinig of niet werd ingeënt, bezit men een maatstaf tot bepaling van het resultaat der vaccinaties.

Het onderzoek betrof de jaren 1942 en 1943, en toonde ondubbelzinnig aan, dat de prophylactische inenting tegen diphtherie in staat zijn ziekte- en sterfgevallen te voorkomen. De duidelijkste resultaten werden gevonden bij het onderzoek

over 1943. De beste schatting voor de reductie van het aantal ziektegevallen onder 5—14-jarigen bleek namelijk 67 % te zijn, terwijl de sterfgevallen een reductie van 78 % ondergingen. De uitkomst is statistisch duidelijk significant. Er bestaan bovendien verschillende redenen om aan te nemen, dat het hiermede aangetoonde resultaat der inentingën achterblijft bij het werkelijke.

De resultaten, verkregen met 2 injecties (resp. 20 en 30 Lf) „versterkt anatoxine” waren significant beter dan de resultaten, die werden bereikt met 3 injecties (resp. 8, 16 en 16 Lf) anatoxine. Tevens kon waarschijnlijk worden gemaakt, dat onder de epidemiologische verhoudingen, die bestonden tijdens de jaren waarop het onderzoek betrekking heeft, de invloed der vaccinaties gedurende 3 jaar stand houdt.

In vergelijking met andere landen bleek de vaccinatie-toestand in Nederland bij het begin der laatste epidemie zeer ongunstig te zijn. Per 1 Januari 1942 was slechts ongeveer  $\frac{1}{8}$  deel der kinderbevolking ingeënt.

Per 1 Januari 1944 waren procentueel in de kleinere gemeenten meer vaccinaties verricht dan in de grotere.

*Op grond van de goede resultaten der vaccinaties mogen we aannemen, dat de grote meerderheid van de meer dan 220.000 ziektegevallen, en van de rond 13.000 sterfgevallen, aangegeven in de jaren 1940—1946, zouden zijn voorkomen, indien per 1 Januari 1940 de gehele bevolking of een groot deel ervan, kunstmatig was geïmmuniseerd.*

Het lijkt daarom noodzakelijk de propaganda voor de inentingën tegen diphtherie in Nederland met meer effectieve middelen te voeren dan tot dusverre is geschied.

De systematische vaccinatie en revaccinatie der gehele kinderbevolking van 1—14 jaar worde nagestreefd. Het is evenwel vooral wenselijk de *jonge* kinderen in te enten. Deze immunisatie der kleuters is in dichtbevolkte, kinderrijke streken nog meer dan in het overige gedeelte van het land, een eerste eis. In provincies met een lage index van leeftijdsverdeling, zoals Friesland, Zeeland en Groningen dient tevens inenting der ouderen te worden gepropageerd.

In het laatste hoofdstuk vindt men enkele beschouwingen over de vraag of het in principe mogelijk moet worden geacht de diphtherie geheel uit te roeien.

Tenslotte wordt in het aanhangsel de betekenis van de in dit proefschrift toegepaste statistische methoden verduidelijkt.

## SUMMARY.

This paper tries to give a statistically justified research concerning the epidemiology and prophylaxis of diphtheria.

### Epidemiology.

Diphtheria in the 20th. century up to now showed 3 climaxes, viz. in 1918, 1930 and 1944. The last epidemic has been the greatest after it became compulsory to give notice of cases of illness. From 1940—1946 only more than 220.000 cases of illness, and about 13.000 death's were given notice of. This epidemic, however, was preceded by a period (1933—1940) in which diphtheria had reached an unknown-low level. Considering the mortality-figures of the years 1918—1930 and 1930—1944 (periods lying between two climaxes) it appears that the *average* mortality of these periods was equally high.

The first rising of the diphtheria-figures was perceived in North-Brabant and Limburg. Beforehand an increased morbidity had been reported already from Belgium and Westphalen. From the southern part of the country the epidemic proceeded northward. In Groningen and Friesland the rise appeared 3 years later than in North-Brabant (vid. tabel 6, page 18).

Equally striking as the height of the last epidemic was the unusually high percentage of cases among the older ages (tabel 7, diagram 6). This naturally involved a decline of the percentage of cases under young children. It was, however, remarkable that this last phenomenon didn't hold good for infants The meaning of this will be entered into elsewhere (page 101).

A research, concerning the letality of diphtheria on account of data from the years 1923—1943, showed, that it is highest among infants and lower as the age of the patients is higher. The group of people over 50 years of age only forms an exception (diagram 14, page 31).

The slight mortality among the ages of 15—50 is the cause that the letality-figure is comparatively low in years in which many cases occur among older people. By this circumstance it becomes difficult to compare the letality-figures of different

years, when the distribution of ages in the cases is not the same. To remove this difficulty a standard age-distribution of cases was introduced. By means of this standard the rate of the letality in a certain year could be found, if the age-distribution of the cases noticed would have been identical with the standard chosen (page 129).

To get a good insight into the epidemiology of diphtheria it is necessary to realise the quickness with which the bacillus spreads in a densely populated „durchseucht” area. Arithmetically could be made probable that in such surroundings the majority of the inhabitants gets infected with the bacillus within a few years and that almost everybody gets into contact with it some times in the course of life (chapter II).

By means of the same calculation and using the Schick-line of Zingher was found that as a rule more than one infection with virulent diphtheria-bacilli is necessary to get a negative reaction of Schick. As a normal vaccination with one of the usual vaccins causes a negative reaction of Schick with 95 % of the people inoculated, it has thus also been made probable that an infection with virulent bacilli, latently passing of, usually causes a less strong antitoxic immunity than a vaccination.

The idea „index of infection” tries to express which part of a „durchseucht” population reacts on an infection with manifest morbid symptoms. The figures for this quantity given in literature are widely divergent. They vary from 2—20%. This is not surprising, as the index of infection of diphtheria depends upon a number of inconstant factors, such as the genius epidemicus and the stand of the epidemic or endemic. Besides the result of an attempt to fix this index, is influenced by the state of immunity of the group to which the calculations refer. Making use of the illness-figures of Amsterdam, the age-distribution of these cases and the construction of the population a method was found in order to fix the index of infection, the disturbing factors mentioned above being eliminated as far as possible (chapter IV). By this method the index of infection for Amsterdam in the period 1915—1944 is found to be 10 à 12 %.

In some provinces diphtheria proved to manifest itself constantly more among older people than in other provinces. Thus in 1939 and 1940 the average age of the patients in Gro-

ningen was 22, in Limburg 8 à 9. It had already been pointed out by some people that diphtheria under younger people occurs more in densely than in sparsely populated parts. This phenomenon is usually called *praecession*. Several authors, however, deny the existence of this phenomenon.

First a research was made if in the Netherlands a praecession of cases be proved in densely populated municipalities during the period 1923—1943 (chapter V). This research was concerned with 141.240 cases, the municipalities being classified by the number of inhabitants. As the measure for the age-distribution the following „index of age-distribution” was chosen:

$$I_{a-d} = \frac{\text{number of cases under the ages 0—4}}{\text{number of cases under the ages 15 and older}} \times 100.$$

A research of the connection between density of population and index of age-distribution led to a correlation-coefficient of 0,78. The result was statistically not significant, but it was suggestive.

Grouping the municipalities, not by the number of inhabitants, but by the provinces, groups of municipalities are got which are less homogenous, regarding the density of the population. Yet the differences in age-distribution of the cases proved to be considerably greater between the provinces than between the municipalities, grouped after the number of inhabitants. A closer investigation showed that the differences in age-distribution of the cases, existing between different groups of the population are not only based on differences in density of population but no less on differences in the average size of the families. A statistical analysis led to a multiple correlation-coefficient of no less than 0,94 with a high statistical reliability.

This result forms an important support for the theory of latent immunisation, for if the origin of an antitoxic immunity does not depend upon „biological maturation” (Reifungstheorie”), but is due to contact with the diphtheria-bacillus, the clinical and latent „Durchseuchung” will proceed more quickly in a densely populated area with large families than in a sparsely populated area with few children, because in the former the risk of infection is greater than in the latter.

It became obvious that there were great differences between different parts of the country, not only in age-distrib-

bution of the cases, but also in morbidity. The average morbidity e.g. in Limburg was from 1924—1938  $5,2 \times$  as high as in Friesland. Again the differences in size of the families and in the density of the population proved to be the causes of the divergence of the morbidity-figures (chapter VI). A multiple correlation-calculation between average morbidity, density of population and average size of family led to a multiple correlation-coefficient of 0,97, with a high statistical reliability. The old question about the causes of the differences existing in diphtheria-morbidity between different areas seems to be solved with this.

By the result of this research it has become probable that an important influence on the spreading of diphtheria should be ascribed to the school, — a problem that in literature is not at all agreed upon —. At the same time the theory of the ubiquity of the diphtheria-bacillus becomes dubious by this research, as far as it is concerned with sparsely populated areas with small families.

The remark has been made sometimes that diphtheria occurs so often with people who suffered from the illness already, that there could be no reason to assume that diphtheria leaves behind immunity. On account of the percentage of reinfections, observed by Herderschêe and the index of infection calculated in chapter IV it is made probable that diphtheria procures immunity in bij far the most cases.

The origin of immunity after *latent* infections was supposed already by Bretonneau, but yet different opinions about this question exist in literature.

A second strong argument in favour of the theory of latent immunization was found in the research reported in chapter VII, for it appeared that the municipalities, showing a remarkably high diphtheria-morbidity during the epidemic in 1930, indicated a comparatively low morbidity during the epidemic in 1944, though they have large families, are rather densely populated and possessed a bad state of vaccination. Besides it became clear that in these municipalities few cases occurred especially among people of 15 years and older, i.e. the group that had gone through the epidemic of 1930.

On the other hand it appeared that the immunity got by latent infections is not absolute either, as a significant shifting



of cases to the older groups appeared in the municipalities mentioned as well.

The cause of the appearance of a diphtheria-epidemic forms a problem with which many authors have occupied themselves. In chapter VIII a theory is projected according to which changes in the bacillus are responsible for the origin of an epidemic in the first instance. Several arguments are advanced to make probable that arrears in latent immunization were not the cause of the last epidemic, but had an influence on its extent and the spread to the older groups. The state of war cannot be looked upon as the cause, it cannot have been more than a factor that caused it to reach an unknown height.

### Prophylaxis.

Isolation of patients cannot be looked upon as an effective means to fight diphtheria, as the great majority of the cases is caused by contact with healthy germ-carriers. As the latter form a large, greatly fluctuating part of the population it is impossible to trace and isolate them.

