



GEZONDHEIDSORGANISATIE T.N.O.

*de epidemiologie
van de
poliomyelitis
in
Nederland*

DOOR DR. A. S. KALWIJ

© TNO - All rights reserved

Voor de rechten en verplichtingen van de opdrachtgever met betrekking tot de inhoud van dit rapport wordt verwezen naar de Algemene Voorwaarden van TNO.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, openbaar gemaakt, en/of verspreid op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van TNO.

DE EPIDEMIOLOGIE
VAN POLIOMYELITIS
IN NEDERLAND

DR. A. S. KALWIJ

De poliomyelitis vormt nog steeds een bedreiging van de volksgezondheid in Nederland. Niet alleen is deze ziekte gedurende de laatste decennia in frequentie toegenomen, maar bovendien worden hier, evenals in andere landen met een even hoog sociaal-economisch peil, steeds meer oudere kinderen en jonge volwassenen getroffen.

De auteur geeft in dit werk een overzicht van de epidemieën, die zich sedert 1929 in Nederland hebben voorgedaan. Mede met behulp van virologische en serologische technieken heeft hij een uitvoerige studie gemaakt van een aantal gevallen van poliomyelitis, die in de periode van 1 december 1956 tot 1 september 1958 bij de Inspectie van de Volksgezondheid waren aangegeven.

Door de bewerking van dit registratiemateriaal heeft de schrijver gepoogd een inzicht te krijgen over de wijze waarop de poliovirussen zich in de gemeenschap verspreiden en in hoeverre de mate van bevolkings-immuniteit verantwoordelijk is voor het min of meer regelmatig optreden van epidemieën. Hierbij wordt uitvoerig ingegaan op de vraag - ook door virologisch onderzoek van controle materiaal - of de poliovirussen steeds in belangrijke mate onder de bevolking circuleren.

VOOR DE GEZONDHEIDSORGANISATIE T.N.O. UITGEGEVEN DOOR
VAN GORCUM-ASSEN

DE EPIDEMIOLOGIE
VAN DE POLIOMYELITIS
IN NEDERLAND

PUBLIKATIES VAN DE GEZONDHEIDSORGANISATIE T.N.O.
Proceedings of the Organization for Health Research T.N.O.

SERIE A — ALGEMENE ONDERWERPEN
Series A - General Subjects

Tot nu toe verschenen in deze serie:
So far the following have appeared in this series:

Nr. 1 — Waardering van Medische Gegevens uit Ziekenhuizen

Nr. 2 — De Endemische Krop in Nederland
The Endemic Goitre in the Netherlands

Nr. 3 — Dr. A. S. Kalwij, De Epidemiologie van de Poliomyelitis in Nederland
The Epidemiology of Poliomyelitis in the Netherlands

Eerder verschenen:

Lijst van geneesmiddelen, die automobilisten, z.g. Veiligheidspersoneel enz. *wel of niet*
tijdens hun werk kunnen gebruiken.

Dr. A. S. Kalwij

KT
K14
③

DE EPIDEMIOLOGIE VAN DE POLIOMYELITIS IN NEDERLAND



VOOR DE GEZONDHEIDSORGANISATIE T.N.O.

UITGEGEVEN DOOR

VAN GORCUM & COMP. N.V. — DR. H. J. PRAKKE & H. M. G. PRAKKE

ASSEN 1959

BIBLIOTHEEK NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

INHOUD

INLEIDING	1
Hoofdstuk I PATHOGENESE EN EPIDEMIOLOGIE VAN DE POLIOMYELITIS	2
Hoofdstuk II VIROLOGISCHE EN SEROLOGISCHE DIAGNOSTIEK	14
Hoofdstuk III DE POLIOMYELITIS IN NEDERLAND	21
III.1 ALGEMENE BESCHOUWINGEN OVER MORBIDITEIT EN LETALITEIT	21
III.2 REGIONALE VERSCHILLEN	24
III.3 LEEFTIJD EN GESLACHT	32
Hoofdstuk IV EIGEN EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK MET BEHULP VAN WEEFSELKWEK EN NEUTRALISA- TIEPROEF	42
IV.1 ORGANISATIE VAN HET ONDERZOEK	42
IV.2 GEBRUIKTE METHODEN	47
IV.3 VERKREGEN UITKOMSTEN	61
IV.3.a inleiding	61
IV.3.b casuïstiek	64
IV.3.c resultaten van het virologisch onderzoek	73
IV.3.d resultaten van het serologisch onderzoek	102
Hoofdstuk V BESPREKING VAN DE VERKREGEN UITKOMSTEN EN DE BETEKENIS DAARVAN	114
SAMENVATTING	121
SUMMARY	124
LITERATUURLIJST	127

INLEIDING

Evenals elders neemt ook in Nederland de poliomyelitis in de laatste decennia in frequentie toe. De epidemische verheffingen volgen elkaar met steeds kortere tussenpozen op. Niet alleen dat het absolute aantal ziektegevallen steeds toeneemt, de morbiditeitscijfers bewijzen dat er ook een stijging per 100.000 inwoners plaatsvindt. Meer en meer worden ook oudere kinderen en jonge volwassenen door deze ziekte getroffen en hoewel onze bevolkingsopbouw ervoor verantwoordelijk is dat de poliomyelitis zich bij ons nog als een echte kinderverlamming voordoet, is ook hier een verschuiving naar de oudere leeftijdsklassen aanwijsbaar.

Reeds eerder werden verschillende landelijke en lokale poliomyelitis-epidemieën alsmede de epidemiologie besproken (Terburgh 1930, Peeters 1938, Van der Wey 1945, Speijer 1946, Kolk 1946 en Hemmes 1947) en werd de epidemiologie van de poliomyelitis in Nederland in verband met het voorkomen van de ziekte in het buitenland uitvoerig door Van Loghem (1955, 1956, 1957) behandeld. Bepaalde aspecten konden hierin worden belicht; er werd echter weinig aandacht besteed aan de verdeling van de ziekte over de geslachten, en ook de verandering in leeftijdsverdeling werd nog niet uitvoerig besproken.

Daarnaast is er tot dusverre nog zeer weinig bekend over de wijze waarop de poliovirussen zich in de gemeenschap verspreiden. Is het poliovirus steeds overal aanwezig of verdwijnt het uit grote delen van de samenleving en begint het dan telkens opnieuw zijn weg door de bevolking, afhankelijk van de immuniteitstoestand? Ook is niet verklaard waar het virus gedurende de wintermaanden en de interepidemische jaren blijft.

Het ligt in de bedoeling om in het hier volgende onderzoek het ter beschikking staande registratiemateriaal te bewerken. Voorts wordt een eigen onderzoek naar de verspreiding van het poliovirus in de gemeenschap beschreven. Als uitgangspunt voor dit onderzoek diende het gezin van de poliomyelitispatiënt; daarnaast werd een aantal andere groepen onderzocht.

PATHOGENESE EN EPIDEMIOLOGIE
VAN DE POLIOMYELITIS

Tot het midden van de 19e eeuw werden gevallen van „kinderverlamming” slechts sporadisch waargenomen. Heine gaf voor het eerst in 1840 een klinische beschrijving van het ziektebeeld. Hoewel opeenhopingen van enkele ziektegevallen in de loop der jaren zeker reeds opgemerkt waren, kwam de ziekte pas door de mededelingen van Medin en Cordier in 1886 meer in het middelpunt van de belangstelling. Wickman publiceerde in 1906 een uitvoerig verslag over de epidemie, die het jaar tevoren in Zweden was waargenomen. Hij wees op het infectieuze karakter van de kinderverlamming en op de betekenis van het onderling menselijk contact voor de verspreiding van de ziekte. Ook het bestaan van gezonde overbrengers werd door hem reeds verondersteld. De entingen op apen die enige jaren later door Landsteiner en Popper (1908), Flexner en Lewis (1909) en vele anderen werden verricht, konden de opvattingen van Wickman bevestigen. Hoewel uitgebreid experimenteel onderzoek niet mogelijk was, slaagde men er in de loop van de jaren toch in de kennis omtrent de pathogenese der ziekte en de immunologische verhoudingen te vergroten (Kling 1934, Lépine 1939). Door het werk van Armstrong (1939), die aantoonde, dat muizen met poliovirus te besmetten waren, werd het mogelijk uitgebreider serologisch onderzoek te verrichten. Enders en medewerkers echter hebben door het invoeren van de weefselkweekmethode een geheel nieuw tijdperk in het poliomyelitisonderzoek ingeluid (Enders 1949, 1955, Syverton 1952, Weller 1952). Deze techniek stelt ons in staat op snelle en eenvoudige wijze virus te isoleren, typebepalingen uit te voeren en het gehalte aan antistoffen te bepalen. Hierdoor is het inzicht in de epidemiologie van de poliomyelitis aanmerkelijk toegenomen. (Gear 1951, 1955, Melnick 1952, 1953, 1955, 1957, Paul 1947, 1949, 1952, 1955, 1955).

De opvatting, dat het poliovirus een neurotroop virus zou zijn, heeft geleidelijk aan voor een andere zienswijze plaats moeten maken. Algemeen wordt nu aangenomen, dat het poliovirus niet een neurotroop maar een enterotroop virus is. Werd aanvankelijk de neus als porte

d'entrée beschouwd, nu wordt het binnendringen via de mond-keelholte als de meest gebruikelijke weg aanvaard. (Bodian 1952, 1954, Sabin 1956, 1957). Over wat daarna met het virus gebeurt, lopen de meningen enigszins uiteen, doch in brede lijnen is men het over de volgende gang van zaken wel eens.

In de mond-keelholte vindt vermeerdering van het virus plaats in de tonsillen en het slijmvliesepitheel, in de darm groeit het in de plaques van Peyer en omringende mucosa, waarna het via de regionale lymphklieren in de bloedbaan komt. Tijdens de viraemie wordt het virus naar vele organen vervoerd en kan het ook het centrale zenuwstelsel bereiken. Sommige onderzoekers, waaronder Horstman (1952) en Bodian (1954), nemen aan dat het ruggemerg rechtstreeks vanuit het bloed door het virus wordt aangetast, anderen daarentegen menen dat de perifere ganglia, tengevolge van de viraemie besmet, voor een verdere neurogene verspreiding verantwoordelijk kunnen zijn (Verlinde 1956, Jungeblut 1950). Ook Sabin (1956) sluit zich in principe bij de laatste onderzoekers aan. Alleen zou volgens hem het viraemisch stadium door groei van virus in bepaalde extraneurale weefsels worden bevorderd. Door het ontstaan van laesies van de motorische voorhoorncellen in de grijze stof kunnen zich dan verlamingsverschijnselen van min of meer uitgebreide aard voordoen. Anderzijds zouden door de viraemie de spieren kunnen worden besmet, en het virus vervolgens langs neurogene weg naar het ruggemerg kunnen gaan. Dit laatste zou kunnen verklaren waarom oververmoeidheid, traumata en intramusculaire injecties van praedisponerende betekenis zijn voor het ontstaan van verlammingen in de betrokken spiergroepen.

De opvatting van Faber omtrent de pathogenese van de poliomyelitis wijkt geheel af van die der bovengenoemde onderzoekers. Volgens hem vindt de vermeerdering van poliovirus uitsluitend in neurale weefsels plaats. De virusdeeltjes zouden bijna uitsluitend via de praeganglionaire vezels naar de betrokken centra opstijgen. De viraemie wordt door Faber als een bijkomstigheid beschouwd (Faber 1953).

De bovengeschetste gang van zaken is echter eer uitzondering dan regel, slechts een zeer klein deel van de met het poliovirus besmette individuen krijgt verlamingsverschijnselen.

Dit wordt duidelijk aangetoond in het onderzoek van Fox e.a. (1955) Fox kon in Louisiana door een regelmatige virologische en serologische controle gedurende $2\frac{1}{2}$ jaar in een groep van 156 gezinnen bij 114 zuigelingen een primo infectie met het poliovirus aantonen, hoewel zich in deze gezinnen geen enkel klinisch geval van poliomyelitis had voorgedaan.

Het grootste deel van de besmettingen, ongeveer 98%, verloopt of zonder of met lichte tot duidelijke verschijnselen van de zijde van het maagdarmkanaal, voornamelijk braken en diarree, waarna spoedig weer een algeheel herstel optreedt. Alleen een virologisch faecesonderzoek kan hier de diagnose, besmetting met poliovirus, bevestigen. De kans dat de ziekte door een verlamming wordt gecompliceerd stijgt met de leeftijd. Zij varieert tussen 10 per 1000 bij de jongsten tot 10 per 100 bij personen boven 20 jaar (Collins 1946, Melnick 1947). Een klein deel der besmettingen verloopt onder het beeld van een sereuse meningitis. Tijdens een poliomyelitisepidemie wordt hierop vaak de diagnose poliomyelitis zonder verlammingen gesteld. Het virologische faecesonderzoek tezamen met het onderzoek naar neutraliserende antistoffen kan in deze gevallen tot de diagnose bijdragen.

Neutraliserende antistoffen worden gevormd, zowel bij volkomen latent verlopende besmettingen als bij die waarbij zich lichte of ernstige verschijnselen voordoen.

Hoewel dus de meeste geïnfekteerde personen geen of nauwelijks merkbare ziekteverschijnselen vertonen, zijn deze individuen wel van betekenis voor de verspreiding van het poliovirus. Men heeft aan kunnen tonen, dat het virus tot ongeveer 10 dagen na de besmetting, dus gedurende de incubatietijd, in de mond-keelholte aanwezig is. In die tijd is dus overbrenging, door middel van druppeltjes of met speeksel, bij het hoesten en spreken zeer goed mogelijk. Bovendien wordt het virus ook in grote hoeveelheden met de ontlasting uitgescheiden en wel gedurende tamelijk lange tijd. Het bleek mogelijk om bij met poliovirus besmette personen in 50% van de gevallen na één maand en in ongeveer 30% van de gevallen zelfs na twee maanden nog virus uit de faeces te isoleren. Op grond van het feit, dat het virus geruime tijd en in grote hoeveelheden in de faeces aanwezig is, wordt de besmetting door faecaal contact wel als de meest voor de hand liggende wijze van overbrenging aangenomen.

In het midden van de vorige eeuw kwam de poliomyelitis over de gehele wereld, dus ook in onze streken, zelden voor. Slechts af en toe werden er sporadische gevallen of kleine opeenhopingen gezien, doch geen echte epidemieën. Waarschijnlijk was het virus sterk verspreid en werd bijna iedereen reeds op zeer jeugdige leeftijd besmet. Voordat de leeftijd van 5 jaar bereikt was, had vermoedelijk reeds een groot percentage van de kinderen immuunstoffen tegen een of meer typen van het poliovirus, zodat klinische gevallen op oudere leeftijd nagenoeg niet voorkwamen.

Op het einde van de 19e eeuw kwam hierin echter verandering. In die gebieden, waar meer aandacht aan hygiëne werd besteed en de sociale en economische omstandigheden gunstiger werden, begon de poliomyelitis van karakter te veranderen. Het waren de Scandinavische landen, waar voor en na de eeuwwisseling epidemische verheffingen van kinderverlamming werden gezien. Ongeveer tegelijkertijd kon men een soortgelijke ontwikkeling in de Verenigde Staten van Noord-Amerika en Canada waarnemen. Ook uit andere landen van Europa kwamen meldingen van epidemisch voorkomende poliomyelitisgevallen en in de loop van deze eeuw volgden de epidemieën elkaar met steeds kortere tussenpozen op, waarbij de morbiditeit voortdurend toenam (Wickman 1906, Gear 1955, Freyche 1955). Werd aanvankelijk gedacht, dat poliomyelitis een ziekte was, die alleen maar in de gematigde luchtstreken voorkwam, later bleek, dat deze in tropische gebieden op zeer jonge leeftijd evenmin ontbreekt, doch door de aldaar heersende sterke endemiciteit (nog) niet epidemisch optreedt. In de tropen komen in vele streken nog alleen sporadische gevallen voor, juist zoals honderd jaar geleden hier het geval was. Epidemische verheffingen komen echter ook in de tropen meer en meer voor (Freyche 1955, Utz 1955, Delville 1957, Fendall 1958, Laufer 1958).