It is little appropriate to apply these measures to germ-carriers one may meet with in the surroundings of diphtheria-patients, for, according to a rough calculation, on an average 200 à 250 healthy germ-carriers should be entirely isolated in order to prevent one case of illness. This number is even 4500—5000 if one wants to prevent one death.

Desinfection of objects the patient has been in contact with seems to be of far inferior importance.

By several reasons even passive immunization with diphtheria-antitoxin can cause but a small decline of morbidity and mortality.

A brief discussion of the history of active immunization against diphtheria (chapter XI) is followed by a short survey of the different vaccins. As inoculation with the nowadays usual vaccins hardly ever causes serious attendant symptoms, the contra-indications of this interference are few and of little importance. Neither does the fear of the existence of a so called „negative phase” seem to be justified.

The numerous statistics trying to show the use of immunization are unreliable in by far the most cases, because they are not statistically analysed or take insufficient account of the necessity that the material should be comparable.

In chapter XIII a method is projected that takes account of this necessity, lends itself to statistical analysis and can be applied to the vaccinations insufficiently registered in the Netherlands. This method is based upon the experience that the children in this country, inoculated against diphtheria in 1939—1943, mainly belonged to the group of 5—14 years of age (about the school-age). If vaccination is able to prevent diphtheria, we may expect that comparatively few cases occurred among the ages 5—14 in municipalities where many people had been inoculated. We possess a standard to fix the result of the vaccinations in the measure in which the age-distribution of the cases in municipalities with a comparatively good state of vaccination has changed with regard to the age-distribution in municipalities where hardly any children were inoculated.

The research was concerned with the years 1942 and 1943 and unmistakably showed that prophylactic immunization against diphtheria is able to prevent cases of illness and of death. The most clear results were found during the research over 1943, as the best estimate for the reduction of the number of cases among the ages 5—14 proved to be 67 %, whereas the cases of death were reduced by 78 %. The result is statistically significant. Besides there are reasons to assume that the result of vaccinations pointed out here, is inferior to the real result. The results obtained by 2 injections (viz. 20 and 30 Lf), „concentrated toxoid” were significant better than the results achieved by 3 injections (viz. 8, 16 and 16 Lf) toxoid.

At the same time it could be made probable that the influence of the vaccinations holds for three years under the epidemiological relations existing during the years the research is concerned with.

As compared with other countries the state of vaccination in Holland proved to be very unfavourable at the beginning of the last epidemic. On January 1. 1942 only about  $\frac{1}{6}$ th. part of the children had been vaccinated.

On January 1. 1944 proportionally more children had been inoculated in the smaller municipalities than in the bigger ones.

*On account of the good results of the vaccinations we may assume that the great majority of the more than 220.000 cases and of the about 1.3000 death's, notified in the years 1940—1946, would have*

*been prevented if the whole population or a great deal of it had been artificially immunized on the first of January 1940.*

Therefore it seems to be necessary to propagate diphtheria-vaccinations in the Netherlands with more effective means than has been done up to now.

Systematic vaccination and revaccination of the whole children-population from 1—14 years should be pursued. It is, however, especially desirable to inoculate the *young* children. The immunization of the latter is a first necessity in densely populated parts with large families even more than in the rest of the country. In provinces with a low index of age-distribution as Friesland, Zeeland and Groningen immunization of older people should be propagated as well.

The last chapter contains a few observations on the question if it should be thought principally possible to stamp out diphtheria entirely.

Finally the meaning of the statistic methods applied in this paper are made clear in the appendix.

## RÉSUMÉ.

Cette thèse s'efforce de donner une étude concernant l'épidémiologie et la prophylaxie de la diphtérie, confirmée par la statistique.

### Epidémiologie.

La diphtérie a montré au cours du vingtième siècle jusqu'ici trois points culminants dans les Pays Bas, c'est-à-dire en 1918, en 1930 et en 1944. La dernière épidémie a été la plus grande depuis que la déclaration obligatoire des cas morbides fut décrétée. Déjà de 1940 à 1946 seulement plus de 220.000 cas morbides et 13.000 cas de décès furent déclarés. Cette épidémie fut pourtant précédée par une époque (1933—1940) pendant laquelle la diphtérie avait atteint un niveau bas sans précédent. Aussi constatons-nous en considérant les chiffres des décès des années 1918—1930 et des années 1930—1944 (époques, situées entre deux points culminants d'épidémie) que la mortalité moyenne de ces périodes a été du même niveau.

La première montée des chiffres de la diphtérie fut constatée en 1938 et en 1939, respectivement au Brabant septentrional et au Limbourg. Avant on avait déjà fait mention d'une morbidité plus élevée en Belgique et en Westphalie. L'épidémie s'orienta vers le Nord après être venue du Sud du pays. La montée ne se produisit que trois ans plus tard au Groningue et au Frise (tableau 6, page 18).

Le pourcentage singulièrement élevé des cas morbides qui se manifesta parmi les groupes de personnes d'un âge plus avancé (tableau 7, graphique 6) fut aussi frappant que l'intensité de la dernière épidémie. Evidemment ce phénomène s'était accompagné d'une baisse du pourcentage des cas morbides rencontrés parmi des enfants jeunes. Il fut pourtant curieux que ce dernier phénomène ne s'appliquait pas aux nourrissons. Au page 101 la signification de ce phénomène est discuté.

Un examen concernant la léthalité de la diphtérie, en vertu des données sur les années 1923—1943, démontra que celle-ci est le plus élevé parmi les nourrissons et plus basse à mesure que l'âge des malades est plus élevé. Seul le groupe des personnes

âgées de cinquante ans et des personnes plus âgées y fait exception (graphique 14, page 31).

La mortalité basse parmi les personnes âgées de quinze à cinquante ans a pour suite que le chiffre total de la léthalité est relativement restreint pendant les années où il y a beaucoup de maladies parmi les personnes plus âgées. C'est par cette circonstance qu'un parallèle entre des chiffres concernant la léthalité d'années distancées qui ont une division selon les âges mutuellement différente, est rendue plus difficile. Pour parer à cet inconvénient nous avons adopté une division-type selon les âges des cas morbides. A l'aide de celle-ci il a été possible de calculer quelle aurait été la léthalité pendant une année déterminée si la division selon les âges des cas morbides observée aurait été égale au taux choisi (page 29).

Pour en arriver à une compréhension de l'épidémiologie de la diphtérie, il est nécessaire de se rendre compte de la rapidité avec laquelle le bacille se propage dans un domaine très peuplé. Nous avons pu rendre vraisemblable de façon arithmétique la théorie que dans un tel milieu la majorité des habitants est contaminée par le bacille au cours d'un nombre restreint d'années et qu'à peu près tout le monde entre en contact avec le bacille un nombre de fois au cours de la vie. (Chapitre II).

A l'aide de la même méthode arithmétique et en utilisant la courbe de S c h i c k de Z i n g h e r nous avons calculé que généralement il faut plus d'une seule infection aux bacilles diphtériques virulents pour obtenir une réaction négative de S c h i c k.

Comme une vaccination normale avec un des vaccins habituels fait naître chez environ 95 % des inoculés une réaction négative de S c h i c k on a par là en même temps rendu vraisemblable qu'une infection causée par des bacilles virulents, suivant son cours de façon latente, provoque d'habitude une immunité antitoxique moins forte qu'une vaccination.

Par la notion „taux de contagion” on tâche d'exprimer quelle partie d'une population réagit à la contagion par symptômes manifestes. Les nombres cités dans la littérature pour cette quantité diffèrent fort, en effet elles varient de 2 à 20 %. Cela n'est pas forcé d'exciter l'étonnement, car le taux de contagion de la diphtérie dépend d'un certain nombre d'éléments inconstants, tels que le genius epidemicus et la condition de l'épidémie ou de l'endémie. De plus le résultat d'un effort de

déterminer ce taux est influencé par l'état d'immunité du groupe de la population auquel se rapportent les calculs. Tout en utilisant les chiffres de la morbidité d'Amsterdam, la division selon les âges de ces cas morbides et la construction selon les âges de la population, nous avons élaboré une méthode pour déterminer le taux de la contagion, où les éléments gênants susmentionnés sont éliminés le plus possible. (Chapître IV). Selon cette méthode on obtient pour Amsterdam sur la période 1915—1944 un taux de contagion de 10 à 12 %.

Dans quelques provinces du pays nous constatons que la diphtérie se manifesta constamment plus parmi les groupes composés des personnes plus âgées que dans d'autres provinces. Ainsi en 1939 et en 1940 l'âge moyen des malades fut en Groningue vingt-deux ans, au Limbourg huit à neuf ans. Certains auteurs avaient déjà signalé avant, que la diphtérie se manifeste généralement plus chez les personnes plus jeunes dans les régions très peuplées que dans les régions peu peuplées. On a l'habitude d'appeler ce phénomène *la précession*. Plusieurs auteurs en nient pourtant l'existence.

Premièrement j'ai examiné si je pouvais démontrer aux Pays-Bas sur l'époque de 1923 à 1943 dans les communes très peuplées une précession des cas morbides (Chapître V). Cet examen se rapporta à 141.240 cas morbides. Dans ce but les communes furent groupées selon le nombre d'habitants. Pour mesure pour la division des âges des cas morbides fut choisi le „taux de la division selon les âges” :

$$T = \frac{\text{Nombre de cas morbides parmi les enfants âgés de 0 à 4 ans}}{\text{Nombre de cas morbides parmi les personnes âgés de 15 ans et plus}} \times 100.$$

Un examen concernant les rapports entre la densité de la population et le taux de la division selon les âges mena à un coefficient corrélatif de 0.78. Le résultat n'était pas significatif, mais bien suggestif au point de vue statistique.

Cependant, si l'on ne groupe point les communes d'après le nombre d'habitants, mais d'après les provinces, on obtient des groupes de communes qui sont moins homogènes à l'égard de la densité de la population. Pourtant les différences d'une division selon les âges des cas morbides existant entre les provinces paraissent être considérablement plus grandes qu'entre les communes groupées d'après le nombre d'habitants. Un examen subséquent démontra que les différences de la division selon

les âges des cas morbides existant entre les différents groupes de la population, ne sont pas uniquement basées sur des différences dans la densité de la population, mais également sur des différences dans la grandeur moyenne des familles. Une analyse statistique mena à un coefficient corrélatif multiple n'étant pas plus bas que 0.94 avec une véracité statistique très élevée.

Ce résultat constitue un appui important en faveur de la théorie de l'immunisation inapparente. Car si la naissance d'une immunité antitoxique ne dépend pas d'une „maturation biologique”, mais se base sur le contact avec le bacille, les contaminations manifestes et inapparentes suivront plus rapidement leurs cours dans un milieu très peuplé, riche en enfants, puisque dans le premier milieu les chances de contagion seront plus grandes que dans le second.

Il paraîssa qu'il n'y avait pas seulement de grandes différences entre divers domaines concernant la division selon les âges des cas morbides, mais aussi des différences importantes quant à la morbidité. Ainsi de 1924 à 1938 la morbidité moyenne au Limbourg était 5,2 fois plus élevée que celle en Frise. On constata que ce furent encore les différences concernant la grandeur de la famille et la densité de la population qui causent les divergences entre les chiffres de la morbidité (Chapître VI).

Un calcul corrélatif multiple entre la morbidité moyenne, la densité de la population, et la grandeur moyenne de la famille mena vers un coefficient corrélatif multiple de 0.97, ayant une grande véracité statistique. A ce qu'il paraît le vieux problème concernant la cause des différences existant entre la morbidité de la diphtérie en divers domaines a été résolu de cette façon.

Le résultat de cet examen a rendu vraisemblable qu'on doit reconnaître à l'école aussi une influence assez importante sur la propagation de la diphtérie, problème sur lequel on n'est pas du tout d'accord dans la littérature. La théorie de l'ubiquité du bacil diphtérique devient également dubieuse par cet examen, en tant qu'elle se rapporte à des régions peu peuplées, pauvres en enfants.

Selon certaines auteurs on constate si fréquemment des cas de diphtérie chez des personnes qui ont souffert déjà autrefois de cette maladie qu'on n'aurait pas de raison de croire que la diphtérie laisse une immunité. En vertu du pourcentage

de réinfections observées par Herderschêe et du taux de contagion calculé dans le chapitre IV on rend vraisemblable que la diphtérie procure l'immunité dans la plus grande majorité des cas.

M. Bretonneau s'est déjà douté de la naissance de l'immunité après des infections *inapparentes*, mais il y a toujours des différences d'opinion à ce sujet dans la littérature.

Dans l'examen mentionné dans le chapitre VII on trouve un second argument probant pour la théorie de l'immunisation inapparente. En effet, il parut que les communes présentant une morbidité remarquablement élevée pendant l'épidémie de 1930, montrèrent une morbidité relativement basse pendant l'épidémie de 1944, quoiqu'elles soient riches en enfants et relativement bien peuplées et que les vaccinations y fussent relativement rares. De plus il a constaté qu'il y a eu notamment dans ces communes pendant la dernière épidémie peu de cas morbides parmi les personnes âgées de quinze ans et les personnes plus âgées, c'est-à-dire les âges qui avaient traversé l'épidémie de 1930.

Il apparut d'autre part, que l'immunité acquise par des infections inapparentes n'est pas absolue, parce qu'il y a aussi dans les communes mentionnées un déplacement significatif des cas morbides vers la groupe des personnes plus âgées.

La cause de la naissance d'une épidémie de diphtérie constitue un problème qui a occupé de nombreux auteurs. Dans le chapitre VIII nous avons ébauché une théorie, selon laquelle des altérations dans le bacille doivent en premier lieu être rendues responsable de la naissance d'une épidémie. Plusieurs arguments pour rendre vraisemblable qu'un retard dans l'immunisation inapparente n'a pas été la cause de la dernière épidémie, mais a bien influencé son étendue et son expansion vers des groupes de personnes d'âges plus élevés, ont été apporté. Les circonstances produites par la guerre ne sauraient être considérées comme sa cause: tout au plus elles peuvent avoir été un élément qui a fait atteindre une intensité inconnue à l'épidémie.

### **Prophylaxie.**

La plus grande majorité des cas morbides étant causée par le contact avec des porteurs de bacilles bien portants, l'isolation des malades ne saurait être considérée comme un moyen



efficace dans la lutte contre la diphtérie. Vu que les porteurs de bacilles forment une grande partie fort flottante de la population, il est impossible de les dépister et de les isoler. Il est très peu adéquat au but d'appliquer ces moyens aux porteurs de bacilles qu'on peut rencontrer dans l'entourage de ceux qui sont malades de la diphtérie. Selon un calcul approximatif on doit en effet isoler complètement 200 à 250 porteurs de bacilles bien portants pour prévenir un seul cas morbide. Ce nombre se monte même à 4500 ou à 5000, si l'on veut prévenir un seul décès.

La désinfection d'objets avec lesquels le malade est entré en contact, semble être d'un intérêt minime.

Pour différentes raisons l'immunisation passive par le sérum antidiphtérique ne saurait faire baisser que légèrement la morbidité et la mortalité.

Après un compte-rendu concis de l'histoire de l'immunisation active contre la diphtérie (chapitre XI), nous faisons suivre un aperçu des différents vaccins. Comme la vaccination au moyen des vaccins utilisés de nos jours ne donne que rarement ou jamais lieu à des phénomènes secondaires graves, les indications contraires à cette intervention sont peu nombreuses et peu significatives. La crainte de l'existence possible d'une période dite „phase négative” semble être aussi sans fondement.

Les statistiques nombreuses s'efforçant de démontrer l'utilité des vaccinations sont dans la majeure partie des cas sujettes à caution, ou bien parce qu'elles n'ont pas été analysées de façon statistique, ou bien parce qu'on y tient insuffisamment compte de la condition d'une comparabilité du matériel.

Dans le chapitre XIII une méthode est esquissée qui tient compte de cette condition, se prête à l'analyse statistique, et de plus peut être appliquée aux inoculations incomplètement enregistrées aux Pays-Bas. Cette méthode se base sur l'expérience que les enfants inoculés de 1939 à 1943 dans les Pays-Bas contre la diphtérie appartenaient principalement au groupe des enfants âgées de 5 à 14 ans (environ l'âge scolaire). Si l'inoculation est à même de prévenir des cas de diphtérie, nous pouvons nous attendre à ce qu'il se soit présenté relativement peu de cas morbides parmi les enfants de cinq à quatorze ans dans les communes où l'on a pratiqué l'inoculation en grand. On possède une mesure pour déterminer le résultat des inocula-

tions en se rendant compte à quel point la division selon les âges des cas morbides s'est modifiée dans les communes ayant un niveau d'inoculation relativement bon, à l'égard de la division selon les âges dans les communes où l'on a peu ou pas vacciné.

L'examen se rapportait aux années 1942 et 1943 et démontrait nettement que les vaccinations prophylactiques contre la diphtérie sont capables de prévenir des cas morbides et des décès. Les résultats les plus frappants furent trouvés lors de l'examen sur 1943. La meilleure estimation quant à la réduction du nombre de cas morbides parmi les enfants âgés de 5 à 14 ans parut en effet être 67 %, tandis que les décès subirent une réduction de 78 %. Le résultat est nettement significatif au point de vue statistique. Il existe en outre plusieurs raisons de croire que le résultat des inoculations signalé ainsi est moindre que le résultat véritable.

Les résultats obtenus par deux injections (respectivement 20 et 30 Lf.) d'„anatoxine concentrée" étaient meilleurs (significatif au point de vue statistique) que les résultats obtenus par 3 injections (respectivement 8, 16 et 16 Lf.) d'anatoxine.

De même on a pu rendre vraisemblable que l'influence des inoculations se maintient pendant trois ans étant donnés les circonstances épidémiologiques existant pendant les années auxquelles l'examen se rapporte.

Le niveau de vaccination parut être très défavorable comparé à celui d'autres pays lors du début de la dernière épidémie. Le 1er Janvier 1942 seule environ une sixième partie de la population enfantine avait été inoculée.

Le 1er Janvier 1944 on avait fait plus d'inoculations dans les communes de moindre importance, que dans les plus grandes communes.

*En vertu des bons résultats des inoculations nous pouvons admettre que la grande majorité des plus de 220.000 cas morbides et des 13.000 cas de décès, annoncés dans les années 1940 à 1946 auraient pu être évités si toute la population ou une grande partie d'entre elle avait été immunisée artificiellement le 1er janvier 1940.*

C'est pourquoi il paraît être nécessaire de faire de la propagande pour les vaccinations contre la diphtérie aux Pays-Bas par des moyens plus effectifs qu'on ne l'a fait jusqu'ici.

Qu'on vise à la vaccination et à la révaccination systéma-

tiques de toute la population composée des enfants âgés de 1 à 14 ans. Cependant il est surtout désirable d'inoculer les enfants *jeunes*. Cette immunisation des mioches est une condition de première nécessité dans les régions très peuplées, riches en enfants, encore plus que dans les autres parties du pays. Dans les provinces ayant un taux de la division selon les âges bas, telles que la Frise, la Zélande et la Groningue, on doit également propager l'inoculation des personnes plus âgées.

Dans le dernier chapitre on trouve quelques observations sur la question de savoir si on doit juger possible en principe d'exterminer complètement la diphtérie.

Enfin nous élucidons dans l'appendice la signification des méthodes statistiques appliquées dans cette thèse.

## ZUSAMMENFASSUNG.

Diese Dissertation versucht, eine statistisch belegte Untersuchung über die Epidemiologie und die Prophylaxe der Diphtherie darzubieten.

### Epidemiologie.

Die Diphtherie hat im 20. Jahrhundert in Niederland bisher drei Gipfel aufgewiesen, und zwar in den Jahren 1918, 1930 und 1944. Die letztgenannte Epidemie war die umfangreichste, seitdem die Meldepflicht von Krankheitsfällen eingeführt wurde; in den Jahren 1940 bis einschliesslich 1946 betrug die Zahl der angegebenen Krankheitsfälle schon mehr als 220.000, diejenige der gemeldeten Sterbefälle ung. 13.000. Beachtenswert ist jedoch der Umstand, dass dieser Epidemie ein Zeitraum voranging (1933—1940), in welchem die Diphtherie ein ungewöhnlich niedriges Niveau erreichte. Bei Betrachtung der Mortalitätsziffern der beiden Zeiträume 1918—1930 und 1930—1944, die zwischen zwei Epidemiegipfeln liegen, zeigt sich denn auch, dass die *mittlere* Sterblichkeit dieser Perioden gleich hoch war.