Was er in het begin van de 20e eeuw nog sprake van een echte „kinderverlamming”, daar bijna alleen kinderen beneden de leeftijd van 5 jaar hieraan leden, geleidelijk kon men een verschuiving van de ziektegevallen naar de oudere leeftijdsklassen waarnemen. Op het ogenblik is de poliomyelitis een ziekte, die in alle leeftijdsklassen voorkomt. De mate, waarin de oudere leeftijdsgroepen door de ziekte getroffen worden, hangt af van de intensiteit van de circulatie van het virus, welke in grote mate door de socio-economische factoren wordt bepaald. In verschillende landen en zelfs in verschillende bevolkingslagen in deze landen lopen de verdelingen over de verschillende leeftijdsgroepen sterk uiteen (Gear 1955, Olin 1957). Deze leeftijdsverschuiving is te verklaren door het minder circuleren van het poliovirus als gevolg van een hygienischer levenswijze en van sociaal-economische factoren, zoals gezinsgrootte, woonruimte, bevolkingsdichtheid en technisch-hygiënische voorzieningen. Ook in Amsterdam blijkt dit antistoffenpatroon met de welstandsklasse samen te hangen (Noordam, Schrickx en Dekking ter perse).

De mogelijkheid om op jonge leeftijd besmet te worden neemt in onze omgeving steeds af, er ontstaat geen immuniteit en het aantal niet-immune, dus vatbare individuen neemt voortdurend toe. De polio-virussen blijven echter wel in de gemeenschap circuleren en wanneer

het aantal vatbaren een zekere limiet bereikt, wordt de kans op het uitbreken van een epidemie groot.

Betrof het bij deze verschuiving aanvankelijk alleen maar de oudere kleuters en schoolkinderen, nu worden ook adolescenten en vele jonge volwassenen door het poliovirus bedreigd. Daar de besmetting bij de nog niet immune volwassenen vaker door een verlamming wordt gecompliceerd, neemt de ernst van de epidemieën toe. Tabel 1 over de leeftijdsverschuiving en het stijgen van de gemiddelde leeftijd van de patiënten, zoals die zich in Engeland heeft voorgedaan, toont dit wel heel duidelijk aan (Logan 1952).

Tabel 1. Procentuele verdeling in Engeland van het aantal poliomyelitisgevallen naar leeftijdsgroep en geslacht over twee perioden (Logan).

Table 1. Distribution over two separate periods of poliomyelitis in Great Britain per age-group and sex, expressed in percentages.

	0—4 jaar	5—14 jaar	> 15 jaar	Gem. leeftijd in jaren Average age (years)
1912—1919 < ♂	64	28	8	3.93
+ ♀	66	28	6	3.90
1944—1950 < ♂	34	37	29	8.46
+ ♀	33	33	34	9.15

Ook de Scandinavische landen met hun hoge levensstandaard en laag geboortecijfer vertonen een dergelijk beeld (Olin 1952). In de Verenigde Staten is deze leeftijdsverschuiving het meest uitgesproken in het noord-oostelijk deel van het land, de zuidelijke staten met hun gemengde bevolking en minder gunstige socio-economische toestanden vertonen nu het beeld, zoals dat enige tientallen jaren geleden nog in de meer ontwikkelde gebieden regel was (Dauer 1948, Freyche en Nielsen 1955).

Onderzoekingen naar de aanwezigheid van antistoffen tegen een of meer typen van het poliovirus hebben aangetoond, dat deze antistoffen in hygiënisch milieu op steeds latere leeftijd beginnen op te treden.

Wij kunnen in de poliomyelitis-epidemiologie dus twee beelden onderscheiden. Het ene is dat van de intensieve circulatie, waardoor de antistoffen op jeugdige leeftijd reeds volledig of nagenoeg volledig aanwezig zijn. Dit beeld treffen wij aan in de onderontwikkelde, vaak tropische gebieden, de armere bevolkingsgroepen en daar, waar veel kinderrijke

gezinnen voorkomen, terwijl ook de bevolkingsdichtheid van betekenis is. Het andere beeld is dat van de geringe viruscirculatie, waardoor eerst op latere leeftijd immuniteit ontstaat. Wij vinden dit in de hoogontwikkelde gebieden, vooral onder de rijkere bevolkingsgroepen en ook wanneer de bevolkingsdichtheid gering is. De Scandinavische landen en bepaalde delen van de Verenigde Staten zijn goede voorbeelden hiervan. Het belang van de bevolkingsdichtheid is aan te tonen door de grotere morbiditeit onder de oudere leeftijdsklassen van het platteland vergeleken met die van dezelfde leeftijdsgroepen in de grote steden (Paul 1947, Pichel 1950).

Behalve de verschuiving in de leeftijdsklassen is er ook een uitbreiding van de epidemische poliomyelitis naar andere, meestal tropische, gebieden te constateren. In deze streken is een stijging van het aantal klinische gevallen te bemerken, zoals dat ook in de gematigde luchtstreken het geval was. Als gevolg van het endemisch voorkomen van de poliomyelitis beschikt de inheemse bevolking nagenoeg steeds over voldoende antistoffen. Het zijn vooral de immigranten, die bij afwezigheid van de nodige neutraliserende antistoffen door de poliovirussen worden bedreigd.

Tijdens de tweede wereldoorlog heeft men dit verschillende malen kunnen constateren (Egypte, India, Philippijnen). Ook gedurende het Koreaanse conflict werd deze ervaring opgedaan. In deze gebieden kregen de Europese en Amerikaanse soldaten poliomyelitis, waar tegenover deze ziekte bij de inheemse soldaten en de plaatselijke bevolking nagenoeg niet voorkwam. Ook ten opzichte van dezelfde leeftijdsklassen in het moederland was er een groot verschil in morbiditeit (Mc Alpine 1945, Sabin 1947 en Paul 1949). Dit wijst op een ter plaatse opgelopen besmetting.

Pandit (1948) en Moses (1948) beschreven de poliomyelitisepidemie, die in het najaar van 1947 op de Nicobaren, een eilandengroep in de Golf van Bengalen, tal van slachtoffers eiste. Ongeveer 10% van de totale bevolking maakte een klinische poliomyelitis door. Men kon 566 paralytische en 307 aparalytische ziektegevallen observeren. De letaliteit van de paralytische gevallen bedroeg tijdens deze epidemie 20% en betrof uitsluitend personen boven de 6 jaar. Opvallend was, dat het grootste deel van de ziektegevallen in de leeftijdsgroepen tot 30 jaar voorkwam. Daarboven werden slechts enkele zieken waargenomen. Dit wijst er wel op, dat het poliovirus hier in een gemeenschap was binnengedrongen, die, als gevolg van het ontbreken van immuniteit tegen dit virus, uitermate vatbaar bleek te zijn. De voorkeur voor de leeftijdsgroepen onder de 30 jaar toont aan, dat er de laatste drie decennia geen

poliovirus meer op deze eilanden had gecirculeerd. Nadat door een uitgebreide verspreiding van het virus bij zeer velen neutraliserende antistoffen waren ontstaan, verdween de epidemie even plotseling als ze was begonnen.

Uit het feit, dat tot dusverre al verscheidene epidemieën in de tropen zijn beschreven, blijkt wel, dat ook daar het beeld zich in de komende jaren nog verder zal wijzigen. Naarmate hygiëne en betere economische toestanden terrein winnen, zal de immuniteit van de bevolkingsgroepen in de onderontwikkelde gebieden gaan dalen. Dit heeft tot gevolg, dat poliomyelitisepidemieën in aantal en uitbreiding zullen toenemen.

Vrijwel overal is poliomyelitis een ziekte, die zich in hoofdzaak in de zomermaanden manifesteert (Melnick 1947, Turner 1950, Rhodes 1950). Een verklaring hiervoor is nog niet gevonden. Er is geen verband ontdekt met koude of warme, droge of vochtige zomers (Armstrong 1951, 1952, Gear 1955). Er zijn echter ook winterepidemieën beschreven o.a. in Alaska, Noord-Alberta, Quebec, Labrador (Peart 1949, 1953, Oxford-Smith 1954, Eklund 1956), en in de tropen komt de ziekte min of meer gelijk over de maanden verspreid voor. Toch zijn er bij verschillende epidemische verheffingen in tropische gebiedsdelen wel degelijk seizoensverheffingen aantoonbaar. Deze toppen vallen dan min of meer samen met de regenperiode in het betrokken gebied (Gear 1955, Freyche 1955).

Het is bekend dat gedurende de zomermaanden de circulatie van de poliovirussen ook onder gezonde personen sterk toeneemt. Fox kon dit aan de hand van een onderzoek, dat in Louisiana verricht werd, aantonen. Bij dit onderzoek waren ongeveer 150 gezinnen betrokken, waarvan ieder gezin een pasgeborene telde, het zogenaamde „index child”. Fox trachtte nu door regelmatig virologisch faecesonderzoek het tijdstip te bepalen waarop deze jonge kinderen met poliovirus besmet raakten, waarna dan virologisch en serologisch onderzoek bij de overige gezinsleden werd verricht. Het aantal besmettingen met een van de poliovirussen nam in de zomermaanden aanzienlijk toe, blijkend uit het vermeerderd aantal virusisolaties gedurende die tijd, terwijl ook het aantal personen, dat neutraliserende antistoffen vormde dan het grootst was (Fox 1955, 1956, 1957).

Pogingen om poliovirus in rioolwater aan te tonen, lukten in de zomermaanden, de wintermaanden daarentegen hebben tot dusverre steeds negatieve resultaten opgeleverd (Paul 1940, Gear 1952, Pattijn 1957, Kelly 1957). Het faecale contact is in de zomermaanden mogelijk veelvuldiger, hetgeen voor de verspreiding van het virus van veel

belang is. Hiermede in tegenspraak is echter weer het feit, dat sommige infectieziekten, die ook van faecaal contact afhankelijk zijn, hun top niet in de zomer hebben (bacillaire dysenterie en hepatitis infectiosa).

Welke betekenis aan water voor de verspreiding van de poliovirussen moet worden gehecht (drinken, wassen van groenten en fruit), is onzeker. Ook de mogelijkheid van overbrenging door vliegen of bloedzuigende insecten is overwogen, doch aanknopingspunten hiervoor konden niet worden gevonden. Bestrijding van deze insecten of de volkomen afwezigheid ervan bleek het epidemische beeld op generlei wijze te beïnvloeden (Sabin 1941, Trask 1943, Melnick 1947, 1949, Paffenbarger 1953).

Van Loghem neemt aan, dat ook in de niet-epidemische jaren de 3 typen van het poliovirus binnen de gemeenschap blijven circuleren (ubiquiteit). Hij stelt vast, dat de poliomyelitisepidemie, die in 1952 in het Nederlands-Belgisch-Duitse grensgebied heerste, door isomorbiditeit, synchronisme, overheersende sporadiciteit en beperkte haardvorming gekenmerkt was. Het infectionistische standpunt dient volgens hem verlaten te worden. Van Loghem is de mening toegedaan, dat een tot dusverre onbekende, misschien klimatologische invloed ingrijpt op het evenwicht, dat er volgens hem tussen de mens en het poliovirus bestaat. Ten gevolge van de verstoring van dit symbiotische evenwicht zou het poliovirus meer virulent worden. Hierdoor zou de circulatie van het virus en dus ook het aantal besmettingen sterk toenemen. Een klein deel van de besmette individuen zou dan, ongeveer tegelijkertijd, op de infectie met het poliovirus reageren door het krijgen van klinische verschijnselen, al of niet met verlammingen (isomorbiditeit, synchronisme). De voorkomende gevallen zijn dan willekeurig sporadisch verspreid, en onderling verband is meestal niet aantoonbaar (v. Loghem 1947, 1953, 1955, 1956, 1957).

Een andere zienswijze gaat er van uit, dat door het binnendringen van het virus in een bevolking enkele personen besmet worden. Elk van hen verspreidt het virus in zijn omgeving. Vooral scholen en gelegenheden, waar veel kinderen bij elkaar kunnen komen, zijn bij uitstek geschikt om het poliovirus onder de gemeenschap te verspreiden. Bij de gevallen van poliomyelitis is namelijk door nauwkeurig epidemiologisch en virologisch onderzoek, niet alleen bij patiënten, maar ook in hun omgeving, wel zeer vaak een onderling verband tussen de gevallen aanwijsbaar. Het poliovirus gaat als het ware als een stroompje door een stad, stadsgedeelte of landstreek heen. Agerholm verrichtte op het eiland Wight uitvoerige onderzoekingen hieromtrent. Men spreekt daarom dan ook wel van de „narrow stream”-theorie (Agerholm 1953,

1955, 1957). Ook een door Marti in 1956 in Bazel verricht onderzoek toonde aan, dat de poliomyelitis door de stad heen trok. Werden de eerste gevallen in mei in het zuid-westelijke stadsdeel waargenomen, latere gevallen kwamen meer en meer in de stadskern voor, terwijl in oktober van dat jaar de laatste gevallen op de andere Rijnsoever werden gesignaleerd. Men moet de verspreiding van het poliovirus dus niet als iets massaals zien, het min of meer intieme contact is van veel betekenis (Marti 1957, Parker 1957).

Siegel en Greenberg hebben een uitvoerig onderzoek ingesteld naar het vóórkomen van poliomyelitis bij de twee geslachten. Het blijkt namelijk, dat de mannen tot de jong-volwassen leeftijd een grotere morbiditeit vertonen dan de vrouwen. Waar de morbiditeit bij de mannen in de hogere leeftijdsklassen echter geleidelijk daalt, treedt er bij de vrouwen een stijging van de morbiditeit op en wel voornamelijk in de leeftijdsgroep van 20—29 jaar. Deze stijging nu vindt plaats in die leeftijdsgroep, waarin de meeste graviditeiten voorkomen, en waarbij in de gezinnen meestal een of meer jonge kinderen aanwezig zijn. Bij de ongehuwde vrouw verliep de daling van de morbiditeit in alle leeftijdsgroepen nagenoeg zoals bij de mannen, doch bij de gehuwde vrouwen, die niet gravida waren, bleek er reeds een geringe stijging van de morbiditeit aantoonbaar. Dit zou te verklaren zijn door het veelvuldiger contact met andere jonggehuwden, waardoor ook het mogelijke contact met jonge kinderen aanmerkelijk toeneemt. Ook wanneer er kinderen zijn stijgt de morbiditeit van poliomyelitis bij de gehuwde vrouw met het aantal daarvan. Door de kinderen wordt vaak poliovirus in het gezin binnengebracht en naar gelang er meer kinderen zijn, wordt de kans hierop groter. Ook bij de gehuwde mannen bleek een stijging in de morbiditeit voor te komen, welke stijging eveneens afhankelijk was van het aantal aanwezige kinderen (Siegel en Greenberg 1954, 1957).

Door observaties tijdens epidemieën verricht, is het wel duidelijk geworden, dat naast een ontbrekende immuniteit ook nog andere factoren van oorzakelijke betekenis zijn voor het ontstaan van paralytische vormen van poliomyelitis (Paul 1955, Gear 1955). Achtereenvolgens zullen deze, de paralyse bevorderende, factoren in het kort worden besproken.

Het op oudere leeftijd geïnfecteerd raken met het poliovirus doet de kans op het krijgen van verlamningsverschijnselen sterk toenemen. De stijging van de morbiditeit in de hogere leeftijdsklassen is niet alleen te verklaren door de voor die groepen betere en vluiggere diagnostiek, er is ook een werkelijke toename aanwijsbaar (Siegel en Greenberg 1954).