Die erste Zunahme der Diphtherieziffern wurde in den Jahren 1938 und 1939, bzw. in Nord-Brabant und Limburg beobachtet. Vorher war schon eine erhöhte Morbität in Belgien und Westfalen vermeldet worden. Vom Süden des Landes aus schritt die Epidemie in nördlicher Richtung fort. In Groningen und Friesland trat die Zunahme erst 3 Jahre später auf als in Nord Brabant (Tabelle 6, S. 18).

Ebenso auffallend wie der Umfang der letzten Epidemie war der ungewöhnlich hohe Prozentsatz Krankheitsfälle, der unter den höheren Altersgruppen zu verzeichnen war (Tabelle 7; graphische Darstellung 6). Naturgemäss ging neben dieser Zunahme eine Abnahme des Prozentsatzes Krankheitsfälle unter jungen Kindern einher. Merkwürdig war jedoch, dass diese letztere Erscheinung nicht für die Säuglinge galt. Auf die Bedeutung dieses Momentes wird an anderer Stelle (S. 101) näher eingegangen.

Eine Untersuchung über die Letalität der Diphtherie auf Grund der Daten für die Jahre 1923—1943 zeigte, dass diese am höchsten unter den Säuglingen war und mit dem höheren

Alter der Patienten sinkt. Nur die Altersgrenze der Patienten von 50 und mehr Jahren macht eine Ausnahme hiervon (graphische Darstellung 14, S. 31).

Die geringe Sterblichkeit unter den 15—50-jährigen Patienten bewirkt, dass die Gesamtsterblichkeitsziffer verhältnismäßig niedrig in den Jahren ist, in welchen viele Krankheitsfälle unter Aelteren vorkommen. Durch dieses Moment wird eine Vergleichung der Letalitätsziffern von auseinanderliegenden Jahren, die eine untereinander verschiedene Altersverteilung der Krankheitsfälle aufweisen, erschwert. Um diesen Uebelstand zu beheben, wurde eine Standard-Altersverteilung der Krankheitsfälle vorgenommen. Mit deren Hilfe konnte berechnet werden, wie hoch die Letalität in einem bestimmten Jahre gewesen sein würde, wenn die beobachtete Altersverteilung der Krankheitsfälle dem gewählten Standard (S. 29) gleich gewesen wäre.

Um einen guten Einblick in die Epidemiologie der Diphtherie zu erhalten, ist es notwendig, sich Rechenschaft von der Schnelligkeit zu geben, mit welcher der Bazillus sich in einem dichtbevölkerten durchseuchten Gebiete verbreitet. Rechnerisch konnte wahrscheinlich gemacht werden, dass in einem solchen Milieu die grösste Zahl der Einwohner im Laufe einer geringen Anzahl Jahre mit dem Bazillus infiziert wird, und dass fast jeder im Laufe des Lebens einige Male mit dem Bazillus in Berührung kommt (Kapitel II).

Mit Hilfe derselben Rechenmethode und Verwendung der Zingherischen Schick-Kurve wurde berechnet, dass gewöhnlich mehr als eine Infektion mit virulenten Diphtheriebazillen erforderlich ist, einen negativen Schick-Test zu bekommen. Da eine normale Impfung mit einem der gebräuchlichen Impfstoffe bei ungefähr 95 % der Impflinge einen negativen Schick-Test hervorruft, ist hiermit zugleich wahrscheinlich gemacht, dass eine latent verlaufende Infektion mit virulenten Bazillen gewöhnlich eine weniger starke antitoxische Immunität erzeugt als eine Impfung.

Mit dem Begriff „Kontagionsindex“ versucht man auszudrücken, welcher Teil einer durchseuchten Bevölkerung auf Infektion mit manifesten Krankheitserscheinungen reagiert. Die für diese Grösze in der Literatur angegebenen Zahlen weichen stark von einander ab; sie variieren nämlich von 2—20 %. Dies braucht nicht zu verwundern, da der Kontagionsindex

von Diphtherie von einer Anzahl inkonstanter Faktoren abhängig ist, wie dem Genius epidemicus und dem Stande der Epidemie oder Endemie. Ausserdem wird das Ergebnis eines Versuches diesen Index festzustellen, durch den Immunitätszustand der Bevölkerungsgruppe, auf welchen die Berechnungen Bezug haben, beeinflusst. Unter Verwendung der Krankheitsziffern von Amsterdam, der Altersverteilung dieser Krankheitsfälle und des Bevölkerungsaufbaues, wurde ein Verfahren zur Bestimmung des Kontagionsindex ausgearbeitet, wobei die oben genannten störenden Faktoren möglichst eliminiert werden (Kapitel IV). Nach diesem Verfahren bekommt man für Amsterdam für den Zeitraum 1915—1944 einen Kontagionsindex von 10—12 %.

In einigen Provinzen des Landes zeigte sich, dass die Diphtherie sich konstant mehr unter den höheren Altersgruppen manifestierte als in anderen Provinzen. So war in den Jahren 1939 und 1940 das mittlere Alter der Patienten in Groningen dasjenige von 22 Jahren, in Limburg das von 8—9 Jahren. Schon früher war von einigen darauf hingewiesen, dass die Diphtherie in dichtbevölkerten Gebieten im allgemeinen mehr bei Jüngeren vorkommt als in dünnbevölkerten. Diese Erscheinung pflegt man als *Präzession* zu bezeichnen. Von verschiedenen Autoren wird das Bestehen einer solchen Präzession jedoch geleugnet.

Zunächst wurde untersucht, ob in Niederland für den Zeitraum 1923—1943 in dichtbevölkerten Gemeinden eine Präzession der Krankheitsfälle nachgewiesen werden konnte (Kapitel V). Diese Untersuchung erstreckte sich auf 141.240 Krankheitsfälle. Die Gemeinden wurden hierbei nach der Anzahl Einwohner gruppiert. Als Mass für die Altersverteilung der Krankheitsfälle wurde ein „Altersverteilungsindex“ gewählt.

$$I = \frac{\text{Anzahl Krankheitsfälle unter 0—4-Jährigen}}{\text{Anzahl Krankheitsfälle unter 15-Jährigen und Aeltern}} \times 100$$

Eine Untersuchung nach dem Zusammenhange zwischen der Bevölkerungsdichtigkeit und dem Altersverteilungsindex führte zu einem Korrelationskoeffizienten von 0,78. Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant, wohl aber suggestiv.

Gruppiert man die Gemeinden nicht nach der Anzahl Einwohner, sondern nach den Provinzen, dann bekommt man Gemeindegruppen, die in bezug auf die Bevölkerungsdichtigkeit weniger homogen sind. Doch zeigt es sich, dass die zwischen den Provinzen bestehenden Unterschiede in der

Altersverteilung der Krankheitsfälle erheblich grösser sind als zwischen den nach der Anzahl Einwohner gruppierten Gemeinden. Eine nähere Untersuchung zeigte, dass die zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen bestehenden Unterschiede in der Altersverteilung der Krankheitsfälle nicht allein auf Unterschieden in der Dichtigkeit der Bevölkerung, sondern ebenso sehr auf Unterschieden in der durchschnittlichen Familiengrösze beruhen. Statistische Analyse führte zu einem multiplen Korrelationskoeffizienten von nicht weniger als 0,94 mit einer hohen statistischen Zuverlässigkeit.

Dieses Ergebnis stellt eine starke Stütze für die Theorie der latenten Immunisierung dar. Denn wenn das Entstehen einer antitoxischen Immunität nicht von „biologischer Reifung“ abhängig ist, sondern auf Kontakt mit dem Diphtheriebazillus beruht, werden in einem dichtbevölkerten, kinderreichen Milieu die klinische und die latente Durchseuchung schneller verlaufen als in einem dünnbevölkerten, kinderarmen Milieu, da in dem ersteren die Aussicht auf Ansteckung grösser ist als in dem zweiten.

Es zeigte sich, dass zwischen verschiedenen Gebieten nicht allein grosse Unterschiede in Altersverteilung der Krankheitsfälle, sondern auch bedeutende Unterschiede in Morbidität bestanden. So war in den Jahren 1924—1938 die durchschnittliche Morbidität von Limburg 5,2 mal so hoch als diejenige von Friesland. Es stellte sich wieder heraus, dass es die Unterschiede in Familiengrösze und Bevölkerungsdichtigkeit waren, welche das Divergieren der Morbiditätsziffern verursachten (Kapitel VI). Eine multiple Korrelationsrechnung zwischen mittlerer Morbidität, Bevölkerungsdichtigkeit und mittlerer Familiengrösze führte zu einem multiplen Korrelations-Koeffizienten von 0,97 mit einer hohen statistischen Zuverlässigkeit. Wie es scheint, ist hiermit das alte Problem über die Ursache der zwischen verschiedenen Gebieten bestehenden Unterschiede in Diphtheriemorbidität gelöst.

Durch das Ergebnis dieser Untersuchung ist es wahrscheinlich geworden, dass auch der Schule ein nicht unerheblicher Einfluss auf die Verbreitung der Diphtherie zuerkannt werden muss, ein Problem, betreffs dessen in der Literatur keineswegs Einstimmigkeit besteht. Zugleich wird durch diese Untersuchung die Ubiquitätstheorie zweifelhaft, fürsoweit sie auf dünnbevölkerte, kinderarme Gebiete Bezug hat.

Nach Meinung einiger Autoren sollen Diphtheriefälle bei Personen, die schon früher an dieser Krankheit gelitten haben, so oft angetroffen werden, dass kein Grund zu der Annahme besteht, dass Diphtherie Immunität hinterlässt. Auf Grund des von H e r d e r s c h ê e wahrgenommenen Prozentsatzes Zweiterkrankungen und des in Kapitel IV berechneten Kontagionsindex wird wahrscheinlich gemacht, dass Diphtherie in den weitaus meisten Fällen Immunität herbeiführt.

Das Entstehen von Immunität nach *latenten* Infektionen wurde schon von B r e t o n n e a u vermutet, aber noch immer besteht diesbezüglich in der Literatur Meinungsverschiedenheit.

Für die Theorie der latenten Immunisierung wurde ein zweites, kräftiges Argument in der in Kapitel VII vermeldeten Untersuchung gefunden. Es zeigte sich nämlich, dass die Gemeinden, die während der Epidemie von 1930 eine auffallend hohe Diphtherie-morbidität aufwiesen, während der Epidemie von 1944 eine relativ niedrige Morbidität zeigten, obgleich sie kinderreich und verhältnismässig dichtbevölkert sind und der Impfzustand schlecht war. Ausserdem wurde deutlich, dass in diesen Gemeinden während der letzten Epidemie wenige Krankheitsfälle unter den Fünfzehnjährigen und Älteren —, der Altersgruppe also, welche die Epidemie von 1930 mitgemacht hatte —, vorkamen.

Andererseits ergab sich, dass auch die durch latente Infektionen erhaltene Immunität nicht absolut ist, da auch in genannten Gemeinden eine bedeutsame Verschiebung der Krankheitsfälle nach den älteren Altersgruppen aufgetreten ist.

Die Ursache des Auftretens einer Diphtherieepidemie stellt ein Problem dar, das zahlreiche Untersucher beschäftigt hat. In Kapittel VIII wird eine Theorie entworfen, nach welcher in erster Instanz Veränderungen in dem Bazillus für das Entstehen einer Epidemie haftbar gemacht werden müssen. Es werden verschiedene Argumente angeführt, um wahrscheinlich zu machen, dass Rückstand in latenter Immunisierung nicht die Ursache der letzten Epidemie gewesen ist, aber dass der Rückstand wohl Einfluss auf deren Umfang und auf die Ausbreitung nach den höheren Altersgruppen gehabt hat. Die Kriegsverhältnisse können nicht als Ursache betrachtet werden; sie können wohl ein Faktor gewesen sein, der bewirkte, dass die Epidemie eine ungekannte Höhe erreichte.



## Prophylaxe.

Isolierung von Kranken kann nicht als ein definitiv wirksames Mittel zur Bekämpfung der Diphtherie betrachtet werden, da die grosse Mehrheit der Krankheitsfälle durch Kontakt mit gesunden Bazillenträgern verursacht wird. Da diese letzteren einen grossen, stark fluktuierenden Bevölkerungsteil darstellen, ist es unmöglich, sie aufzuspüren und zu isolieren. Das Anwenden dieser Massnahmen auf Bazillenträger, die man in der Umgebung von Diphtheriepatienten antreffen kann, ist sehr wenig zweckmässig. Nach einer globalen Berechnung muss man nämlich durchschnittlich 200—250 gesunde Bazillenträger völlig isolieren, um *einem* Krankheitsfalle vorzubeugen. Diese Zahl beträgt sogar 4500—5000 Personen, wenn man einem Sterbefall vorbeugen will.

Desinfektion von Gegenständen, mit welchen der Patient Kontakt gehabt hat, scheint von sehr untergeordneter Bedeutung zu sein.

Durch verschiedene Ursachen kann auch die passive Immunisierung mit Antidiphtherieserum nur in geringem Masse ein Sinken der Morbidität und Mortalität herbeiführen.

Nach einer kurzgefassten Besprechung der Geschichte der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie (Kapitel XI) folgt eine kurze Uebersicht über die verschiedenen Impfstoffe. Da Impfung mit den gebräuchlichen Impfstoffen selten oder nie Anlass zu ernstern Nebenerscheinungen gibt, sind die Kontraindikationen dieses Eingriffes gering in Anzahl und Bedeutung. Auch die Furcht vor dem Bestehen einer sogenannten „negativen Phase“ scheint unbegründet.

Die zahlreichen Statistiken, die versuchen den Nutzen der Impfungen nachzuweisen, sind in weitaus den meisten Fällen unzuverlässig, und zwar dadurch, dass sie nicht statistisch analysiert sind oder unzureichend die Forderung der Vergleichbarkeit des Materials berücksichtigen.

In Kapitel XIII wird eine Methode entworfen, die dieser Forderung Rechnung trägt, sich für statistische Analyse eignet und ausserdem auf die in Niederland unvollständig registrierten Impfungen angewandt werden kann. Diese Methode ist auf der Erfahrung basiert, dass die in Niederland in den Jahren 1939—1943 gegen Diphtherie eingepflichten Kinder in Hauptsache zu der Altersgruppe der 5—14-jährigen gehörten (ungefähr dem schulpflichtigen Alter). Wenn Impfung imstande

ist, Diphtheriefällen vorzubeugen, dürfen wir erwarten, dass in Gemeinden, in welchen in groszem Maszstabe geimpft wurde, relativ wenig Krankheitsfälle unter Kindern von 5—14 Jahren vorkamen. In dem Masze, in welchem die Altersverteilung der Krankheitsfälle in Gemeinden mit einem verhältnismässig guten Impfungszustand sich in bezug auf die Altersverteilung in Gemeinden, wo wenig oder nicht geimpft wurde, geändert hat, besitzt man einen Maszstab zur Bestimmung des Resultates der Impfungen.

Die Untersuchung betraf die Jahre 1942 und 1943 und zeigte eindeutig, dass die prophylaktischen Impfungen gegen Diphtherie imstande sind, Krankheits- und Sterbefällen vorzubeugen. Die deutlichsten Resultate wurden bei der Untersuchung über 1943 gefunden. Die beste Schätzung für die Reduktion der Anzahl Krankheitsfälle unter 5—14-jährigen war nämlich 67 %, während die Sterbefälle eine Reduktion von 78 % erfuhren. Das Resultat ist statistisch deutlich signifikant. Es gibt ausserdem verschiedene Gründe anzunehmen, dass das hiermit erwiesene Resultat der Impfungen hinter dem wirklichen zurückbleibt. Die Ergebnisse, die mit zwei Injektionen (bezw. 20 und 30 Lf) „verstärktem Toxoid“ erhalten wurden, waren signifikant besser als die Resultate, die mit drei Injektionen (bezw. 8, 16 und 16 Lf) Toxoid erreicht wurden.

Zugleich konnte wahrscheinlich gemacht werden, dass unter den epidemiologischen Verhältnissen, die während der Jahre bestanden, auf welche die Untersuchung Bezug hat, der Einfluss der Impfungen 3 Jahre standhält.

Im Vergleich zu anderen Ländern zeigte sich, dass der Impfungszustand in Niederland beim Anfange der letzten Epidemie sehr ungünstig war. Am 1. Januar 1942 war nur ungefähr ein Sechstel der Kinderbevölkerung eingepfht.

Am 1. Januar 1944 waren prozentual in den kleineren Gemeinden mehr Impfungen ausgeführt worden als in den grösseren.

*Auf Grund der guten Resultate der Impfungen dürfen wir annehmen, dass die grosse Mehrheit der mehr als 220.000 Krankheitsfälle und der ung. 13.000 in den Jahren 1940—1946 angegebenen Sterbefälle verhindert worden wäre, wenn bis zum 1. Januar 1940 die ganze Bevölkerung oder ein groszer Teil derselben künstlich immunisiert worden wäre.*

Es scheint daher notwendig, die Propaganda für die Impfungen gegen diphtherie in Niederland hinfort mit wirksameren Mitteln zu führen, wie dies bisher geschehen ist.

Es werde die systematische Impfung und Wiederimpfung der gesamten Kinderbevölkerung von 1—14 Jahren erstrebt. Vor allem ist es jedoch erwünscht, die *jungen* Kinder einzupflegen. Diese Immunisierung der vorschulpflichtigen Kinder ist in dichtbevölkerten, kinderreichen Gegenden noch mehr als in dem übrigen Teile des Landes ein erstes Erfordernis. In Provinzen mit einem niedrigen Altersverteilungsindex, wie Friesland, Seeland und Groningen, ist zugleich Einimpfung der älteren Personen zu propagieren.

Im letzten Kapitel findet man einige Betrachtungen über die Frage, ob es im Prinzip für möglich erachtet werden musz die Diphtherie völlig auszurotten.

Schliesslich wird in dem Anhang die Bedeutung der in dieser Dissertation angewendeten statistischen Methoden verdeutlicht.

## AANGEHAALDE LITERATUUR.

- Anderson, G. W.* Trends in diphtheria. Med. Off., nr. 2019, p. 133, 1947.
- Angerer, K. v.* Berechnungen über die Ausbreitung der Diphtherie in Schule und Haus. Arch. f. Hyg. u. Bakt. 111, S 38, 1934.
- Ascher.* Die Wirksamkeit unserer Sanitätspolizeilichen Masznahmen gegen Scharlach und Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. 55, S. 490, 1929.
- Bakker, O.* Statistiek. Een inleiding tot de statistische methode en haar toepassingen. 3e dr. Purmerend 1941.
- Bandi, I. und E. Gagnoni.* Die Vaccination gegen Diphtherie. Centrbl. f. Bakt. Paras. u. Inf. Orig. 41, S. 386 u. 487, 1906.
- Barnhoorn, J. J.* Actieve immunisatie tegen diphtherie. N. T. v. G., nr. 9, blz. 89, 1945.
- Bauer, J.* Beiträge zur activen Immunisierung gegen Diphtherie. Arch. f. Kinderh. 66, S. 414, 1918.
- Behrendt, H.* Über den Einfluss der sozialen Lage auf die Morbidität an Scharlach und Diphtherie. Zschr. f. Hyg. u. Inf. 106, S. 556, 1926.
- Behring, E.* Die Geschichte der Diphtherie, mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre. Leipzig 1893.
- Behring, E. von,* Gesammelte Abhandlungen. Neue Folge. 1915.
- Benda.* Scharlach und Diphtherie in ihrer Beziehungen zur socialen Lage. Berl. Kl. Woch. 52, S. 372, 1915.
- Blauner, S. A.* Diphtheria among immunized children. Am. Journ. Dis. Childr. Vol. 21, p. 472, 1921.
- Blondeau, M., P. Février et J. Gruner.* L'état sanitaire de la population allemande du secteur français de Berlin. Pres. Méd. 22 Juin, p. 422, 1946.
- Boeckel, L. van.* Rapport sur les renseignements et les résultats, acquis en Belgique, concernant les diverses méthodes d'immunisation artificielle active contre la diphtérie. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. 42, p. 1098, 1928.
- Bojlsen, K.* Aktiv Immunisering mod Difteri. Ugeskrift for Laeger, Nr. 35, S. 1107, 1941.
- Bok, S. T.* De gedachtengang van de Statistica. Leiden 1946.  
— Tussen meten en oordelen. In *bewerking*.
- Bókay, J. von.* Die Diphtherie seit Bretonneau. Erg. d. Inn. Med. u. Kinderh. 42. Band, S. 463; 43. Band, S. 428, 1932.
- Bokkel Huinink, A. ten.* Entingen tegen diphtherie. Diss. Leiden 1919.  
— Kindersterfte. In: *Banning c.s.*: Hygiënische Voorlichting, 2e dr., Zwolle 1942.
- Borst, W. H.* De behandeling van diphtherie-bacillendragers met plaatselijk toegediend penicilline. N. T. v. G. 92, nr. 1, blz. 12, 1948.
- Bousfield, G.* Restoration of diphtheria immunity without injections. Brit. Med. Journ., p. 833, 1945.  
— and *W. King-Brown.* Diphtheria immunization with finely atomised formoltoxoid. Lancet I, p. 491, 1938.
- Braun, W.* Weiterer Beitrag zur Frage der Diphtheriebekämpfung und Diphtherieprophylaxe. Dtsch. med. Wschr. XL, nr. 23, S. 1166, 1914.
- Bretonneau, P.* Die Diphtherie, über die spezifischen Entzündungen der Schleimhaut . . . u. s. w. 1820—1826. Im Deutsche übersetzt von M. Nülle. Berlin 1927.