Een deel van deze toename in morbiditeit komt voor rekening van de graviditeit, die het zenuwstelsel van de vrouw, mogelijk als gevolg van een verhoogde functie van de bijnierschors, gevoeliger doet zijn voor het virus (Aycok 1946, Horstman 1946, Cobb 1953). Proeven met dieren toonden aan, dat bij toediening van cortison de gevoeligheid voor de poliovirussen toeneemt (Shwartzman 1953). Door de geringere circulatie van het virus bereiken tegenwoordig meer en meer individuen de volwassen leeftijd, zonder ooit besmet te zijn geweest, zodat thans herhaaldelijk vrouwen zwanger worden, die nog geen antistoffen bezitten, wat vroeger zelden het geval geweest zal zijn.

Reeds lang was men ervan op de hoogte, dat een verhoogde spieractiviteit het uitbreken van een paralytische poliomyelitis bevorderde (Horstman 1950, Russell 1955). Speciaal op het einde van de incubatietijd, in het stadium van de viraemie, bleek grote inspanning of het verrichten van sportprestaties van nadelige invloed. Vooral die spiergroepen, die de grootste activiteit hadden ontplooid, werden paralytisch. Door de stofwisselingsprocessen in de spieren komen er afbraakprodukten vrij, die een schadelijke invloed op het spierweefsel hebben. Hierdoor zou er een overdracht van het virus vanuit de capillairen op de motorische eindplaatjes mogelijk zijn, waarna opstijging via de zenuwbanen naar de motorische voorhoornen van het ruggemerg kan plaatsvinden (Jungeblut 1940, Verlinde 1956). Hoewel vele onderzoekers deze hyperactiviteit tijdens het viraemisch stadium van grote betekenis achten voor het ontstaan van de paralytische vorm van poliomyelitis, staan andere mededelingen daar afwijzend tegenover. Sutherland (1956) kon bij een door hem in Schotland verricht onderzoek aantonen, dat er tussen de ernst der verlammingen en de mate van spieractiviteit geen enkel verband bestond. Wel bleek het, dat meer jongens dan meisjes verlamingsverschijnselen vertoonden, doch bij vergelijking van de verschillende leeftijdsgroepen van de jongens vond men geen noemenswaard verschil in de ernst van de verlammingen, ofschoon de spieractiviteit bij de oudere jongens wel degelijk toenam. Een onderzoek in Frankrijk toonde aan, dat juist de groep van de 19-jarige jongemannen een stijging van de morbiditeit te zien gaf (Bulletin de l'Institut National d'Hygiène 1957). Men vraagt zich af of dit misschien door de opkomst van recruten in militaire dienst zou kunnen komen en of, naast de grotere spieractiviteit, ook het verlaten van het beschermde milieu misschien van betekenis kan zijn.

Medische ingrepen tijdens poliomyelitisepidemieën zijn herhaaldelijk gevolgd door het uitbreken van de ziekte. In dit verband dient gewezen

te worden op het veelvuldig voorkomen van bulbaire vormen van poliomyelitis na een tonsillectomie (Aycok 1942, 1946, Bodian 1952, Galloway 1957, Paffenbarger 1957, Top 1958). Personen zonder tonsillen hebben geen grotere kans om poliomyelitis te krijgen dan degenen die geen tonsillectomie hebben ondergaan. Een recente tonsillectomie daarentegen geeft wel een verhoogde kans op poliomyelitis. Voorts is gebleken dat individuen zonder tonsillen, als zij poliomyelitis krijgen zeer veel frequenter een bulbaire localisatie tonen dan niet geopereerden. Of de tonsillectomie korter of langer tijd geleden werd verricht, heeft in dit opzicht weinig betekenis (Weinstein 1954). In de eerste 10 maanden van 1956 werden er in het infectiepaviljoen van het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam 15 patiënten met de bulbaire vorm van poliomyelitis opgenomen, alle zonder tonsillen (Minkenhof 1956). Het feit, dat een eenmaal ondergane tonsillectomie predisponert voor een bulbaire vorm van poliomyelitis is dus wel van grote betekenis.

Ook intramusculaire injecties, vooral van diphterietoxoid gecombineerd met pertussisvaccin kunnen oorzaak worden, dat bij een besmetting met één van de poliovirussen de betrokken spiergroep paretisch of paralytisch wordt (Mc Closkey 1950, Anderson 1951, McLeod 1951, Greenberg 1952, Thooris 1951). Dit manifesteert zich wanneer de insputing geschiedt of tijdens het stadium van de viraemie of in de maand die aan de besmetting vooraf gaat. Door het injiceren worden in de spier laesies veroorzaakt en men neemt aan, dat er in het overeenkomstige segment in het ruggemerg een reactieve hyperaemie ontstaat (Bodian 1954). Ten gevolge van de viraemie wordt de kans, dat het virus de ter plaatse gelegen zenuwcellen aantast, aanmerkelijk vergroot, waarna door uitval van deze motorische zenuwelementen de parese of paralyse ontstaat.

Verlinde is de mening toegedaan dat, door de beschadiging van spiervezels, capillairen en motorische eindplaatjes, het virus uit de capillairen in de zenuwtakjes kan overgaan. Het zijn deze ingrepen, evenals tandextracties, die tijdens poliomyelitis-epidemieën, bij niet-immune individuen, zoveel mogelijk dienen te worden vermeden.

In hoeverre genetische factoren het ontstaan van verlammingen bevoorwaarden is nagegaan door Witkop-Oostenrijk (1955). Deze vond dat in de gezinnen van poliomyelitis-patiënten het consanguiniteitspercentage van de ouders significant verschilde van dat van de gemiddelde bevolking en dat de groep onderzochte patiënten meer gemeenschappelijke voorouders had dan de controlegroep.

Door de ontwikkeling van de tegenwoordige ons bekende virologische en serologische onderzoekingsmethoden is het inzicht in de epidemiologie van de poliomyelitis de laatste jaren met grote schreden vooruitgegaan. De geleidelijke overgang van sporadische ziektegevallen naar het epidemisch voorkomen, de op de duur zich voordoende verschuiving naar de oudere leeftijdsgroepen, alsmede de immunologische verhoudingen, kan men nu beter begrijpen. Dank zij de bovengenoemde werkwijzen is nu ook de verspreiding van het poliovirus in een bepaalde streek of bevolkingsgroep gemakkelijker na te gaan. Toch zijn niet alle problemen dicht bij een oplossing gekomen. De merkwaardige stijging van het aantal poliomyelitisgevallen in de zomermaanden op het noordelijk halfrond en de daarmee overeenkomende seizoensverheffing op het zuidelijk halfrond zijn tot dusverre nog niet verklaard. Ook de vraag waar de poliovirussen gedurende de wintermaanden en de inter-epidemische jaren verblijven, is tot op heden nog niet beantwoord, dit alles ondanks de vele onderzoeken dienaangaande verricht.

Een van de belangrijkste problemen, dat de onderzoekers bezighoudt, is de vraag hoe het met de circulatie van het poliovirus onder de bevolking in de loop van het jaar is gesteld. Het is de bedoeling van dit onderzoek na te gaan of er in Nederland inderdaad een verschil bestaat tussen de circulatie van de poliovirussen gedurende de zomermaanden en die tijdens de wintermaanden.

VIROLOGISCHE EN SEROLOGISCHE DIAGNOSTIEK

Het duurde tot 1908 alvorens Landsteiner en Popper aan konden tonen, dat het mogelijk was apen door middel van een intraperitoneale inspuiting van een suspensie van ruggemerg te besmetten. Deze suspensie was afkomstig van een dodelijk verlopen geval van poliomyelitis. Slechts bij één van de twee ingespoten apen ontwikkelde zich het klinische beeld van de kinderverlamming, daarentegen bleken bij sectie beide dieren in het ruggemerg de voor deze ziekte typische pathologisch-anatomische afwijkingen te hebben.

Het infectieuze karakter van de ziekte was hiermede dus aangetoond. Flexner en Lewis konden in 1910 mededelen, dat het infectieuze agens filtreerbaar was en dat ook inspuiting langs intracerebrale, intraneurale en andere wegen tot de bovengenoemde uitkomsten leidde.

Men kon zich door van de aap als proefdier gebruik te maken een juist beeld vormen omtrent incubatietijd, pathogenese en immunologie van de poliomyelitis. Behalve in het centrale zenuwstelsel bleek het virus ook in tal van andere organen aantoonbaar te zijn. Het vinden van virus in keelspoelsels en in de darminhoud was van grote betekenis voor de diagnostiek. Het bleek dat bij de aap poliomyelitis kon worden verwekt door infectie met een faeces-suspensie van een patiënt en op die manier de diagnose poliomyelitis virologisch kon worden bevestigd.

In 1913 toonden Flexner, Clark en Fraser aan, dat ook keelspoelsels en suspensies van faeces van personen uit de omgeving van poliomyelitis-patiënten, die zelf geen ziekteverschijnselen vertoonden, apen konden infecteren. Hieruit bleek dus het bestaan van ogenschijnlijk gezonde virusdragers.

Door de hoge prijzen van de apen was uitgebreider systematisch onderzoek echter niet mogelijk. Voortdurend werd getracht een goedkoper proefdier te vinden. Het heeft echter ruim 30 jaar geduurd alvorens men daarin slaagde. Het gelukte Armstrong in 1939 om het poliovirus na enkele aappassages in de hersenen van katoenratten over te enten. Nadien bleek het mogelijk via passages in de katoenrat ook hamsters en muizen met het virus te infecteren. Armstrong maakte gebruik van een

aan de aap geadapteerde stam, verkregen na enting van virushoudend materiaal afkomstig van een patiënt uit Lansing (Michigan), de zogenaamde Lansingstam. Later bleken ook elders geïsoleerde stammen op knaagdieren overentbaar. Niet zozeer voor de virologische poliomyelitisdiagnostiek als wel voor het onderzoek naar antistoffen zijn deze kleine dieren van enorme betekenis geweest.

De isolatie en typering van het poliovirus door middel van de weefselkweek heeft het poliomyelitisonderzoek veel eenvoudiger en ook minder kostbaar gemaakt. Enders, Robbins en Weller toonden in 1949 aan dat de Lansingstam van het poliovirus niet alleen in neuraal, doch ook in extra-neuraal weefsel kon groeien (Enders 1949). Ook voor de, in serologisch opzicht van de Lansingstam verschillende, Brunhilde- en Leonstammen bleek dit mogelijk. Eerst werd gebruik gemaakt van embryonaal huidspierweefsel, doch ook postnatale weefsels bleken voor dit doel zeer goed bruikbaar. De resultaten met praeputium-, myometrium- en nierweefsel verkregen waren alleszins bevredigend (Robbins 1952, Syverton 1952, Weller 1952). Uit faeces, keelspoelsels en verschillende organen kan het virus nu gemakkelijk worden geïsoleerd.

Het virus dringt in de weefselkweek de cellen binnen, vermeerdert zich en verstoort hierdoor de normale stofwisselingsprocessen van de cellen ten gevolge waarvan deze te gronde gaan; dit kan onder het microscoop bij geringe vergroting worden waargenomen en wordt het cytopathogene effect genoemd.

Belangrijk is, dat het cytopathogene effect uitblijft indien antistoffen bevattende sera tegelijk met virus aan de weefselkweek worden toegevoegd.

Samenvattend kunnen wij van de weefselkweek de volgende voordelen noemen:

- 1e. Het experimentele poliomyelitisonderzoek is veel minder kostbaar dan het werken met apen.
- 2e. Weefselkweeken kunnen in groten getale in kleine ruimten worden bereid.
- 3e. Het resultaat der enting is na 2 tot 14 dagen af te lezen.
- 4e. Er is geen omslachtig pathologisch-anatomisch onderzoek nodig en cytologisch onderzoek is zeer eenvoudig uit te voeren.
- 5e. Titraties van hoeveelheid virus en antistoffen zijn zeer eenvoudig en goedkoop geworden.

Enders heeft de weefselkweeken in twee groepen verdeeld:

- a. Weefselkweeken, die rechtstreeks uit de organen van mens of dier

bereid worden en die na voldoende uitgroei voor enting van het virushoudende materiaal geschikt zijn.

- b. Weefselkweken gemaakt van cellen, die in een continue cultuur worden aangehouden.

De methode van Enders behoort tot de eerste groep. Deze onderzoeker toonde aan, dat poliovirus in een suspensie van weefselstukjes van extraneurale oorsprong groeide (Enders 1955). Normaal komen door de groei van de cellen stofwisselingsprodukten vrij, die een verandering in de pH geven, welke zichtbaar wordt door de kleuromslag van het als indicator aan de voedingsvloeistof bijgevoegde phenolrood. Bij groei van het virus blijft de omslag van de pH dan ook uit. Ook kan men gebruik maken van cellen of weefselstukjes in gestold plasma op de wand van reageerbuizen. Nadat celuitgroei heeft plaatsgevonden wordt het virushoudende materiaal erop geënt en vervolgens na enige dagen het al of niet optreden van een cytopathogeen effect door middel van het microscoop bestudeerd. Aanvankelijk ging men uit van een systeem, waarbij de horizontaal in een trommel geplaatste buizen voortdurend ronddraaien. Later werd overgegaan op een methode met stilliggende reageerbuizen, vooral nadat bleek, dat de resultaten, die op deze manier werden verkregen, niet onder die van de ronddraaiende buizen lagen (Melnick en Riordan 1952, Li en Schaeffer 1953). Wel werd er nu minder virus geproduceerd, doch voor diagnostische doeleinden was dit van geen betekenis; als voordeel staat hiertegenover de veel eenvoudiger werkwijze.

Youngner heeft deze nu als routine gebezigde methode uitgewerkt. Na trypsiniseren van het weefsel wordt de verkregen celsuspensie, na verdunning met voedingsvloeistof, over een groot aantal buizen verdeeld. Na enige tijd hechten de cellen zich aan het glas, waarna de groei van de cellen begint. Enkele dagen later zijn deze zodanig vermeerderd, dat enting van het te onderzoeken materiaal mogelijk is. Deze methode is veel minder omslachtig dan de oude kweekmethode in gestold plasma (Youngner 1954).

Als weefsels van menselijke oorsprong worden praeputium-, huidspier-, testikel- en nierweefsel gebruikt. Ook testikel- en nierweefsel van de aap blijken goed te voldoen.

Bij de onder b genoemde weefselkweken gaat men uit van cellen, die al sedert enige jaren in een continue cultuur worden aangehouden. Dit is aanvankelijk alleen mogelijk gebleken met cellen van een cervix-carcinoom, met de cultuur waarvan in 1951 een begin werd gemaakt.

Men spreekt van HeLacellen, welke naam ontstaan is door het samenvoegen van de twee eerste letters van voor- en achternaam van de patiënte, van wie dit eerste weefsel afkomstig was (Scherer 1953).

De voordelen van de HeLacellen zijn:

- 1e. Ze groeien snel en gemakkelijk op glas.
- 2e. Ze hebben redelijk constante eigenschappen.
- 3e. Ze bevatten, voor zover bekend, geen latente virussen.

Het is om deze voordelen, dat het gebruik van HeLacellen veel ingang heeft gevonden. Men moet echter met de volgende nadelen rekening houden:

- 1e. De HeLacellen ondervinden sneller een ongunstige invloed van toxische faeces dan met niercellen het geval is.
- 2e. Er komen tegen poliovirus resistente varianten voor.

Er werden echter ook pogingen gedaan om normale menselijke weefselcellen in continue cultuur te houden. Swim en Parker slaagden er in 1953 in dergelijke cellen 6 maanden in leven te houden en voor virologische doeleinden te gebruiken.