- Sur les moyens de prévenir le développement et les progrès de la diphthérie. Arch. gén. de Méd. V. serie, tome V, p. 1; tome VI, p. 257, 1855.
- Bruce Brooks, E.* Am. Journ. Child. 46, 6, 1933. Geref. in Jahrb. f. Kinderh. 142, S. 375, 1934.
- Bühler, E.* Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie-Immunität. Verh. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med., 49. Kongress, S. 368, 1937.
- Bürgers, Th. J.* Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung. Erg. d. Hyg., Bakt., Immf., u. Exp. Ther. 17, S. 231, 1935.
- Busson, B.* und *E. Löwenstein.* Ueber aktive Schutzimpfung bei Diphtherie. Zschr. f. d. ges. exp. Med. 11, S. 337, 1920.
- Chura, A. J.* Die Diphtherie in Bratislava seit Beginn des XIX. Jahrhunderts. Jahrb. f. Kinderh. 130, S. 79, 1931.
- Claes, W.* Die Diphtherie in Mühlhausen. Inaug. Diss. Berlin, 1870.
- Clauberg, K. W.* und *K. Marcuse.* Zeigt der Diphtheriebazillus jahreszeitliche Schwankungen seiner Virulenz? Zentrbl. f. Bakt., Paras. u. Inf. 1e Abt., Orig., 121, S. 229, 1931.
- Cobbett, L.* An outbreak of diphtheria, checked by prophylactic use of antitoxin, and the isolation of infected persons. Journ. of Hyg., Vol I, p. 228, 1901.
- Cowie, A. M.* Observations on the intradermal and repeated intradermal injection of diphtheria toxin, with reference to the Schick-test. Am. Journ. Dis. Child. Vol. 12, p. 266, 1916.
- Deadman, W. J.* and *F. J. Elliott.* The laboratory history of diphtheria in Hamilton. Canad. Publ. Health Journ. 24, p. 137 1933.
- Dean, G.* zie *Nuttall* and *Graham Smith*, 1913.
- Degkwitz, R.* Akute Infektionskrankheiten im Kindesalter. Klin. Woch. 4, Nr. 25, S. 1197, 1925.
- Diphtherieprobleme. Klin. Woch. 5, Nr. 49, S. 2289, 1926.
- Untersuchungen über die Ubiquität der Diphtheriebazillen und die Einwirkung der sozialen Lage auf die Erkrankungshäufigkeit an Diphtherie in Berlin. Dtsch. med. Wschr., Nr. 11, S. 443, 1928.
- Diphtherie. In: Lehrbuch der Kinderheilkunde. S. 245. Berlin 1933.
- Derksen, J. B. D.* Enkele eenvoudige hulpmiddelen uit de mathematische statistiek. In: *Bakker*, Statistiek, 1941.
- Diehl, K.* und *O. v. Verschuer.* Zwillingstuberculose. Jena 1933.
- Doerr, R.* Die Lehre von den Infektionskrankheiten. In: *G. v. Bergmann* c.s. Lehrbuch der inn. Medizin. Berlin 1934.
- Dold, H.* und *F. Weigmann.* Affen als Diphtheriebacillenträger. Zschr. f. Hyg. u. Inf. 116, S. 154, 1934.
- Doull, J. A.* Carriers of virulent diphtheria-bacilli in Baltimore. Am. Journ. of Hyg. Vol. II, p. 455, 1922.
- Variations in the age distribution of mortality from diphtheria, scarlet fever and certain other diseases in relation to latitude. Am. Journ. of Hyg. Vol. VIII, p. 633, 1928.
- and *W. T. Fales.* Carriers of diphtheria bacilli among the school population of Baltimore. Am. Journ. of Hyg. Vol. III, p. 604, 1923.
- and *H. Lara.* The epidemiological importance of diphtheria-carriers. Am. Journ. of Hyg. Vol. V, p. 508, 1925.
- , *W. R. Stokes* and *G. F. Mc. Ginnes.* The incidence of clinical diphtheria among family contacts subsequent to the discovery of carriers. Journ. prev. Med., 2, p. 191, 1928.
- Doyer, J. J.* Ervaringen, opgedaan bij de actieve onvatbaarmaking tegen diphtherie. N. T. v. G. 74, nr. 52, blz. 6276, 1930.
- Immunizatie tegen diphtherie en roodvonk. Versl. en meded. betr. de Volksgez., 1934.

- Dudley, S. F.* The velocity of infection in childhood. *The Child* Vol. XIII, nr. 11, p. 327, 1923.
- Latent infection with *C. Diphtheriae* in association with bacterial experience and Schick-immunity. *Journ. of Hyg.* XXXII, p. 193, 1932.
  - c.s. Active immunization against diphtheria, its effect on the distribution of antitoxic immunity and case and carrier infection. Medical Research Council, London 1934.
- Dzerjgowsky, S. K.* Ueber die aktive Immunisierung des Menschen gegen Diphtherie. *Geref. in Zschr. f. Immf. u. exp. Ther., Ref. S.* 602, 1910.
- Everdingen, W. A. G. v.* Epidemie van diphtherie op fröbelschool. *T. v. Soc. Gen.* 25, nr. 2, blz. 20, 1947.
- Fales, W. Th.* The age distribution of whooping cough, measles, chicken pox, scarlet fever and diphtheria in various areas of the United States. *Am. Journ. of Hyg.* VII, p. 759, 1928.
- Faragó, F.* Die antidiphtherielle Immunisierung mittels einer Impfung. *Med. Welt* 10, Nr. 1, S. 13, 1936.
- Neuerliche Prüfung der Wirkungsweise des Diphtherie-Anatoxin-präzipitats. Einmalige Impfung. *Zschr. f. Hyg. u. Inf.* 120, S. 515, 1938.
- Fitz-Gérald, J. G.* L'anatoxine diphtérique dans la prévention de la diphtérie en Canada. *Ann. de l'Inst. Pasteur, Tome* 42, p. 1089, 1928.
- Flügge, C.* Die Verbreitungsweise der Diphtherie, mit specieller Berücksichtigung des Verhaltens der Diphtherie in Breslau, 1886—1890. *Zschr. f. Hyg. u. Inf.* XVII, S. 401, 1894.
- Friedberger, E.* Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Klin. Woch., Nr.* 31, S. 1461, 1928.
- Diphtherieepidemien der letzten Jahre, das Heilserum und die Schutzimpfung. Berlin—Wien 1931.
- Friedemann, U.* Das Diphtherieproblem. *Klin. Woch.* 7, Nr. 10, S. 433 u. Nr. 11, S. 481, 1928.
- Die Bedeutung der latenten Infektionen für die Epidemiologie. *Centrbl. f. Bakt. Paras. u. Inf. Orig., 1. Abt.,* 101, S. 2, 1928.
  - Die Bedeutung der latenten Durchseuchung für die Entstehung von Epidemien. *Dtsch. med. Wschr.* 58, Nr. 50, S. 1949, 1932.
- Garrido-Morales, E. and O. C. Mandry.* Mechanism of natural immunity to diphtheria. *Am. Journ. of Hyg.* XIV, p. 89, 1931.
- Gegenbauer, V.* Die behördlichen Masznahmen der Wiener Sanitätsverwaltung gegenüber den Keimausscheidern. *Mitt. d. Volksgesh., Nr.* 2 und 3, 1933.
- und *Gottlieb.* Zur Frage der Diphtherieprophylaxe. *Zentrbl. f. Bakt. Paras. u. Inf. Orig. 1. Abt.,* 122, S. 170, 1931.
- Glenny, A. T.* Diphtheria antitoxin in the blood of normal horses. *Journ. of Path. a. Bact.* 28, p. 241, 1925.
- Insoluble praecipitates in diphtheria and tetanus immunization. *Brit. med. Journ.* II, p. 246, 1930.
  - and *M. Barr.* Alum-toxoid praecipitates as antigens. *Journ. of Path. a. Bact.* 34, p. 118, 1931.
  - and *H. J. Südmersen.* Notes on the production of immunity to diphtheriatoxin. *Journ. of Hyg., XX,* p. 176, 1921.
- Godfrey, E. S.* Study in the epidemiology of diphtheria in relation to the active immunization of certain age groups. *Am. Journ. of Publ. Health* XXII, nr. 3, p. 237, 1932.
- Gorter, E.* Diphtherie. In: *Kindergeneeskunde* 3e dr., Leiden 1937.
- Over actieve immunisatie tegen diphtherie. *Maandschr. v. Kindergen.* XV, nr. 3, blz. 101, 1947.

- Gotschlich, E.* Kommen und Gehen der Epidemien. Naturwissensch., Heft 45/46/47, S. 913, 1928.
- Gottstein, A.* Epidemiologische Studien über Diphtherie und Scharlach. Berlin 1895.
- Ueber gesetzmässige Erscheinungen bei der Ausbreitung einiger endemischer Krankheiten. Berl. Klin. Woch. XXIII, S. 345, 1896.
  - Die Periodizität der Diphtherie und ihre Ursachen. Berlin 1903.
  - Das Auftreten der Diphtherie in den Schulen und die Methoden ihrer Bekämpfung. Dtsch. med. Wschr. 40, Nr. 9, S. 442, 1914.
  - Persönliche Empfänglichkeit. Dtsch. med. Wschr. 51, Nr. 8, S. 299, 1925.
  - Kommen und Gehen der Epidemien. Naturwissensch. Heft 45/46/47, S. 906, 1928.
- Graaf, J. de.* Epidemiologische betekenissen van kakkerlakken bij diphtherie. N. T. v. G. 91, nr. 2, blz. 135, 1947.
- Graham Smith, G. S.* Zie: *Nuttall and Graham Smith*, 1913.
- Gundel, M.* Die aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie. Veröff. a. d. Geb. d. Volksges. 47, Heft 5, 1936.
- Die Diphtherie. In: Die ansteckenden Krankheiten. Leipzig 1942.
  - und *Niermann*. Die planmässige Diphtheriebekämpfung. Dtsch. med. Wschr. Nr. 21, S. 775, 1934.
- Hahn, B.* Zie: *Behring*, 1913.
- Haidvogel, M.* Diphtheriekrankheit bei aktiver Immunität. Münch. med. Woch. 73, Nr. 9, S. 358, 1926.
- Hamburger, F. c. s.* Die Diphtherie. Wien 1937.
- Hammer Schmidt, J.* zie: *Hamburger*, 1937.
- Hansen*, Neue Beiträge zur Epidemiologie der Diphtherie. Jahrb. f. Kinderh. Heft 5, S. 201, 1924.
- Harmsen und Siegler.* Zur Behandlung der malignen Diphtherie, insbesondere der Fleckfieberdiphtherie mit Sulfonamiden. Dtsch. med. Wschr. 70, Nr. 3, S. 27, 1944.
- Harries, E. H. R.* Diphtheria. In: *A. Hurst*. Medical diseases of war. 4. Ed. London 1943.
- Helmreich, E.* Die akuten Infektionskrankheiten des Kindesalters. Wien—Berlin 1934.
- Helmreich, W.* Ueber das Vorkommen von echten Diphtheriebazillen bei Haus- und Laboratoriumstieren. Zentrbl. f. Bakt. Paras. u. Inf. Orig., 1. Abt., S. 65, 1935<sup>1</sup> 36.
- Herderschée, D.* Diphtherie. In: *Besmettelijke ziekten*. 2e dr. Amsterdam 1946.
- Hirszfeld, H. und L.* Untersuchungen über Vererbung der Disposition bei Infektionskrankheiten, speziell bei Diphtherie. Klin. Woch. 3, Nr. 29, S. 1308, 1924.
- Weitere Untersuchungen über die Vererbung der Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten. Zschr. f. Immf. u. exp. Ther. 54, S. 81, 1927<sup>1</sup> 28.
- H. Hirszfeld, L. Hirszfeld und H. Brokman.* Etude sur l'hérédité en rapport avec la sensibilité à la diphtérie. C. R. Soc. Biol. 90, p. 1198, 1924.
- Hirszfeld, L. und M. Laeki.* Ueber Immunisierung gegen Diphtherie in Warschau. Klin. Woch., S. 79, 1936.
- Hoff, E. M.* gecit. in: *H. Immermann*: Variola. In: *Nothnagels Spez. Path. u. Ther.*, Wien 1896.
- Holt, L. B.* Purified precipitated diphtheria toxoid of constant composition (P. T. A. P.). Lancet, March 8, p. 282, 1947.
- Hoogendoorn, D.* Over gingivitis en stomatitis diphtherica. N. T. v. G. nr. 20, blz. 485, 1946.

- Hottinger, A.* Grundlagen und Erfolge der Diphtherie-Schutzimpfung. Schweiz. med. Woch., 73, Nr. 41, S. 1245, und Nr. 42, S. 1269, 1943.
- und *E. Lorenz.* Zur Frage der Altersverteilung bei Diphtherie. Klin. Woch. 11, Nr. 32, S. 1335, 1932.
- Huët, G. J.* Isolatie duur van diphtheriepatiënten. N. T. v. G. 87, nr. 9, blz. 425, 1943.
- Hymans v. d. Bergh, A. A., C. D. de Langen en I. Snapper.* Diphtherie. In: Leerboek der inwendige geneeskunde, deel I, 2e dr., 1942.
- Jensen, C.* Immunisation antidiphthérique des enfants par une injection unique d'anatoxine diphthérique purifiée et concentrée. C. R. Soc. Biol. 108, p. 528, 1931.
- Durée de l'immunité après une injection unique d'anatoxine purifiée et concentrée. C. R. Soc. Biol. 108, p. 532, 1931.
- Rapport entre la réaction de Schick et le taux d'antitoxine dans le sang. C. R. Soc. Biol. 108, p. 539, 1931.
- Réaction de Schick et taux d'antitoxine chez des enfants vaccinés par une injection unique d'anatoxine diphthérique purifiée et concentrée. C. R. Soc. Biol. 108, p. 543, 1931.
- Antitoxin curve in children after active immunization with diphtheria-anatoxin with special reference to the duration of the antitoxic immunity. Acta Path. e. Microb. Scand. X, p. 137, 1933.
- Active Immunization against diphtheria by the combined subcutaneous and intranasal method. Prod. Roy. Soc. of Med., XXX, p. 1117, 1937.
- Jongh, C. L. de.* Over diphtherie. N. T. v. G. 88, nr. 17/18, blz. 372, 1944.
- Jürgens, G.* Grundlagen der Epidemiologie. Leipzig 1936.
- Kahmert.* Ueber eine Gruppe klinisch und aetiologisch zusammengehöriger Fälle von chronischer Erkrankung der oberen Luftwege. Dtsch. med. Wschr. XXVI, Nr. 33, S. 525, 1900.
- Kaiser, M. und A. Lode.* Ueber Diphtheriebazillenträger. Arch. f. Kinderh. 107, S. 40, 1936.
- Kathe, J.* Diphtherie. Neue Dtsch. Klinik, 6. Erg. band., S. 507, Berlin—Wien 1939.
- McKay, A. L.* The progress of immunization against diphtheria in Ontario. Canad. Publ. Health. Journ. 24, p. 518, 1933.
- Kiszka, K.* Die Diphtherieepidemie des 19. Jahrhunderts. Zschr. f. Hyg. u. Inf. 103, S. 483, 1924.
- , *J. v. Khreninger-Guggenberger und A. Seiser.* Zur Pathogenese und Epidemiologie der Diphtherie. Münch. med. Woch. 80, Nr. 21, S. 801, 1933.
- Kleinschmidt, H.* Das Isolierungsproblem in der Prophylaxe der akuten Infektionskrankheiten. Dtsch. med. Wschr., S. 1890, 1926.
- Die Rolle des Antitoxins bei der Entstehung, dem Verlauf und der Heilung der Diphtherieerkrankung. Dtsch. med. Wschr. 60, Nr. 21, S. 779, 1934.
- Grundlagen, Ausführung und Erfolge der aktiven Diphtherieschutzimpfung. Behringwerk-Mitt. Heft 21, S. 100, 1942.
- Kusama, Y. and J. A. Doull.* Carrier infection among family associates of diphtheria patients. Journ. prev. med. 5, p. 369, 1931.
- Kussmaul, A.* Jugenderinnerungen eines alten Arztes. Stuttgart 1906.
- Lancet, the.* The problems of diphtheria. Lead. art. I, p. 170 and 228, 1935.
- Lange, Corn. de.* Inenting tegen koepokken, — inenting tegen diphtherie. N. T. v. G., nr. 4, blz. 29, 1944.
- Leffkowitz, A.* Untersuchungen über die Ausbreitung infektiöser Tröpfchen bei Diphtherie. Zschr. f. Hyg. u. Inf. 109, S. 137, 1929.



- Lentz, O.* Bedeutung und Behandlung der Diphtheriebazillenträger. Kinderärztl. Prax. 3, 2. Heft, S. 73, 1932.
- Lereboullet et Joannon.* Immunisation spontanée contre la diphtérie en milieu hospitalier. C. R. Soc. Biol. 90, p. 552 et 613, 1924.
- Löffler, E.* Welche Masznahmen erscheinen gegen die Verbreitung der Diphtherie geboten? Berl. Klin. Woch. 27, S. 885 u. 921, 1890.
- Loghem, J. J. v.* Algemeene Gezondheidsleer. 3e dr. Amsterdam 1943.
- Löhr.* Ueber Immunisierungsversuche gegen Diphtherie. Jahrb. f. Kinderh. XLIII, S. 67, 1896.
- Lorentz, H.* Eine Erklärung zur Diphtherie-Immunität. Münch. med. Woch., Nr. 36, S. 1388, 1933.
- Löwenstein, E.* Ueber percutane Immunisierung. Wien. Klin. Woch. 42, Nr. 7, S. 193, 1929.
- Maathuis, R.* De diphtherie in den loop der eeuwen. Diss. Leiden 1938.
- Magyar, F.* und *B. Schick.* Versuche mit intrakutaner Injektion von Diphtherietoxin beim Menschen. Verh. d. Ges. f. Kinderh. 6, S. 9, 1912.
- Mai, H.* Ueber den Rückgang der Sterblichkeit an Infektionskrankheiten im Kindesalter im Laufe der letzten 60 Jahre, und seine Ursachen. Veröff. a. d. Geb. d. Volksges. 52, 5. Heft, 1939.
- Marcuse, K.* Diphtheriebacillenträger und Diphtheriemorbidität. Zschr. f. Hyg. u. Inf. 112, S. 270, 1931.
- Martin, L., G. Loiseau et A. Laffaille.* L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine chez l'homme. Ann. de l'Inst. Pasteur. Tome 42, p. 1010, 1928.
- Martini, E.* Ein Nachwort zur Alsterdorfer Diphtherieepidemie. Med. Klin. 30, S. 128, 1934.
- Meier, E.* Die Altersverteilung der neuen Diphtheriewelle. Reichsgeshbl. X, S. 24, 1935.
- Moldovan, I.* Die Familienepidemiologie der Diphtherie. Seuchenbekämpf, Heft 5/6, S. 188, 1926.
- Muntendam, P.* Leeftijdsgrens voor het gebruik van anatoxine. N. T. v. G., nr. 14, blz. 161, 1945.
- Neeffe, M.* Ueber den Einfluss der Wohlhabenheit auf die Sterblichkeit in Breslau. Zschr. f. Hyg. u. Inf. 24, S. 247, 1897.
- Newsholme.* Zie: *Nuttall and Graham Smith*, 1913.
- Noordam, A. L.* Een diphtherie-epidemie, veroorzaakt door het gravistype van corynebacterium diphtheriae in een kindertehuis te Amsterdam, N. T. v. G., nr. 41, blz. 3962, 1940.  
— geref. in Mededelingenbl. v. d. Alg. Ned. Ver. v. Soc. Gen., 19 Juli 1944.
- Nuttall, G. H. F. and G. S. Graham Smith.* The Bacteriology of diphtheria. Cambridge 1913.
- Obezacher, H.* Schweiz. med. Woch., 73, S. 1412, 1943, geref. in Kees. Med. Arch. Nr. 278, 1944.
- O'Brien, R. A., C. C. Okell and H. J. Parish.* „Diphtheria” in Schick-negative Reactors. Lancet, I, p. 149, 1929.
- O'Meara, R. A. Q.* The prevalence of diphtheria carriers among Dublin schoolchildren. Irish Journ. Med. Sci., 6th. ser., p. 125, 1931.
- Opitz, H.* Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. Jahrb. f. Kinderh. 92, S. 189, 1920.  
— Immunisierungsversuche gegen Diphtherie beim Menschen. Centrbl. f. Bakt. Paras. u. Inf., Orig. 88. Band, S. 262, 1922.  
— Kritische Betrachtungen zu der Propaganda für die aktive Immunisierung gegen Diphtherie. Med. Klin. 25, Nr. 11, S. 419, 1929.  
— und *G. Meyer.* Kombinierte aktive und passive Immunisierung gegen Diphtherie. Arch. f. Kinderh. 82, S. 11, 1927.