Reeds in de allereerste jaren, dat proefnemingen met apen ter isolatie van het poliovirus werden gedaan, ontdekte men dat het serum van een dier, dat een besmetting met poliovirus had overleefd, neutraliserende eigenschappen vertoonde. Men heeft enige jaren vermoed dat in het verloop der ziekte ook een viraemisch stadium zou voorkomen. Het bleek echter zeer moeilijk virus in het bloed te vinden. Door uitgebreide onderzoeken met apen gelukte het bij deze proefdieren de viraemie op het eind van de incubatietijd aan te tonen (Bodian 1956, Verlinde 1956). De viraemie was echter zeer kort aanwezig en men is er tot dusverre slechts een enkele keer in geslaagd uit het bloed van een patiënt of contactpersoon poliovirus te isoleren (Jungeblut 1950, Horstman 1953, Davis 1957).

Hoewel het aantonen van neutraliserende antistoffen tegen het poliovirus van grote betekenis was, waren door de kostbaarheid van de proefdieren uitgebreide onderzoeken niet mogelijk.

Het werk van Armstrong, die in 1939 aantoonde, dat poliovirus op knaagdieren overentbaar was, heeft veel tot een uitvoeriger onderzoek naar de verspreiding van de antistoffen tegen dit virus bijgedragen. Achteraf is gebleken, dat men uitsluitend de antistoffen tegen het type II van het poliovirus bepaalde. Men heeft voortdurend gebruik gemaakt van een standaardvirus waarbij men van de Lansingstam was uitgegaan. Alle bereikte resultaten hadden dus uitsluitend betrekking

op de aanwezige antistoffen tegen dit type. De kwantitatieve bepalingen werden in het begin met onverdunde sera en wisselende virushoeveelheden uitgevoerd. Steigman en Sabin toonden aan, dat een reeks serumverduunningen met bepaalde virusconcentraties meer betrouwbare uitkomsten geeft (Steigman 1949).

Deze technische onvolkomenheden hebben destijds tot een aantal ogenschijnlijk tegenstrijdige uitkomsten geleid. Pas in 1948 kwam men tot een systematische indeling van de geïsoleerde virusstammen. De „Committee on typing of the National Foundation of Infantile Paralysis” (1951, 1953) kreeg opdracht om orde te scheppen onder de vele polio-virusstammen die tot dan toe in verschillende delen van de wereld waren geïsoleerd. Hierbij behoorden ook de Lansingstam, de Brunhildestam en de Leonstam. Het bleek nu, dat alle andere stammen serologische overeenkomst hadden met een van deze drie. Men kon aantonen, dat van 100 over de gehele wereld geïsoleerde stammen er 85 tot het Brunhildetype, 12 tot het Lansingtype en 3 tot het Leontype behoorden. Men sprak voortaan respectievelijk van type I, type II, en type III. Bij een herhaald onderzoek in 1953 konden 230, uit patiënten van verschillende landen geïsoleerde stammen, als volgt worden getypeerd: 84% van de stammen behoorde tot het type I, 7% tot het type II en 9% tot het type III. Tijdens epidemieën werden vooral type I en type III gevonden, daarentegen kon type II meestal in de jaren tussen de epidemieën worden geïsoleerd.

De titer van de type-specifieke antistoffen stijgt in het begin van de ziekte snel; deze stijging wijst ons op een recente virusbesmetting waarvan het type mede op deze wijze kan worden bepaald.

Bij patiënten met verlammingen zijn in de regel direct na het begin daarvan neutraliserende antistoffen in het bloed aanwezig welke gericht zijn tegen het type, dat de ziekte veroorzaakte (Hammon 1948, Steigman 1949).

De titer van de antistoffen houdt geen gelijke tred met de ernst van de ziekte, doch kan bij een abortief of subklinisch verloop tot een gelijke hoogte stijgen als bij een klinisch uitgesproken geval. De infectie met het virus doet de antistoffen ontstaan. Bij reeds aanwezige antistoffen kan de infectie als een „booster” werken met als gevolg stijging van de titer der antistoffen.

Naast de type-specifieke antistoffen zijn er na enkele weken tot maanden ook antistoffen tegen de andere typen aantoonbaar, zij het in lage titer. Deze laatste antistoffen verdwijnen echter spoedig, dit in tegenstelling tot de type-specifieke antistoffen, die jarenlang aanwezig blijven. Een

zekere mate van kruisimmunitet is de oorzaak, dat herbesmetting met een ander type in de meeste gevallen geen ziekteverschijnselen doet ontstaan (Melnick 1953, Dane 1956, Hammon 1957). Besmetting met het type I beschermt meestal ook tegen een infectie met type II, doch niet tegen type III; zo ook doet een type-III-besmetting een zekere immuniteit tegen type II ontstaan. Deze kruisimmuniteit berust op het bezit van gemeenschappelijke antigenen; type I en type III dekken elkaar echter op geen enkele wijze (Melnick 1955). Een vroeger door-gemaakte besmetting met het poliovirus type II geeft mogelijk een zekere bescherming tegen de paralytische verschijningsvorm van een type I-besmetting (Hammon 1957).

Melnick kon bij apen 6 jaar na de orale besmetting met het poliovirus nog antistoffen hiertegen aantonen. Ook voor de mens neemt men aan, dat de verkregen antistoffen zeer lang in het bloed aanwezig blijven. Bij een onderzoek door Paul c.s. in 1951 bij Eskimo's verricht bleek, dat alleen bij personen boven de 40 jaar antistoffen tegen het type III van het poliovirus aantoonbaar waren. Dit wijst er dus op, dat de betrokken individuen 40 jaar geleden voor het laatst met dit type virus waren besmet, waarna dit type uit deze gemeenschap was verdwenen.

Nadat de titer van de antistoffen zijn hoogste waarde heeft bereikt, blijft deze enige jaren constant, waarna er een geleidelijke daling van de titer optreedt. Le Bouvier (1957) toonde nu in een recent onderzoek aan, dat deze daling van de titer eerder optreedt naarmate men op jongere leeftijd door poliovirus wordt geïnfecteerd. In gebieden waar de poliomyelitis endemisch voorkomt, is deze daling van de titer op een jongere leeftijd aantoonbaar, dan in streken waar dit niet meer het geval is. Het ontbreken van klinische gevallen van poliomyelitis bij oudere personen in die gebieden waar de ziekte endemisch is, wijst er echter wel op, dat er steeds een rest van actieve immuniteit blijft bestaan.

Sinds enige jaren wordt ook voor poliomyelitis de complement-bindingsreactie uitgevoerd. Het is echter bekend dat slechts onder optimale omstandigheden bruikbare resultaten kunnen worden verkregen (Svedmyr 1952, Casals 1952). De moeilijkheden met de bereiding van het voor deze reactie benodigde antigeen zijn dusdanig, dat een algemene toepassing van deze reactie tot op heden nog niet mogelijk is.

Vele onderzoekers (waaronder in Nederland Borghans - Delvaux 1958) toonden evenwel aan dat de complementbindingsreactie niet alleen groepspecifiek maar ook typespecifiek kan zijn. Mits soort en bereidingswijze van het antigeen goed zijn, is het mogelijk in het serum van poliomyelitispatiënten complementbindende antistoffen aan te tonen.

Het uitvoeren van een complementbindingsreactie kan voor de diagnostiek van groot nut zijn, daar het hierdoor mogelijk wordt aanwijzingen te verkrijgen omtrent het al of niet recent doorgemaakt hebben van een besmetting met één der poliovirussen. Ook kan deze reactie voor een epidemiologisch onderzoek in de omgeving van de patiënt van belang zijn.

Gezien het feit dat deze methode nog allerminst gestandaardiseerd is, hebben wij voor ons onderzoek van deze reactie geen gebruik gemaakt.

DE POLIOMYELITIS IN NEDERLAND

III.1. ALGEMENE BESCHOUWINGEN OVER
MORBIDITEIT EN LETALITEIT

In het begin van deze eeuw kwam in Nederland, evenals in andere West- en Midden-Europese landen, regelmatig kinderverlamming voor. Hoewel er van een epidemisch karakter nog geen sprake was, verschenen er in die tijd reeds verschillende publikaties waaruit bleek dat het klinische beeld van de poliomyelitis in Nederland vrij algemeen bekend en zeker niet zeldzaam was. Bijna steeds betrof het kinderen bij wie zich verlammingen manifesteerden.

Naar aanleiding van enige opeenhopingen van gevallen van poliomyelitis, zoals in Leiden in 1909 en in Rotterdam in 1917, werd er o.a. door Gorter op aangedrongen de aangifte van patiënten, lijdende aan deze ziekte, verplicht te stellen. Het duurde echter tot 21 september 1923 alvorens de wet van 4 december 1872 (Staatsblad 134) van toepassing werd verklaard op de poliomyelitis anterior acuta. Sedert 1 januari 1924 beschikken wij dus over officiële cijfers betreffende het aantal herkende gevallen. Daar de verplichting tot aangifte de eerste jaren echter nog niet tot alle huisartsen en specialisten was doorgedrongen, leverden de cijfers over deze eerste jaren geen geheel en al betrouwbaar beeld op. Van 1924 tot en met 1928 werden jaarlijks slechts enkele gevallen bij de Provinciale Inspecties voor de Volksgezondheid aangegeven, waarbij het opviel dat de letaliteit opvallend hoog was, vergeleken met die in het buitenland.

In 1929 steeg het aantal aangiften plotseling dusdanig, dat men van een epidemische verheffing kon spreken. Ook in 1930 werden 599 gevallen van poliomyelitis aangegeven en de letaliteit bedroeg in deze beide epidemische jaren respectievelijk 15,6 en 9,5%, cijfers die meer in overeenstemming waren met de buitenlandse bevindingen.

Terburgh berekende in zijn publikatie van 1931 aan de hand van de letaliteit in 1929 hoeveel gevallen van poliomyelitis bij een dergelijke letaliteit in de daaraan voorafgaande jaren hadden moeten worden opgegeven.

Tabel 2. Bepaling van het vermoedelijke aantal ziektegevallen van poliomyelitis in Nederland aan de hand van de letaliteit in 1929 (Terburgh).

Table 2. Determination of the probable number of cases of poliomyelitis in the Netherlands on the basis of the lethality in 1929.

Jaar Year	Aantal aangiften Number of cases	Letaliteit Lethality	Berekend aantal naar letaliteit van 1929 Number of cases based on lethality in 1929
1924	38	50 %	122
1925	32	28 %	58
1926	49	33 %	103
1927	50	28 %	90
1928	75	24 %	115
1929	511	15,6%	511

Deze berekening toonde tevens aan dat er, hoewel er zeer waarschijnlijk te weinig gevallen waren aangegeven, in géén van de jaren vóór 1929 van een epidemie kon worden gesproken (Tabel 2).

Na de beide epidemische jaren 1929 en 1930 volgden enkele jaren met aanmerkelijk lagere ziektecijfers en het duurde tot 1938 en 1939 alvorens wederom een sterke stijging van het aantal aangiften van poliomyelitis werd waargenomen. Tijdens en na de Tweede Wereldoorlog volgden de epidemieën elkaar met steeds kortere tussenpozen op. Vertoonde het jaar 1941 een matige stijging van het aantal ziektegevallen, van de jaren 1943 en 1944, 1947, 1952 en 1956 kan men zeggen dat hier van ernstige epidemieën sprake is geweest.

Vóór 1951 werd er bij de aangifte slechts gesproken over poliomyelitis zonder meer. Hieronder verstond men die gevallen waarbij de diagnose aan de hand van het klinische beeld met al of niet de uitslag van het liquoronderzoek, duidelijk was. Meer en meer bleek het echter dat er ook vele gevallen van besmetting voorkwamen waarbij verlammingen ontbraken. Wanneer de specialist of huisarts vermoedde, mede gesteund door het liquorbeeld, dat hier een infectie met het poliovirus in het spel was, werd tot aangifte van een geval van poliomyelitis overgegaan. Er werden dus wel degelijk naast de poliomyelitis met verlamningsverschijnselen ook gevallen aangegeven die een aparalytisch verloop vertoonden. Deze aparalytische gevallen werden pas met ingang van 1951 apart vermeld, doch van de jaren ervoor zijn deze steeds in de totaalcijfers begrepen. Het apart vermelden van de gevallen van poliomyelitis zonder verlamningsverschijnselen heeft zin, omdat de

diagnose hiervan zonder virologisch onderzoek veel minder vaststaat. Ook blijft nu een vergelijking mogelijk met vroegere jaren, toen vrijwel nog alleen paralytische gevallen werden aangegeven.

Het virologische faecesonderzoek heeft in de aangifte wel verbetering gebracht en vaak wordt na het bekend worden van een positieve uitslag achteraf nog tot aangifte van een aparalytisch ziektegeval besloten.

In tabel 3 wordt over het tijdperk 1930 tot en met 1950, van elk jaar afzonderlijk, het aantal geregistreerde gevallen, de morbiditeit per 100.000 inwoners alsmede de letaliteit voor die jaren vermeld.

Tabel 3. Morbiditeit per 100.000 inwoners en letaliteit in % van alle aangegeven gevallen van poliomyelitis sedert 1930.

Table 3. Morbidity rate per 100.000 population and lethality in percentages of all notified cases of poliomyelitis since 1930.

Jaar Year	Aange- geven gevallen Notified cases	Morbidi- teit per 100.000 inwoners Morbidity rate per 100.000 population	Letaliteit in % Lethality in per- centages	Jaar Year	Aange- geven gevallen Notified cases	Morbidi- teit per 100.000 inwoners Morbidity rate per 100.000 population	Letaliteit in % Lethality in per- centages
1930	599	7,6	9,3	1941	445	5,0	4,9
1931	136	1,7	12,5	1942	196	2,2	10,2
1932	242	3,0	10,7	1943	1931	21,2	11,5
1933	146	1,8	14,4	1944	1218	13,3	10,3
1934	197	2,4	10,2	1945	200	2,2	22,5
1935	52	0,6	15,4	1946	357	3,8	12,0
1936	101	1,2	16,8	1947	693	7,2	4,2
1937	60	0,7	13,3	1948	83	0,8	3,6
1938	687	7,9	8,3	1949	160	1,6	1,3
1939	406	4,6	6,2	1950	77	0,8	10,4
1940	111	1,3	11,7				

De gevallen aangegeven in de jaren 1951 tot en met 1957 werden verzameld in tabel 4 waarvan de rechter helft betrekking heeft op de gevallen van poliomyelitis met verlammingen alleen, de linker helft op de gevallen met en zonder verlamningsverschijnselen tezamen.

Wanneer wij nu deze morbiditeitscijfers alsmede de letaliteitscijfers in een blokdiagram (zie bijlage I) beschouwen, dan komen de voortdurend toenemende frequentie van de epidemieën alsook de stijging van

de morbiditeit nog beter tot uiting. De letaliteit, ook van de paralytische gevallen, neemt daarentegen voortdurend af. Men moet zich hierbij echter wel realiseren dat de diagnose paralytische poliomyelitis door sommige artsen thans reeds bij zeer lichte snel voorbijgaande verschijnselen wordt gesteld. Bovendien heeft sinds 1956 de verbeterde behandeling van de bulbaire paralyse vele levens gespaard.

Tabel 4. Morbiditeit per 100.000 inwoners en letaliteit in % van alle aangegeven gevallen van poliomyelitis en van alleen de gevallen met verlammingen in de jaren 1951 t.m. 1957.

Table 4. Morbidity rate per 100.000 population and lethality in percentages of all cases of poliomyelitis and the same for the paralytic cases only 1951—1957.

Alle gevallen van poliomyelitis All notified cases				Alleen poliomyelitis met verlammingen Paralytic cases only			
Jaar Year	Aan- gegeven gevallen van polio- myelitis Notified cases	Morbidi- teit per 100.000 inwoners Morbidity rate per 100.000 population	Letaliteit in % Lethality in per- centages	Jaar Year	Aantal gevallen met ver- lammingen Notified cases	Morbidi- teit per 100.000 inwoners Morbidity rate per 100.000 population	Letaliteit in % Lethality in per- centages
1951	568	5,5	5,6	1951	541	5,2	5,8
1952	1712	16,5	4,2	1952	1338	12,8	5,3
1953	167	1,6	4,8	1953	159	1,4	5,0
1954	75	0,7	4,0	1954	69	0,6	4,3
1955	481	4,5	6,2	1955	449	4,1	6,6
1956	2206	20,4	3,0	1956	1812	16,5	3,6
1957	203	1,8	2,0	1957	163	1,5	2,4

III.2. REGIONALE VERSCHILLEN

Om de verspreiding van de poliomyelitis over de verschillende delen van ons land na te gaan, hebben wij de morbiditeitscijfers per 100.000 inwoners per provincie voor de jaren 1924 tot en met 1957 in een diagram bij elkaar geplaatst (zie bijlage IIa). In dit diagram hebben wij de provincies waar het morbiditeitscijfer meer dan 10 per 100.000 inwoners of meer dan 5 per 100.000 inwoners bedroeg, afzonderlijk gemerkt. Het valt nu op dat de morbiditeit tot 1928 over het gehele land betrekkelijk laag is en slechts tweemaal boven de 2 gevallen per 100.000 inwoners komt en wel beide keren in de provincie Overijssel respectievelijk in 1924 en 1926. Pas in 1928 vinden wij voor het eerst een morbi-

diteit die boven de 10 per 100.000 komt. Dit was het geval in Drente, waar vooral in het zuid-oostelijk deel van de provincie, met name in Emmen veel gevallen van poliomyelitis voorkwamen. De daaropvolgende epidemische jaren 1929 en 1930 troffen het gehele land met een ongeveer gelijke morbiditeit voor alle provincies, met hogere cijfers voor Zeeland en Limburg in 1929, resp. met 10,5 en 19 gevallen per 100.000 inwoners en voor Friesland en Overijssel in 1930 met resp. 15,6 en 12,2 gevallen per 100.000 inwoners. Ook de jaren 1938 en 1939 vertoonden een soortgelijk morbiditeitspatroon waarbij Overijssel, Gelderland en nu ook Zuid-Holland boven de 10 gevallen per 100.000 inwoners kwamen.

Tijdens de Tweede Wereldoorlog begint het aantal provincies met hogere morbiditeitscijfers toe te nemen. Aanvankelijk nog beperkt tot twee provincies in het noorden van ons land in 1941, vertonen in 1943 reeds vijf provincies aanmerkelijk hogere cijfers waarna in 1944 zes provincies een dergelijke stijging laten zien, waarbij het accent ligt op de noordelijke en oostelijke provincies alsmede Noord-Holland. Daarentegen geven de jongste epidemische jaren 1952 en 1956 een sterke uitbreiding van de hogere morbiditeit, boven de 10 gevallen per 100.000 inwoners, over nagenoeg alle provincies van ons land te zien. Niet alleen treft het dat geleidelijk aan steeds meer provincies in de groep van de hogere morbiditeitscijfers terecht komen, ook de cijfers als zodanig vertonen ten opzichte van de vooroorlogse aanzienlijke stijgingen. De interepidemische jaren echter vertonen een beeld dat maar weinig van dat van de jaren vóór 1938 verschilt.

Tabel 5. Aantal malen dat van 1924 t/m 1957 de morbiditeit per provincie hoger was dan 10/100.000 inwoners.

Table 5. Number of times that the morbidity in each province during the years 1924—1957 exceeded 10 per 100.000 population.

Gron.	Friesl.	Dr.	Over.	Geld.	Utr.	N.-H.	Z.-H.	Zld.	N.-Br.	Li.	Het Rijk
5 ×	7 ×	6 ×	6 ×	6 ×	2 ×	3 ×	3 ×	2 ×	2 ×	4 ×	3 ×

Tabel 6. Aantal malen dat van 1924 t/m 1957 de morbiditeit hoger was dan 5 per 100.000 inwoners.

Table 6. Number of times that the morbidity in each province exceeded 5 per 100.000 population.

Gron.	Friesl.	Dr.	Over.	Geld.	Utr.	N.-H.	Z.-H.	Zld.	N.-Br.	Li.	Het Rijk
10 ×	11 ×	11 ×	10 ×	10 ×	7 ×	7 ×	10 ×	3 ×	6 ×	6 ×	8 ×

Wanneer wij nu over de jaren 1924 tot en met 1957 per provincie die jaren bij elkaar tellen waarin de morbiditeit meer dan 10 per 100.000 inwoners bedraagt, dan zien wij dat de noordelijke en oostelijke provincies aanmerkelijk vaker boven de 10 gevallen per 100.000 inwoners komen dan met de westelijke en zuidelijke provincies het geval is geweest (tabel 5). Betrekken wij dit op de jaren waarin de morbiditeit per provincie boven de 5 gevallen per 100.000 komt, dan is wederom een duidelijk verschil tussen de twee delen van Nederland aantoonbaar (tabel 6). Alleen de provincie Limburg neemt in deze beide tabellen een afzonderlijke plaats in.

Ook zijn per jaar die provincies aangetekend die voor dat jaar tot de provincies met de hoogste morbiditeit behoorden. Ook nu blijkt weer dat het noorden en oosten van ons land aanmerkelijk van de rest verschilden (bijlage IIb en tabellen 7 en 8).

Tabel 7. Aantal malen dat de provincies wat betreft de morbiditeit tot de twee hoogsten behoorden 1924 t/m 1957.

Table 7. Number of times that the provinces with respect to the morbidity were among the two highest, 1924—1957.

Gron.	Friesl.	Dr.	Over.	Geld.	Utr.	N.-H.	Z.-H.	Zld.	N.-Br.	Li.
9 ×	8 ×	8 ×	12 ×	7 ×	1 ×	4 ×	3 ×	5 ×	4 ×	6 ×

Tabel 8. Aantal malen dat de provincie van 1924 t/m 1957 de hoogste morbiditeit vertoonde.

Table 8. Number of times that each province had the highest morbidity-rate 1924—1957.

Gron.	Friesl.	Dr.	Over.	Geld.	Utr.	N.-H.	Z.-H.	Zld.	N.-Br.	Li.
5 ×	6 ×	5 ×	4 ×	5 ×	0 ×	0 ×	2 ×	1 ×	1 ×	6 ×

Men kan uit het bovenstaande dus wel afleiden dat er in de epidemische jaren in het noorden van het land over het algemeen een iets hogere morbiditeit is geweest dan in het westen en het zuiden. Ook vóór 1924 werden reeds veel gevallen van kinderverlamming vooral in het noorden en oosten van het land waargenomen. Hoogstwaarschijnlijk is de bevolkingsimmunitet in deze delen van ons land hierbij wel van betekenis geweest; het dunner bevolkt zijn tezamen met de over het algemeen iets kleinere gezinnen zijn factoren die de verspreiding van het virus tegengaan en een lagere immunitet en daardoor de kans op het op latere leeftijd doormaken van een klinische poliomyelitis bevorderen.

Daartegenover staan de overige delen van ons land waarvan de morbiditeitscijfers over de gehele te vervolgen periode regelmatig onder die van de bovengenoemde provincies liggen. Hiertoe behoort het westen van ons land met zijn grote steden en de over het algemeen ook op het platteland geringere isolatie, waardoor waarschijnlijk de circulatie van poliovirus aanmerkelijk wordt versneld, zodat antistoffen tegen één of meer typen van het poliovirus reeds vroeg aanwezig kunnen zijn. In het zuiden van ons land waar de bevolkingsdichtheid geringer is, komt de gemiddelde grootte van het gezin beduidend boven het landsgemiddelde uit. In een gezin met meer kinderen is de kans op binnen brengen van een der poliovirussen groter. Men neemt aan dat bij een circuleren van virus in een gemeenschap, vooral in scholen en kinderbewaarplaatsen, het virus wordt verspreid en nu door de jonge kinderen naar de gezinnen wordt gebracht. Naarmate er meer kinderen in een gezin aanwezig zijn, zal de kans om reeds op jonge leeftijd antistoffen tegen de poliovirussen te verwerven dus toenemen. In een dergelijke gemeenschap zal een later binnendringen van poliovirus minder snel tot een klinische vorm van poliomyelitis aanleiding geven dan wanneer zulks in een door bepaalde socio-economische factoren minder immune bevolkingsgroep gebeurt.

Zeeland vormt met zijn in het begin lage cijfers een uitzondering op de bovenstaande bevindingen. De Zeeuwse eilandengroep was ten opzichte van overig Nederland min of meer geïsoleerd en hoewel ook de gezinsgrootte evenals de socio-economische omstandigheden met die van Noord-Nederland in overeenstemming waren, bleef de morbiditeit in deze provincie betrekkelijk laag. Men vraagt zich af of het grotere isolement van deze provincie het binnendringen van het virus in de epidemische jaren heeft beperkt. Pas de laatste jaren is er een stijging van de morbiditeit waarneembaar, waarvoor misschien het in onze moderne tijd voortdurend afnemen van het isolement verantwoordelijk kan worden gesteld, en bovendien nu het virus bij een misschien minder immune bevolking doordringt.

Wanneer een voldoende percentage vatbaren in een gemeenschap is bereikt, wordt de mogelijkheid van ziektegevallen na besmetting met poliovirus groter. Hierbij dient dan nog wel te worden opgemerkt dat met het stijgen van de leeftijd van de niet-immunen de kans op het krijgen van een klinische poliomyelitis toeneemt.

Het epidemiologische beeld van de poliomyelitis draagt een uitgesproken seizoenskarakter, het aantal gevallen stijgt aan het einde van de lente of in het begin van de zomer op min of meer verontrustende

wijze, blijft in de zomer en een deel van het najaar hoog en daalt vroeger of later in de winter met een laagtepunt in het vroege voorjaar.

Deze seizoensgebondenheid doet zich zowel in de epidemische als in de niet-epidemische jaren voor.

Van Loghem nu gaat er van uit dat in een niet-epidemisch jaar van een relatief onschuldige betrekking tussen poliovirus en gemeenschap kan worden gesproken. Als voorbeeld haalt hij het jaar 1935 aan waarin de voorkomende gevallen van poliomyelitis zowel over de provincies als over de maanden van het jaar min of meer gelijk verspreid waren. Hij meent dat deze „commensale infecties” sporadisch-endemische indicatoren zijn van een ubiquitaire commensale symbiont. Van Loghem is de mening toegedaan dat het opkomen van een epidemie berust op een toeneming van dergelijke endemische gevallen door een over een groot gebied zich gelijktijdig voordoende factor welke het symbiotische evenwicht zou verstoren. Van Loghem huldigt dan ook de opvatting dat het zgn. infectionistische standpunt dient te worden verlaten daar het virus steeds binnen de gemeenschap zou circuleren.

In het diagram (bijlage IIa) dat de morbiditeit van de poliomyelitis per provincie en per jaar weergeeft, kan men de ongelijke verdeling van de ziekte over de verschillende delen van Nederland duidelijk opmerken. Dit heeft Van Loghem er toe gebracht ook het naaste buitenland in zijn epidemiologische beschouwingen te betrekken. Het valt hem nu op dat zowel in de lichte als de matige tot zware epidemieën een sterke mate van synchronisme en isomorbiditeit in bepaalde landstreken valt waar te nemen, waarbij de landsgrenzen geen rol schijnen te spelen. Als voorbeeld haalt hij onder andere het matig epidemische jaar 1947 aan.

Bij beschouwing van de morbiditeitscijfers in de Duitse „Bezirke” die aan onze provincies grenzen, valt het op dat de morbiditeiten aan weerszijden van de grens een hoge mate van overeenkomst vertoonden. De morbiditeit in Groningen en Friesland stemde met de cijfers van de Noord-Duitse provincies overeen, de in de iets zuidelijker gelegen delen van West-Duitsland waargenomen morbiditeitscijfers waren min of meer gelijk aan de cijfers van de provincies in Midden-Nederland. De vijf noordelijke Belgische provincies sloten zich voor wat betreft de morbiditeit van de poliomyelitis bij Zuid-Nederland aan (zie tabel 9).

Ondanks het feit dat het grensverkeer tussen Nederland en Duitsland in 1947 beperkt was, treft het dat de epidemische verheffingen aan weerszijden van de grens door isomorbiditeit en synchronisme waren gekenmerkt. Op grond hiervan neemt Van Loghem aan dat de desbetreffende epidemische manifestaties het gevolg zijn van plaatselijke

toenemingen van het aantal endemische gevallen ten gevolge van over een groot gebied tegelijk werkzame factoren. Welke dit zouden zijn laat zich nog niet gissen.

Tabel 9. Overzicht poliomyelitis in Nederland en het naaste buitenland. Aangegeven gevallen per 100.000 inwoners in het jaar 1947 (v. Loghem N. T. v. G. 102 I 9).

Table 9. Survey of poliomyelitis in the Netherlands and adjoining countries. Notified cases per 100.000 population in 1947.

Noord-Nederland	Groningen	21,5	Sleeswijk Holst.	18,2	Noord-Duitsland
	Friesland	20,-	Hamburg	33,-	
	Drente	14,5	Bremen	13,1	
	Overijssel	12,6	Neder Saksen	11,4	
Midden-Nederland	Gelderland	5,7	Noordr. Westf.	4,7	Midden-Duitsland
	Utrecht	7,9	Hessen	5,3	
	N.-Holland	7,-	Rijnl. Paltz	6,9	
	Z.-Holland	6,-			
Zuid-Nederland	Zeeland	1,6	Antwerpen	0,16	Noord-België
	Noord-Brabant	1,8	Brabant	1,6	
	Limburg	2,7	West-Vlaanderen	1,2	
			Oost-Vlaanderen	0,7	
			Limburg	1,6	

Ook de zware epidemie van 1952, een van de grootste die in onze streken werd waargenomen, beschouwt Van Loghem als deel van een epidemie in een Duits kerngebied met Zuid-Nederland en Belgisch Limburg. Wederom kwamen het synchronisme en de isomorbiditeit duidelijk naar voren. Af en toe stuit men echter op gevallen waarbij men de besmetting rechtstreeks van een poliomyelitispatiënt kan afleiden; men kan dan van haardvorming spreken.

Op grond van de bovenstaande bevindingen neemt Van Loghem aan dat de poliovirussen ubiquitair aanwezig zijn. Bij de epidemieën vallen het synchronisme en de isomorbiditeit voortdurend op; ook de sporadiciteit der gevallen is overwegend aantoonbaar. Aangenomen wordt nu dat er een exogene factor is die het symbiotische evenwicht tussen mens en poliovirus verstoort. Dit zou tot gevolg hebben dat het aantal virusdragers aanzienlijk toeneemt waardoor ook de kans groter wordt dat het aantal sporadisch-endemische gevallen stijgt.

Tabel 10. Aangegeven gevallen van poliomyelitis verdeeld naar leeftijdsgroep en geslacht over de jaren 1924 t/m 1957.

Table 10. Notified cases of poliomyelitis according to age-groups and sex, 1924—1957.