- Otto, R.* Zur Frage der systematischen Diphtheriebekämpfung. Berl. Klin. Woch. 47, S. 1103, 1910.
- Panum, P. L.* Beobachtungen über das Maserncontagium. Virchow's Arch., 1. Band, 3. Heft, 1847.
- Park, W. H.* Does a negative Schick test indicate present and future security from diphtheria? Arch. of Pediatr. 38, p. 329, 1921.  
— Toxin-antitoxin immunization against diphtheria. Journ. Am. Med. Ass. 79, p. 1584, 1922.
- Peeters, H.* Bestrijding van besmettelijke ziekten. In: *Banning* c. s. Hygiënische Voorlichting, 2e dr. Zwolle 1942.
- Pfeilsicker, A.* Beiträge zur Pathologie der Masern. Tübingen 1863.
- Pickard, W. K.* Onderzoek naar den bacteriëelen aard van kippendiphtherie en naar het verband dezer ziekte met diphtherie van den mensch. Diss. Utrecht 1926.
- Pieper, E.* Untersuchungen über die Ubiquität der Diphtheriebazillen und die Einwirkung der sozialen Lage auf die Erkrankungshäufigkeit an Diphtherie in Berlin. Dtsch. med. Wschr. 54, S. 192, 1928.
- Pohlen, K.* Der Stand der anzeigepflichtigen Krankheiten im Deutschen Reich am Ende des Jahres 1935. Reichsgeshbl. 11, Nr. 9, S. 183, u. Nr. 15, S. 305, 1936.
- Rainer, A.* Scharlach- und Diphtherieschutzimpfung im Landkreis Bielefeld. Münch. Med. Woch., Nr. 48/49, 1943.
- Ramon, G.* La flocculation dans les mélanges de toxine et de sérum antidiphthérique. Ann. de l'Inst. Pasteur. Tome 37, p. 1001, 1923.  
— L'anatoxine diphthérique, vingt années d'application à la prévention de la diphtérie. Pres. Méd., 11-12-1943.  
— La vaccination antidiphthérique et la prophylaxie de la diphtérie; nouvelles preuves de son efficacité. Pres. Méd. 53, 41, p. 545, 1945.  
— , *G. Timbal* et *P. Nélis*. De la vaccination antidiphthérique par l'anatoxine. Résultats obtenus en Belgique. Off. int. d'Hyg. Publ., Tome 25, p. 1405, 1933.
- Reiche, F.* Diphtherie und soziale Lage. Med. Klin., Nr. 33, S. 1330, 1913.  
— Reinfektionen mit Diphtherie. Med. Klin., Nr. 41, S. 1668, 1913.
- Reiter, H.* Zur Bedeutung der „Stummen Infektion“. Klin. Woch. 46, S. 2181, 1928.
- Roshkovskaya, M.* and *G. Shumakova*. Immunization of diphtheria carriers. Am. Rev. Soc. Med. 3, p. 41, 1945.
- Rosling, E.* Zur Kritik der Hirszfeldschen Hypothese über den genetischen Zusammenhang zwischen Blutgruppe und Schickscher Reaktion. Zschr. f. Immf. u. exp. Ther. 59, S. 521, 1928.
- Ross, M. A.* and *N. E. McKinnon*. The efficiency of toxoid in controlling diphtheria. Canad. Publ. Health Journ. 22, p. 333, 1931.
- Rudder, B. de.* Die akuten Zivilisationsseuchen. Ihre Epidemiologie und Bekämpfung. Leipzig 1934.  
— Zur Frage einer Familiarität des Diphtherieverlaufes. Zschr. f. Kinderh. 59, S. 431, 1938.  
— Grundrisz einer Meteorobiologie des Menschen. 2. Aufl., Berlin 1938.
- Ruiter, H. I. de.* Mazelenbestrijding in de algemeene praktijk. Diss. Utrecht 1937.
- Russell, W. T.* The epidemiology of diphtheria during the last forty years. Medical Research Council. London 1943.
- Ruttgers, P.* et *I. Fischer*. A propos de la diphtérie chez les vaccinés. Bull. Médical 46, p. 839, 1932.
- Schmidt, H.* Die heutigen Methoden der Diphtherie-Bekämpfung. Leverkusen 1933.

- Diphtherie. In: Grundlagen der spezifischen Therapie und Prophylaxe bakterieller Infektionskrankheiten. Berlin-Grünewald 1940.
- Schmidt, S.* Sur le titrage du sérum antidiphthérique. C. R. Soc. Biol. 88, p. 105, 1923.
- Seligmann, E.* Die Diphtherie in Berlin. Zschr. f. Hyg. u. Inf. 92, S. 171, 1921.
- Ergebnisse der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie nach einer einjährigen Durchführung in Berlin. Dtsch. med. Wschr. 55, Nr. 27, S. 1117, 1929.
- Die Diphtherie-Schutzimpfung in Nord Amerika. Med. Welt 3, nr. 50, 1785, u. nr. 51, S. 1825, 1929.
- Bedeutung und Behandlung der Diphtherie-bazillenträger. Kinderärztl. Prax. 3, 2. Heft, S. 76, 1932.
- Shaw, H. L. K. and W. E. Youland.* The Schick reaction in infants. Am. Journ. Obst. Vol. 74, p. 558, 1916.
- Siegl, J.* Zie Hamburger c. s., 1937.
- Spiegelberg, R.* Diphtheriebacillen beim Geflügel. Centrbl. f. Bakt. Paras. u. Inf., 1. Abt., Orig., 75. Band, S. 273, 1915.
- Stallybrass, C. O.* Season and disease. Proc. Roy. Soc. of Med. XXI, p. 1186, 1928.
- The problems of diphtheria. Lancet I, p. 698 and 1069, 1935.
- Terburgh, J. H.* De generatiekrommen van diphtherie in Nederland. N. T. v. G., nr. 5, 1938.
- Timmerman, W.* Aeg. Sera en vaccins in de praktijk. Leiden 1940.
- Diphtherie na immunisatie. N. T. v. G., nr. 14, blz. 820, 1942.
- Active immunisatie tegen diphtherie. Verslag artsencursus Utrecht, 1943.
- Reacties na inspuiting van diphtherie-anatoxine. N. T. v. G., nr. 9, blz. 92, 1945.
- Tjaden.* Die Diphtherie als Volksseuche und ihre Bekämpfung. Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 89, S. 292, 1907.
- Vaughan, H. F. and C. E. Buck.* Diphtheria prevention in Detroit. Am. Journ. of Publ. Health XXI, p. 751, 1931.
- Veeger, L. A.* Tuberculosebestrijding. In: *Banning* c. s. Hygiënische voorlichting, 2e dr., Zwolle 1942.
- Vincent, H., M. Pilod et C. Zoeller.* Sur l'intradermoréaction à la diphtérotoxine. C. R. Soc. Biol. T. 86, p. 527, 1922.
- Wassermann, A.* Ueber die persönliche Disposition und die Prophylaxe gegenüber Diphtherie. Zschr. f. Hyg. u. Inf. 19, S. 408, 1895.
- Weichardt, W.* Die Verbreitung der Diphtherie durch leblose Objekte. Inaug. Diss. Breslau 1900.
- und *M. Pape.* Dauerträger und Dauerträgerbehandlung bei Diphtherie. Erg. inn. Med. u. Kinderh. 11, S. 754, 1913.
- Weitz, W.* Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart 1936.
- Werner, A.* Bedeutung und Behandlung der Diphtheriebazillenträger. Kinderärztl. Prax. 3, 3. Heft, S. 118, 1932.
- Wey, A. P. v. d.* De prognose van diphtherie in verband met het bacterie-type. N. T. v. G. 87, nr. 5, blz. 203, 1943.
- Wieland, E.* Bedeutung und Behandlung der Diphtheriebazillenträger. Kinderärztl. Prax. 3, 3. Heft, S. 119, 1932.
- Wohlfeil, T.* Die Diphtherieseuchenwelle in Deutschland und ihre Bekämpfung mittels der aktiven Schutzimpfung. Veröff. a. d. Geb. d. Volksgesh. 52, 7. Heft, 1939.
- Wolter, F.* Die Grundlagen der Diphtherie-Epidemiologie vom bakteriologischen und epidemiologischen Standpunkte. Jahrb. f. Kinderh. 143, S. 231, 1934.

- Young, C. C. and G. D. Cummings.** A ten-year study of toxin-antitoxin mixture and the Schick test in the control of institutional diphtheria. *Am. Journ. of Publ. Health* XXII, nr. 11, p. 1151, 1932.
- Zeben, W. v.** Enkele cijfers over diphtherie. *N. T. v. G.* 87, blz. 1535, 1943.
- Zingher, A.** Results of active immunization with diphtheria toxin-antitoxin. *Journ. Am. Med. Ass.*, Vol. 78, p. 1945, 1922.
- The Schick test performed on more than 150,000 children in public and parochial schools in New York. *Am. Journ. Dis. Childr.* Vol 25, p. 392, 1923.
- Zischinsky, H.** Zweitmalige Erkrankungen und Rezidive bei den akuten Infektionskrankheiten des Kindesalters. *Jahrb. f. Kinderh.* 142, S. 43, 1934.
- Zlatogoroff, S. I. et S. A. Kostereff.** Oscillations des réactions de Schick et de Dick sous l'influence de marches forcées. *C. R. Soc. Biol.*, Tome CVI, p. 96, 1931.
- Zoelch, P.** Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für Krankheitsentstehung, Krankheitsschutz und natürlichen Heilvorgang bei Diphtherie und Diphtherie-Rezidiven. *Zschr. f. Kinderh.* 55, S. 518, 1933.