Jaar	0 jaar		1-4		5-9		10-14		15-19		20-24		25-29		30-39		40-49		50 e.o. en onbekend		Totaal
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
1924	—	3	15 11	2 2	2 1	1 —	—	—	—	—	—	—	—	—	1 —	—	—	—	1 —	—	39
1925	—	2	14 4	1 5	— 1	— —	—	—	—	—	1 —	—	—	—	—	—	—	—	3 1	—	32
1926	—	—	13 8	3 3	— 1	2 1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 —	—	15 2	—	49
1927	1 1	—	7 6	2 3	1 2	— —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16 9	—	48
1928	1 —	—	23 14	8 5	1 1	— —	—	—	—	—	2 —	—	2 —	—	3 —	—	—	—	14 1	—	75
1929	29 17	—	169 143	58 46	14 12	7 7	—	—	—	—	1 2	—	1 1	—	1 1	—	—	—	1 —	—	511
1930	14 27	—	194 149	76 55	24 16	12 9	—	—	—	—	8 5	—	2 2	—	7 1	—	—	—	3 1	—	606
1931	2 10	—	42 39	23 5	4 8	3 —	—	—	—	—	2 —	—	3 —	—	—	—	—	—	—	—	141
1932	11 7	—	74 43	31 23	12 15	3 7	—	—	—	—	1 2	—	1 1	—	4 1	—	—	—	3 1	—	242
1933	9 4	—	35 40	12 15	7 5	4 4	—	—	—	—	2 1	—	—	—	2 —	—	—	—	1 —	—	142
1934	11 5	—	64 48	25 17	14 6	1 —	—	—	—	—	3 1	—	—	—	—	—	—	—	1 —	—	197
1935	3 4	—	16 7	4 7	3 1	1 3	—	—	—	—	1 —	—	—	—	1 —	—	—	—	—	—	52
1936	2 3	—	32 28	13 10	3 6	2 —	—	—	—	—	1 1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	102
1937	1 2	—	18 17	9 5	4 2	1 1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	60
1938	33 38	—	184 174	82 80	28 19	13 9	—	—	—	—	4 7	—	3 3	—	5 4	—	—	—	—	—	687
1939	18 17	—	112 106	46 44	15 17	10 8	—	—	—	—	3 4	—	3 2	—	2 —	—	—	—	—	—	406
1940	5 4	—	33 27	9 13	8 7	— 2	—	—	—	—	—	—	1 —	—	—	—	—	—	—	—	111

Tabel 10. Aangegeven gevallen van poliomyelitis verdeeld naar leeftijdsgroep en geslacht over de jaren 1924 t/m 1957 (vervolg).

Table 10. Notified cases of poliomyelitis according to age-groups and sex, 1924—1957 (continued).

Jaar	0 jaar		1-4		5-9		10-14		15-19		20-24		25-29		30-39		40-49		50 e.o. en onbekend		Totaal
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
1941	25	14	112	90	68	51	23	12	16	10	7	7	4	2	2	2	—	—	—	—	445
1942	7	6	51	31	31	14	16	10	8	7	7	3	1	1	—	—	1	—	1	—	196
1943	72	51	466	397	238	198	104	97	72	46	23	43	19	25	33	20	7	10	7	3	1.931
1944	50	37	291	257	153	113	74	62	38	38	27	16	9	13	9	8	2	—	12	9	1.218
1945	5	5	35	42	25	26	16	7	4	7	5	5	1	1	3	—	1	1	7	5	201
1946	18	15	80	49	44	30	18	17	29	14	9	7	6	4	5	5	1	1	5	1	357
1947	20	14	119	81	62	63	45	33	52	40	38	20	31	12	30	11	8	2	8	7	693
1948	3	7	23	15	5	8	1	4	3	1	2	5	3	2	—	—	—	—	1	—	83
1949	5	9	46	32	17	11	4	5	8	—	4	5	5	4	2	1	1	—	1	—	160
1950	3	2	17	14	13	6	3	3	2	2	—	1	1	3	2	2	2	—	1	—	77
1951	21	12	185	129	60	39	18	14	13	9	9	10	14	10	11	10	2	2	—	—	568
1952	58	57	497	397	200	143	51	57	39	22	28	38	23	18	36	26	10	6	4	2	1.712
1953	3	11	44	32	16	12	4	10	7	5	2	—	2	2	8	4	1	1	—	3	167
1954	4	1	19	18	11	4	2	3	2	—	5	1	—	2	—	1	1	—	1	—	75
1955	24	20	145	127	45	57	8	6	7	7	6	2	3	3	11	5	1	1	3	—	481
1956	72	69	600	520	339	230	67	44	26	28	35	26	35	33	46	21	9	6	—	—	2.206
1957	11	3	49	45	28	28	7	7	1	4	—	7	2	3	2	4	—	1	1	—	203

Van Loghem eindigt zijn betoog met de uitspraak: Primair voor de epidemische toeneming blijft echter de seizoensfactor die storend inwerkt op het symbiotische evenwicht tussen virus en gemeenschap.

Bij de bespreking van de uitkomsten van het eigen onderzoek zal nader worden ingegaan op deze beschouwingen van Van Loghem.

Een uitgesproken verdediging van het infectionistische standpunt vindt men bij Agerholm (zie hoofdstuk I), die de nadruk legt op de „narrow stream” waarlangs het virus zich verspreidt.

III.3. LEEFTIJD EN GESLACHT

Wanneer wij letten op de verdeling van het aantal gevallen van poliomyelitis over de leeftijdsgroepen, dan valt het op dat deze ziekte in ons land nog een echte kinderverlamming is. Het grootste deel van de klinische gevallen van poliomyelitis komt voor bij kleuters van 1 tot 4 jaar en bij kinderen in de leeftijdsgroep van 5 tot 9 jaar. In het begin van deze eeuw was dit ook in de Scandinavische landen en in Noord-Amerika nog het geval. Geleidelijk aan heeft zich in deze landen echter een vrij sterke verschuiving van de ziektegevallen naar de oudere kinderen en de adolescenten voorgedaan en worden zelfs steeds meer jonge volwassenen door de poliomyelitis getroffen. Als wij nu onze Nederlandse cijfers beschouwen, dan valt het op dat een dergelijke verschuiving naar de hogere leeftijdsklassen, zoals elders, bij ons wel aanwezig maar minder sterk is. Tabel 10 geeft over alle jaren, waarin de poliomyelitisgevallen werden geregistreerd, de absolute cijfers per leeftijdsgroep en volgens de geslachten weer.

Dank zij de welwillende medewerking van de zijde van de Geneeskundige Hoofdinspectie in Den Haag alsmede door de bereidheid van alle provinciale Geneeskundige Inspecteurs inzage in de poliomyelitis-registratiekaarten te verlenen, was het mogelijk van alle gevallen van poliomyelitis sedert 1 januari 1924 kennis te nemen. Per provincie werden alle gevallen naar de jaren gerangschikt en werd tevens de leeftijd van de patiënt alsmede het geslacht genoteerd. Voor de jaren 1924 tot en met 1945 was ook het door dr. G. D. Hemmes ter beschikking gestelde registratiemateriaal van uitermate veel betekenis. In een vijftal jaren zijn de in de tabel verkregen totaaluitkomsten niet in overeenstemming met de officiële totaal-cijfers. Enkele jaren werden meer gevallen gevonden dan officieel waren opgegeven, andere malen waren er minder kaarten dan officieel vermeld.

In bijlage III wordt van 9 epidemische jaren per provincie het aantal

gevallen van poliomyelitis naar geslacht en leeftijdsgroep weergegeven, bijlage IIb geeft de morbiditeit aan van *alle* jaren 1929 t/m 1957.

In de hieronder volgende tabel 11 worden de vooroorlogse epidemische jaren met die gedurende de oorlog en de na-oorlogse vergeleken. De getallen geven de percentages van het aantal ziektegevallen per leeftijdsgroep weer.

Tabel 11. Percentage per leeftijdsgroep van het aantal aangegeven gevallen van poliomyelitis (alle gevallen) van negen epidemische jaren.

Table 11. Percentages per age-group of the notified cases of poliomyelitis (all cases) for nine epidemic years; (1952 and 1956 paralytic cases only).

Leeftijdsgroep Age-groups	1929	1938	1939	1941	1943	1944	1947	1952 ¹	1956 ¹
0	9,0	10,4	8,2	8,7	6,3	7,2	4,9	8,0	6,9
1—4	61,2	52,2	52,3	45,3	44,7	45,0	28,9	55,7	53,6
5—9	20,3	23,5	24,1	26,9	22,5	21,7	18,0	16,7	24,9
10—14	5,0	6,8	8,0	7,9	10,4	11,3	11,3	5,1	3,4
15—19	2,7	3,2	4,5	5,9	6,1	6,2	13,3	3,0	2,0
20—24	} 1,0	1,6	1,2	3,1	3,4	3,5	8,4	3,7	2,3
25—29		0,9	1,2	1,3	2,2	1,8	5,5	2,6	3,1
30 e.o.	0,8	1,4	0,5	0,9	4,4	3,3	9,7	5,2	3,8

Van drie epidemische jaren voor de oorlog bleek dat van het totale aantal ziektegevallen respectievelijk 90,5% (1929), 86,1% (1938) en 84,6% (1939) bij individuen onder de 10 jaar zijn waargenomen. Voor de jaren 1941, 1943 en 1944 zijn deze percentages respectievelijk 80,9, 73,5 en 73,9.

Sedert het einde van de Tweede Wereldoorlog heeft Nederland drie epidemische jaren gekend; 1947 met 693 gevallen, 1952 met in totaal 1712 aangegeven gevallen, waarvan 1338 met verlammingen, en in het laatste epidemiejaar 1956 werden 2206 ziektegevallen aangegeven, waarvan 1829 met verlammingen. In het laatste getal zijn ook een aantal (19) gevallen „zonder nadere aanduiding” begrepen, een categorie die medio 1956 aan de reeds bestaande vormen werd toegevoegd, waarbij men er voor deze laatste groep van uitgaat dat hier sprake is van een uitgesproken klinische vorm van poliomyelitis die geen nadere omschrijving behoeft.

¹ Voor 1952 en 1956 werden de aparalytische gevallen niet meegerekend.

Daar soms een epidemie door een prae-epidemische verheffing wordt voorafgegaan — ook in het blokdiagram kan men dit duidelijk zien — leek het ons gewenst om hieronder van de na-oorlogse epidemieën de percentageverdeling naar de leeftijdsklassen van zowel de epidemische als de prae-epidemische jaren weer te geven (tabel 12).

Tabel 12. Percentage van het aantal poliomyelitisgevallen per leeftijdsgroep van drie epidemische jaren na de oorlog, benevens van de daarbij behorende prae-epidemische jaren. (Van de jaren 1951—1956 alleen de paralytische gevallen).

Table 12. Percentages of the total number of cases of paralytic poliomyelitis per age-group for three postwar epidemic years, together with the corresponding pre-epidemic years (1952 and 1956 paralytic cases only).

	0 jr	1—4 jr	5—9 jr	10—14 jr	15—19 jr	20—24 jr	> 25 jr	Totaal aantal Total number
1946	9,2	36,1	20,8	9,8	12,0	4,5	7,6	357
1947	4,9	28,9	18,0	11,3	13,3	8,4	15,2	693
1951	5,9	55,6	17,0	5,2	3,9	3,3	9,1	541
1952	8,0	55,7	16,7	5,1	3,0	3,7	7,8	1338
1955	9,8	56,8	19,8	2,9	2,9	1,8	6,0	449
1956	6,9	53,6	24,9	3,4	2,0	2,3	6,9	1829

Het blijkt nu dat de verschuivingstendens naar de oudere leeftijdsklassen, waarvan hierboven reeds sprake was, in de jaren 1946 en 1947 (66,1% en 51,8% beneden de 10 jaar) nog sterker is.

De latere epidemieën geven echter weer het oude beeld en wel voor de jaren 1951 en 1952 78,5 en 80,4% beneden de 10 jaar en in de jaren 1955 en 1956 respectievelijk 86,4 en 85,4%.

Ook wanneer wij voor de jaren 1951, 1952 en 1955, 1956 de niet-paralytische ziektegevallen in de procentuele verdeling betrekken blijkt het dat de reeds eerder aantoonbare verschuiving naar de oudere leeftijdsgroepen blijft bestaan. In dat geval zijn de percentages voor de eerste 10 levensjaren in 1951 en 1952 respectievelijk 78,6 en 79,1% en laten de jaren 1955 en 1956 ook nu weer een verhoging van het percentage voor de drie jongste leeftijdsgroepen zien, namelijk 87,1 en 82,7% (tabel 13).

Tabel 13. Procentuele verdeling over de leeftijdsgroepen van paralytische en aparalytische gevallen tezamen.

Table 13. Percentage distribution by age-groups of notified paralytic and non paralytic cases together.

	0 jr	1—4 jr	5—9 jr	10—14 jr	15—19 jr	20—24 jr	> 25 jr	Totaal aantal Total number
1951	5,8	55,3	17,5	5,6	3,8	3,3	8,7	568
1952	6,7	52,2	20,2	6,3	3,5	3,8	7,3	1.712
1955	9,2	56,6	21,3	2,9	2,9	1,6	5,5	481
1956	6,4	50,6	25,7	5,0	2,4	2,8	6,7	2.206

Daar de jaren 1946, 1947 en 1948 uitzonderlijk hoge geboortecijfers hebben gehad, moet men zich afvragen of dit misschien oorzaak is van het weer teruglopen van de hierboven weergegeven tendens in procentuele verdeling. Het is hierom nodig ook de morbiditeitscijfers van de Nederlandse epidemische jaren nader te bezien (tabel 14).

Tabel 14. Morbiditeit van de poliomyelitis in Nederland per 100.000 per leeftijdsgroep.

Table 14. Morbidity-rate of poliomyelitis in the Netherlands per age-group per 100.000 population.

	1929	1930	1938	1939	1941	1943	1944	1947	1952 ¹	1956 ¹
0 jr	18,4	23,7	42,2	20,1	21,3	63,6	42,0	12,6	47,2	54,1
1—4 jr	49,4	51,8	54,9	33,0	29,8	124,2	77,0	24,2	81,8	108,4
5—9 jr	11,8	15,5	19,5	10,8	14,5	54,1	32,6	14,6	20,1	38,8
10—14 jr	3,1	5,3	5,7	3,9	4,2	24,4	16,6	9,7	8,0	5,9
15—19 jr	1,6	2,7	2,7	2,1	3,1	14,5	9,4	11,2	5,0	5,2
20—24 jr	0,5	1,8	1,4	0,8	1,8	8,4	5,3	7,2	6,2	5,6
25—29 jr		0,6	0,8	0,8	0,8	6,1	3,1	5,1	4,3	7,4
30—39 jr		0,7	0,2	0,04	0,1	3,9	1,2	3,1	4,0	3,9
40—49 jr	0,1	0,1	—	—	—	1,5	0,3	0,8	0,8	1,0

Ter verduidelijking zijn bijgaande cijfers in grafieken weergegeven (bijlage IV). Voor de jaren 1952 en 1956 zijn alleen de paralytische gevallen in de grafieken weergegeven, ten einde deze jaren beter met de vroegere epidemieën te kunnen vergelijken. Dit werd nodig geacht omdat de laatste jaren steeds meer gevallen zonder verlammingen worden gediagnosticeerd terwijl de getallen van epidemieën voordien bijna steeds betrekking hadden op patiënten bij wie de diagnose uit-

¹ Alleen paralytische gevallen.

sluitend op het klinische beeld met paralyzen werd gesteld. Dit was zeker tot 1939 het geval.

Wanneer wij nu deze grafieken, uitsluitend betrekking hebbende op de paralytische gevallen, nader beschouwen, dan valt het op dat bij de eerste epidemieën een tamelijk steile val van de morbiditeit plaatsvindt. Van 1941 af is de daling in de oudere leeftijdsgroepen veel minder sterk, en kan men bij 20—30 jarigen soms zelfs een stijging van de morbiditeit ten opzichte van de daarvóór liggende leeftijdsgroep waarnemen. Deze grafieken tonen aan, dat er dus ook in ons land een duidelijke verandering in de leeftijdsopbouw van de epidemieën valt waar te nemen, welke in enkele procentuele cijfers wordt gemaskeerd. De grafiek in bijlage V illustreert ten overvloede nog eens de verandering die het verloop van de morbiditeit heeft ondergaan tussen het eerste geregistreerde epidemische jaar en het laatste in 1956.

Merkwaardig is dat zich op de jong volwassen leeftijd een top manifesteert, in 1947 in de groep van de 15—19 jarigen, in 1952 is deze top bij de 20—25 jarigen te vinden en in het laatste epidemiejaar 1956 zijn het de 25 tot 30 jarigen die een opmerkelijke stijging van de morbiditeit vertonen. Het betreft hier dus een cohort geboren tussen 1932 en 1937 in welke jaren slechts weinig poliomyelitis voorkwam en waarin dus misschien minder kans bestond op zeer jonge leeftijd antistoffen tegen de poliovirussen te krijgen. Na deze min of meer rustige jaren volgden 1938 en 1939 met een aanzienlijke toename van het aantal ziektegevallen. Toch hebben deze beide epidemische jaren, bij de individuen die in de daaraan voorafgaande interepidemische periode werden geboren, vermoedelijk niet die immuniteit achtergelaten die deze cohort in de latere jaren had moeten beschermen.

Misschien is het feit dat de epidemieën van 1938 en 1939 zich voornamelijk in Zuid-Holland, Gelderland en Overijssel voordeden hierbij van betekenis. Ook de epidemie van 1943—1944 beperkte zich tot bepaalde delen van ons land, met name werden toen Noord-Holland en in het bijzonder Amsterdam, alsmede Friesland, Drente en Overijssel door de poliomyelitis getroffen. In Drente werden in dat jaar 99 gevallen van poliomyelitis geregistreerd. Meer dan de helft hiervan, 61 gevallen, deed zich in de gemeente Westerbork voor. Van deze 61 gevallen waren 7 patiënten inwoners van het dorp zelf, terwijl 54 patiënten onder de uit Amsterdam gedeporteerde Joden werden geteld. Deze Westerborkse epidemie is dus eigenlijk een deel van de tegelijkertijd voorkomende Amsterdamse epidemie geweest, zodat Drente zelf een minder hoog cijfer geeft. In een grafiek (bijlage VI) zijn de Amsterdamse gevallen

weergegeven berekend op de bevolking van 1943, daarnaast die met de gevallen in Westerbork, berekend op de bevolking van 1942 toen alle Joden in Amsterdam woonden.

Uit het diagram van bijlage IIa blijkt echter dat de epidemie van 1947, met deze hoge cijfers bij jonge volwassenen, hoofdzakelijk in de noord-oostelijke provincies voorkwam en dat de leeftijdsverschuiving in dat jaar dus niet aan het ontbreken van epidemische verheffingen in voorafgaande jaren kan worden toegeschreven. Ook zou men kunnen veronderstellen dat in de epidemieën van 1938 en 1939 evenals in die van 1943 en 1944 een ander type van het poliovirus een belangrijke rol heeft gespeeld. Door het ontbreken van gegevens omtrent de destijds circulerende virussen is dit echter niet te bewijzen (op bldz. 114 komen wij hierop nog terug).

Cijfers van publikaties uit alle delen van de wereld tonen aan dat meer mannen dan vrouwen door de poliomyelitis worden getroffen. Ook de Nederlandse cijfers geven deze verschillen.

Bij de mannelijke bevolking van Nederland is de morbiditeit hoger dan bij de vrouwen. In een aantal leeftijdsgroepen is echter de morbiditeit van de vrouwen soms hoger dan die van de mannen. Vooral de leeftijdsklasse van 20 tot 24 jaar vertoont een opmerkelijk aantal malen een voor de vrouwen hogere morbiditeit. Bij zes van de negen epidemische jaren die tot dusverre in Nederland werden onderzocht, is in de leeftijdsklasse van 20—24 jaar de morbiditeit van de vrouwen hoger dan die van de mannen (tabel 15). Deze bevinding is geheel in overeenstemming met ervaringen uit andere landen met eenzelfde socio-economisch levenspeil.

Er zijn vele vrouwen van deze leeftijd die een graviditeit doormaken en het is bekend dat bij een infectie met poliovirus een graviditeit van provocerende betekenis kan zijn voor het ontstaan van een klinische vorm van deze ziekte. Ook hebben vrouwen van deze leeftijdsklasse vaak meer dan mannen contact met jonge kinderen die dikwijls virusdragers zijn.

Bovenstaande bevindingen gelden niet alleen voor epidemieën die het gehele land betreffen, ook gegevens van de provincies afzonderlijk steunen de opvatting dat in de leeftijdsgroep van 20—24 jaar vrouwen dikwijls meer poliomyelitis krijgen dan mannen (bijv. Noord-Holland in 1943 en 1952, Zuid-Holland in 1943 en 1956). Bij de Gemeentelijke Geneeskundige Dienst van Amsterdam zijn morbiditeitscijfers naar leeftijd en geslacht vanaf 1943 bekend, toen er in Amsterdam 608 gevallen van poliomyelitis werden aangegeven; de hogere morbiditeit van de vrouw op de 20—29 jarige leeftijd komt in deze cijfers duidelijk uit. Later zijn de aantallen te klein voor een dergelijke berekening.

Tabel 15. Morbiditeit naar leeftijdsgroep en geslacht van de epidemische jaren per 100.000.¹
 Table 15. Morbidity-rate per age-group and sex for the epidemic years per 100.000 population.¹

	1929	1930	1938	1939	1943	1944	1947	1952 ²	1956 ²
0 jr	33,3 20,2	15,9 32,1	38,2 47,2	19,0 18,8	71,2 52,5	47,1 32,8	15,3 12,3	48,0 46,3	54,8 53,3
1—4 jr	50,1 44,0	57,5 45,9	55,0 54,4	32,7 32,1	132,2 117,5	82,2 73,8	28,1 20,4	89,1 73,8	112,7 102,5
5—9 jr	13,6 11,1	17,7 13,2	19,3 19,9	11,1 10,8	58,5 51,2	36,9 28,3	13,7 14,6	22,3 17,7	42,0 34,5
10—14 jr	3,7 3,3	6,3 4,3	6,4 4,7	3,6 4,2	24,8 24,3	17,7 16,0	10,4 8,1	8,0 8,1	6,3 5,4
15—19 jr	1,8 1,8	3,2 2,4	3,1 2,3	2,3 2,2	17,9 11,5	10,3 10,6	12,7 10,4	6,4 3,5	3,2 6,8
20—24 jr	0,2 0,5	2,3 1,4	1,0 1,9	0,5 0,8	5,7 11,0	6,9 4,5	9,4 5,0	4,9 7,5	5,3 5,9
25—29 jr	0,3 0,3	0,6 0,6	0,8 0,8	0,8 0,5	5,6 7,3	2,5 3,4	8,4 2,9	5,4 3,6	7,5 7,2
30—39 jr	0,1 0,1	1,3 0,1	0,8 0,6	0,3 —	4,9 2,9	1,4 1,1	4,4 1,5	4,7 3,3	5,3 2,5
40—49 jr	— 0,2	— 0,2	0,2 —	— —	1,3 2,3	0,3 —	1,5 0,3	0,9 0,7	1,2 0,7

Wij hebben ons ook nog afgevraagd of de militaire dienst misschien een verhoogd risico voor poliomyelitis geeft. Men zou zich kunnen voorstellen dat een aantal nog niet eerder geëxponeerde individuen in deze veranderde nauwe samenleving voor het eerst contact met het virus krijgt en hierop misschien mede onder invloed van hun leeftijd en de zware lichamelijke inspanningen met ziekteverschijnselen reageren.

Blijkens cijfers die ons door dr. B. J. W. Beunders van de Inspectie Militaire Geneeskundige Dienst ter beschikking werden gesteld, was in ons land in de meest recente epidemieën de morbiditeit van de poliomyelitis bij de recruten wel hoger dan die van de burgers uit dezelfde

¹ De leeftijdsgroepen waarbij de morbiditeit van de vrouwen hoger was dan die van de mannen zijn vet gezet.

² Voor 1952 en 1956 zijn de aparalytische gevallen buiten beschouwing gelaten.

¹ Outlined in black are the age-groups for which the morbidity rate of women exceeded that of men.

² For 1952 and 1956 the non-paralytic cases are not taken into consideration.

leeftijdsgroep. In 1952 bedroeg de morbiditeit bij de recruten 16,9 per 100.000 man, en in het laatste epidemiejaar (1956) 13,9. Bij de gehele mannelijke bevolking waren de cijfers voor 1952 en 1956 bij de 19-jarige mannen respectievelijk 9,7 en 6,1.

Men kan zich dus afvragen of de militaire dienst als zodanig van invloed is op de stijging van de morbiditeit. De lichamelijke inspanning kan een factor van betekenis zijn; ook de verandering van het milieu met nieuwe besmettingskansen kan hierin echter een rol spelen.

In 1947 is de morbiditeit van de 15-jarige leeftijd af voor alle leeftijdsgroepen bij de mannen aanzienlijk hoger dan bij de vrouwen (tabel 15). Een verklaring hiervoor hebben wij niet.

Komt bij onze Nederlandse epidemieën, in overeenstemming met publikaties elders, regelmatig een stijging van de morbiditeit bij de vrouwen van 20—30 jaar voor, uit een recente Franse publikatie (Bulletin de l'Institut National d'Hygiène) blijkt voor dat land juist het tegenovergestelde. Het morbiditeitscijfer toont herhaaldelijk juist bij de mannen van 19 jaar een stijging, terwijl de daling van de morbiditeit bij de vrouwen normaal doorgaat. Men vraagt zich af of het ook hier om jonge mannen gaat die hun militaire dienstplicht vervullen en, voor het eerst uit hun eigen milieu komend, worden besmet. In Frankrijk is op het platteland de invloed van het isolement misschien groter dan in Nederland.

Het aantal personen dat niet immuun is tegen poliomyelitis neemt door de verhoging van het hygiënische peil voortdurend toe; daartegenover staat dat door de toenemende contactmogelijkheden en het daardoor verminderde isolement factoren worden geschapen die de verspreiding van het virus juist in positieve zin beïnvloeden. Hoe het verloop van het aantal immune en niet-immune individuen in de toekomst zal zijn, valt niet te zeggen, daar de vaccinatie tegen de poliomyelitis mogelijk voor de verspreiding dezer virussen van grote betekenis zal zijn.

Mogelijke invloed van de vaccinatie

In hoeverre de uitvoering van het vaccinatie programma van invloed is geweest op het beeld van de poliomyelitis in Nederland, laat zich nog niet met zekerheid vaststellen. Wel is het opvallend dat er in de eerste 10 maanden van het tweede onderzoekingsjaar (1958) slechts 31 gevallen van poliomyelitis werden aangegeven. Bij 18 van deze kon de diagnose virologisch worden bevestigd. Van deze 18 zekere gevallen waren er 6 in het buitenland besmet, zodat er tot 1 november 1958 slechts 12 gevallen overblijven die tengevolge van een hier te lande circulerend

virus zijn ontstaan. Uit de faeces van de in het buitenland geïnfecteerde individuen kon 3 × type I, 1 × type II en 2 × type III van het polio-virus worden geïsoleerd.

De interepidemische jaren 1948, 1950 en 1954 brachten echter ook weinig ziektegevallen (zie tabellen 3 en 4), maar het jaar 1958 belooft een laagterecord te worden. Niet alleen dat er opmerkelijk minder gevallen van poliomyelitis bekend werden, ook de leeftijdsverdeling van de geregistreeerde patiënten wijkt af van die van de meeste andere, zowel epidemische als interepidemische jaren.,

Wanneer wij de meest recente interepidemische jaren, 1950, 1953 en 1954 met de eerste 10 maanden van 1958 vergelijken, dan lijkt het alsof de procentuele verhoudingen, tussen de leeftijdsgroepen van 0—4 jaar en die boven de 4 jaar, zich hebben gewijzigd (tabel 16).

Tabel 16. Procentuele verdeling naar de leeftijdsgroepen van de aangegeven gevallen van poliomyelitis in Nederland in de interepidemische jaren 1950, 1953, 1954 en 1958 (tot 1 november).
Table 16. Distribution (in percentages) per age-groups of the notified cases of poliomyelitis in the Netherlands during the interepidemic years 1950, 1953, 1954 and 1958 (up to November 1st)

	0 jr	1—4 jr	5—9 jr	10—14 jr	15—19 jr	20 jr e.o.	
1950	5	31	19	6	4	12	77
	47%			53%			
1953	14	76	28	14	12	23	167
	55%			45%			
1954	5	37	15	5	2	11	75
	56%			44%			
1958	2	7	8	7	—	7	31
1 jan-1 nov	(29%)			(71%)			
1958	1	5	4	3	—	5	18
(zekere gevallen)	(33%)			(67%)			

Door het geringe aantal aangiften zou deze verdeling ook op toeval kunnen berusten doch daar wij van tevoren verwachtten dat het percentage onder de 5 jaar zou dalen, is de kans dat de verdeling over 1958 slechts toevallig afwijkt van de verdeling in de jaren 1950—1953 en 1954, kleiner dan 2% (χ^2 -toets op viervelden verdeling: $\chi^2 = 5,60$, $0,02 > P > 0,01$).

Voor het jaar 1958 hebben wij in tabel 16 alle tot 1 november aangegeven gevallen vermeld. Dit werd gedaan omdat ook in vroegere jaren uitsluitend aan de hand van het klinische beeld de diagnose polio-

myelitis werd gesteld en de aangifte werd gedaan. Nu het mogelijk was alle aangegeven gevallen van poliomyelitis in 1958 virologisch en serologisch te onderzoeken, is ook van de zekere gevallen de leeftijdsverdeling gegeven. Daar ook in het aan de vaccinatie voorafgaande jaar 1957 de 0—4 jarigen nog 53% van het totaal uitmaakten, mogen wij uit deze gegevens wel besluiten dat het aandeel van de 0—4 jarigen in de periode van 1 januari 1958—1 november 1958 bijzonder laag is.

De vaccinatie die sedert het najaar van 1957 in Nederland bij meer of minder jaarklassen van kinderen tot en met vier jaar en in sommige delen van het land tot en met de zes-jarigen wordt toegepast, zal het beeld van de poliomyelitis doen veranderen. Velen o.w. Fox verwachten dat de circulatie van het virus van de vaccinatie weinig invloed zal ondervinden doch dat daarnaast wel een daling van het aantal paralytische gevallen zal ontstaan; hierover bestaat echter geen zekerheid.

Bij ons onderzoek was het mogelijk om naast het verzamelen van materiaal van patiënten en gezinscontacten ook het statistische materiaal van vroegere epidemieën te verwerken. Hierdoor konden de Nederlandse cijfers met die van het buitenland worden vergeleken. Enerzijds kwamen veel feiten met elkaar overeen, anderzijds was het duidelijk dat het verloop van de poliomyelitis in ons land aanmerkelijk van dat in andere landen met hetzelfde socio-economische niveau verschilde. Dit zou er op kunnen wijzen dat de circulatie van de poliovirussen niet alleen door hygiënische toestanden wordt geremd, doch dat ook andere sociale en economische omstandigheden (bevolkingsdichtheid, gezinsgrootte, isolement) mede van invloed hierop zijn.

HOOFDSTUK IV

EIGEN EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK MET BEHULP VAN WEEFSELKWEEK EN NEUTRALISATIEPROEF

IV.1. ORGANISATIE VAN HET ONDERZOEK

Bij het begin, op 1 december 1956, werd besloten om het epidemiologische onderzoek de eerste maanden tot vier provincies te beperken. Het betrof hier de provincies Noord-Holland, Zuid-Holland, Utrecht en Noord-Brabant. Dit werd gedaan omdat het aantal ziekmeldingen de laatste maanden van 1956 tamelijk hoog was, en ook voor de eerste maanden van 1957 hogere dan gemiddelde cijfers werden verwacht. Bij een te groot aantal aangiften van poliomyelitis zou een bezoek aan alle betrokken gezinnen toch niet mogelijk zijn geweest. Wel werd met alle Inspecteurs voor de Volksgezondheid persoonlijk contact opgenomen, waarbij het doel van het onderzoek werd uiteengezet en tevens om hun medewerking betreffende de aangifte der ziektegevallen werd gevraagd. Op enkele uitzonderingen na werd het onderzoek gedurende het eerste jaar uitsluitend in de vier bovengenoemde provincies verricht. Enige malen werd een bezoek aan Groningen en Friesland gebracht en wel naar aanleiding van een opeenhoping van verscheidene gevallen. Het aantal aangiften van poliomyelitis was in het jaar 1957 belangrijk minder dan in het epidemische jaar 1956 en in de winter van 1957 op 1958 was het aantal ziektegevallen bijzonder klein. Besloten werd daarom om in de loop van het tweede onderzoekingsjaar alle voorkomende gevallen van poliomyelitis in het onderzoek te betrekken. Dit betekende dus dat het werkterrein over het gehele land werd uitgebreid.

Bij het opzetten van het onderzoek kwamen achtereenvolgens de volgende punten aan de orde:

- 1e. Nastreven van een tijdige melding van het geval van poliomyelitis.
- 2e. Opnemen van contact met huisarts en behandelend specialist van de patiënt en indien aanwezig met het hoofd van de plaatselijke Geneeskundige Dienst.
- 3e. Verkrijgen van toestemming tot en medewerking aan het epidemiologische onderzoek van het betrokken gezin.

- 4e. Op juiste wijze verzamelen, opsturen en bewaren van het te onderzoeken materiaal, alsmede het verkrijgen van de epidemiologische gegevens van het gezin.

Tijdige aangifte van het poliomyelitisgeval

In de regel werd en wordt, conform de aangifteplicht voor een ziekte van de groep B (Wet op de besmettelijke ziekten), nog steeds pas dan aangifte van een ziektegeval gedaan, wanneer de diagnose hetzij klinisch vast staat, of de uitslag van het laboratoriumonderzoek positief is. Voor de gevallen waarbij er klinisch duidelijke verlamningsverschijnselen zijn, volgt de aangifte meestal spoedig na het vaststellen daarvan, doch in die gevallen waarbij men voor de diagnose afhankelijk is van de steun van een virologisch onderzoek, geschiedt de aangifte dikwijls pas in een betrekkelijk laat stadium, laat althans voor een epidemiologisch onderzoek in de omgeving van de patiënt. Juist voor het virologische faecesonderzoek is de vroegtijdige aangifte van de poliomyelitis van groot belang, omdat in verband met de meestal korte duur van de virusuitscheiding met de faeces, de kans op positieve bevindingen aanzienlijk kleiner wordt naarmate men later onderzoekt. Het zijn juist de gevallen, die zonder verlammingen verlopen, waarvan de aangifte dus dikwijls laat of in het geheel niet geschiedt. Lumbaalpunctie, die bij de aparalytische gevallen de diagnose poliomyelitis min of meer aannemelijk kan maken, wordt niet altijd verricht. Deze verdachte gevallen dienen zeker virologisch te worden onderzocht en meer en meer wordt ook van de gelegenheid gebruik gemaakt om dit in het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden te laten doen. Het is alleszins begrijpelijk, dat de behandelende arts pas tot aangifte van het ziektegeval overgaat wanneer de diagnose door het virologisch faecesonderzoek zeker gesteld is. Wanneer men nu bedenkt, dat de aangifte in zo'n geval niet eerder dan de 2e, soms niet voor de 6e ziekte-week gebeurt, dan kan men zich voorstellen, dat een daarna verricht virologisch gezinsonderzoek niet steeds iets oplevert; het serologisch onderzoek heeft dan echter nog wel betekenis.

Er werd bij het begin van het onderzoek afgesproken, dat van alle ter Geneeskundige Hoofdinspectie binnenkomende aangiftekaarten een duplicaat aan mij zou worden toegezonden. Door afzonderlijk contact met de Geneeskundige Inspecties, waaronder de vier bij het onderzoek betrokken provincies ressorteren en overleg met de Directeuren van de Geneeskundige Diensten van de drie grootste gemeenten, Amsterdam, Den Haag en Rotterdam, werd bereikt, dat de in hun rayons voorko-

mende gevallen direct telefonisch of schriftelijk aan het laboratorium werden gemeld. Hierdoor is het mogelijk geweest van een aanzienlijk aantal poliomyelitisgevallen binnen de eerste twee weken na het ziekte-begin bericht te krijgen, waardoor ook bezoek aan het betrokken gezin binnen een redelijke termijn mogelijk was. Door een oproep per circulaire begin 1958 aan alle artsen gericht, waarbij om hun medewerking aan het epidemiologische onderzoek werd verzocht, is wel een verbetering in de aangifte merkbaar geworden. Verschillende artsen hebben daarna de door hen geconstateerde ziektegevallen, ook de verdachte, direct aan de Geneeskundige Inspecteur van de provincie of zelfs rechtstreeks aan mij persoonlijk gemeld.

Contact met de behandelende arts

Geen enkel gezin werd bezocht alvorens met de huisarts en de behandelende specialist contact was opgenomen. Inlichtingen omtrent de toestand van de patiënt en de omstandigheden in het gezin werden steeds van de huisartsen verkregen. De meeste van hen stelden het op prijs het betrokken gezin zelf over het onderzoek in te lichten, waarbij zij dan tevens de bezoekende arts introduceerden. De medewerking van huisartsen en behandelende specialisten was zeer goed en steeds werd toestemming verleend de patiënt en het gezin in het epidemiologische onderzoek te betrekken. In de gemeenten Amsterdam, Den Haag en Rotterdam werd de medewerking verkregen van de plaatselijke Geneeskundige Diensten, welke na bekend worden van een geval of verdacht geval van poliomyelitis, faecesmonsters van de patiënt en de gezinscontacten verzamelden. Tevens werd door deze diensten in de gezinnen aangekondigd, dat men in verband met een nader poliomyelitisonderzoek bezoek zou ontvangen.

Contact met het gezin

In bijna alle gevallen werd gaarne medewerking verleend. Het was meestal mogelijk om ongeveer twee tot drie dagen na het bekend worden van de aangifte het gezin van de poliomyelitispatiënt te bezoeken. Hierbij werden de epidemiologische gegevens en de bloedmonsters van de gezinsleden verkregen. Ook werd een afspraak gemaakt voor het tweede zogenaamde controlebezoek dat over het algemeen twee à drie weken later plaatsvond. Was de medewerking de eerste keer in bijna alle gevallen bijzonder goed, bij het tweede bezoek kostte het vaak veel moeite, althans bij verscheidene gezinnen, om nogmaals materiaal te verkrijgen.

De gegevens, die voor het epidemiologische deel van het onderzoek noodzakelijk waren, werden verkregen door middel van een vragenlijst, zoals die bij de Gemeentelijke Geneeskundige Dienst te Amsterdam voor dit doel wordt gebruikt. Deze lijst werd met enkele vragen, die speciaal voor dit onderzoek van belang waren, aangevuld.

Voorbeeld vragenlijst

Naam van de patiënt:

Leeftijd en geslacht van de patiënt:

Huisarts:

Adres: (straat - woonplaats)

Specialist:

Namen gezinsleden:

Leeftijd - beroep - onderwijs:

Vaccinaties: D.K.T.? pokken? poliomyelitis? andere injecties? waar?

Bij wie verricht, waar en wanneer?

Al of niet ondergaan hebben van tonsillectomieën, zo ja wanneer?

Ziektegeschiedenis van de patiënt.

Aard en ernst van de verlamningsverschijnselen.

Vroegere anamnese van de patiënt.

Gezondheidstoestand van het gezin.

Mogelijke epidemiologische aanknopingspunten.

Steeds werd genoteerd: 1e. ziektedag.

1e. dag verlamningsverschijnselen.

Opnamedatum ziekenhuis.

Datum van het bezoek van de onderzoeker.

Tijdens het bezoek aan het gezin werd gelet op de hygiënische toestand, de slaapgelegenheid, aanwezigheid van bad of douche. Tevens was dit een goede gelegenheid om een indruk omtrent de gezinsleden en hun levenswijze te krijgen.

Van ieder bezocht gezin werd een dergelijke gezinsstatus gemaakt. Daarna werd overgegaan tot het verzamelen van de bloedmonsters. Door middel van een vingerprik met een steriele vaccino-stylus werden van ieder individu enige druppels bloed in twee steriele capillaire buisjes opgevangen. De lengte van de gebruikte capillairen bedroeg 60 mm en de diameter van het lumen 1,5 mm. Nadat het bloed gestold was werden de capillairen elk afzonderlijk met een steriel rubberbandje (geknippte fietsenband) afgesloten, zodat vervoer zonder verlies en zonder kans op besmetting mogelijk was. Deze bloedmonsters werden zo spoedig mogelijk naar de Virologische Afdeling van het Laboratorium voor de Gezondheidsleer te Amsterdam gebracht en aldaar verder bewerkt.

Het verzamelen van de faecesmonsters was moeilijker, doordat dit geheel door de betrokken personen zelf moest gebeuren, en ook de verzending van dit faecesmateriaal aan hen moest worden overgelaten. Er werd echter met klem op gewezen, dat een spoedige verzending voor de virologische uitkomsten van veel belang was en in bijna alle gevallen is dit deel van het onderzoek buitengewoon vlot verlopen. Alleen bij het opsturen van de tweede serie faecesmonsters werd af en toe enige vertraging ondervonden en moest verschillende malen tot vlottere medewerking worden aangespoord. In dergelijke gevallen waren de dan alsnog verkregen faecesmonsters soms uit de tiende tot twaalfde week na het begin der ziekte afkomstig.

Het virologische en serologische deel van het onderzoek van de contacten geschiedde in de Virologische Afdeling van het Laboratorium voor de Gezondheidsleer van de Universiteit van Amsterdam. In het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden werd vrijwel al het patiëntenmateriaal onderzocht. Om praktische redenen werd hierin geen verandering gebracht. Over de in Leiden bekend geworden virologische en serologische uitslagen kon voor dit onderzoek steeds worden beschikt.¹

Van de per gezin verkregen resultaten van het virologische en serologische onderzoek werd aan de huisarts en de eventuele behandelende specialist mededeling gedaan.

Naast het materiaal van poliomyelitispatiënten en hun gezinscontacten bestond er ook behoefte aan een controlegroep. Het was van belang om na te gaan of er kans bestond in de loop van het jaar poliomyelitisvirus te isoleren uit de faecesmonsters van individuen, die geen klinische poliomyelitis doormaakten. Daartoe werd tot de Geneeskundige Diensten van Rotterdam en Amsterdam het verzoek gericht om regelmatig faecesmonsters op te sturen. Van de Geneeskundige Dienst te Amsterdam werden gedurende het tweede onderzoekingsjaar wekelijks 30—35 faecesmonsters ontvangen, ook uit Rotterdam kwam regelmatig faecesmateriaal.

Om de kans op positieve bevindingen zo groot mogelijk te maken, werden uitsluitend faecesmonsters van de leeftijdsgroep tot 6 jaar verzameld. Bij een eventuele circulatie van het poliovirus zijn het vooral de vertegenwoordigers van deze leeftijdsgroep, die dan als gevolg van het ontbreken van antistoffen een (subklinische) infectie doormaken. De verzamelde faeces waarin geen verwekkers van bacteriële aard als

¹ Aan prof. dr. J. D. Verlinde betuig ik mijn dank voor zijn bereidwilligheid mij steeds zijn uitkomsten ter beschikking te stellen.

oorzaak van ziekteverschijnselen konden worden aangetoond, waren afkomstig van kleuters bij wie zich een diarrhee manifesteerde en van contactpersonen. Meer en meer wint de opvatting terrein, dat een poliomyelitisinfectie nooit zonder enig verschijnsel verloopt, altijd zijn er wel min of meer vage klachten vooral van de zijde van het maag-darm kanaal.

Ook werd door middel van een publikatie in het maandblad van het Nederlands Huisartsen Genootschap „huisarts en wetenschap”, gewezen op het grote belang van een controlegroep. De huisartsen werd hierbij tevens gevraagd bij het verzamelen van dit controlemateriaal behulpzaam te willen zijn.

Een woord van dank dient hier te worden gebracht aan collega A. J. M. Daniëls, huisarts in Uithoorn die, naar aanleiding van deze oproep aanbood voor regelmatige toezending van faecesmonsters uit normale gezinnen zorg te dragen. Te beginnen met mei 1958 werden iedere maand van 28 dezelfde kinderen faeces voor virologisch onderzoek naar Amsterdam opgestuurd. Het ligt in de bedoeling dit onderzoek nog enige tijd voort te zetten.

IV.2. GEBRUIKTE METHODEN

Al het materiaal, dat tijdens het onderzoek kon worden verzameld, werd, althans wat betreft de contactpersonen, in de Virologische Afdeling van het Laboratorium voor de Gezondheidsleer te Amsterdam (hoofd: dr. F. Dekking) bewerkt. De ontvangen faecesmonsters werden door middel van de weefselkweekmethode virologisch op poliovirus onderzocht, daarnaast werden in de verkregen sera de eventueel aanwezige neutraliserende antistoffen bepaald.

Daar de in ons laboratorium gevolgde werkwijze enigszins van de elders gebruikte methoden verschilt, zal hierop in dit hoofdstuk nader worden ingegaan. Alvorens de virusisolatie en de typebepaling alsmede de neutralisatie ter sprake komen, zullen achtereenvolgens het glaswerk, de voedingsvloeistoffen en de voor het virologische onderzoek noodzakelijke weefsels worden besproken.

Het glaswerk

Het materiaal, dat bij de bereiding van de weefselkweek wordt gebruikt dient aan bepaalde voorwaarden te voldoen. In ons laboratorium wordt, wat betreft het glaswerk, gebruik gemaakt van flessen van 250 ml. inhoud en buizen van „Kimble”-glas. Dit glas wordt in de Verenigde Staten vervaardigd en de eigenschappen ervan komen overeen met die

van pyrexglas. De grote vierkante flessen worden gebruikt voor het aanleggen van een celvoorraad zoals bij continue culturen noodzakelijk is; de buizen met weefselkweek dienen voor de enting van het te onderzoeken materiaal. De gebruikte Pasteur-pipetten zijn van gewoon glas en worden in het laboratorium zelf vervaardigd. De „Kimble”-buizen zijn 172 mm lang, hebben een diameter van 16 mm en worden door middel van een schroefdop gesloten. Een voordeel van deze schroef-doppen is, dat spatten, zoals bij het afnemen van rubberstoppen vaak gebeurt, hierbij nagenoeg niet voorkomt. Bij het typeren van poliovirus wordt tevens van een korter formaat Kimble-buizen gebruik gemaakt, (75 bij 16 mm). Al het glasmateriaal wordt vóór het gebruik eerst huishoudelijk schoongemaakt. Dit geschiedt door koken met water, waaraan 0,1% Omo (huishoudwasmiddel) is toegevoegd. Daarna wordt met leidingwater en vervolgens nog driemaal met aqua destillata gespoeld. Hierna wordt al het te gebruiken materiaal verpakt en gedurende 20 minuten op 120° C geautoclaveerd.

De voedingsvloeistoffen

Voor het suspenderen van de faecesmonsters alsmede voor het wassen van de cellen, die na het trypsiniseren van weefsel verkregen worden, werd aanvankelijk van „Phosphate-Buffered-Saline” (d.i. fosfaat-buffer-zoutsolutie) en later van bouillon gebruik gemaakt. Men spreekt van P.B.S., hetwelk naar voorschrift van Dulbecco en Vogt als volgt wordt bereid.

P.B.S.

A) NaCl	8 gram
KCl	0,2 gram
Na ₂ HPO ₄ · 2H ₂ O	1,15 gram
KH ₂ PO ₄	0,2 gram
	aqua destill. 800 ml

Hieraan wordt 11 ml phenolrood 0,5% toegevoegd.

B) CaCl ₂	0,1 gram
	aqua destill. 100 ml
C) MgCl ₂ · 6H ₂ O	0,1 gram
	aqua destill. 100 ml

De oplossingen A, B en C worden elk afzonderlijk gedurende 20 minuten op 120° C geautoclaveerd en pas na afkoeling met elkaar gemengd. Aan

deze P.B.S. worden per ml 100 E penicilline, 50 μ g streptomycine en 50—100 E mycostatine toegevoegd.

Later heeft men in ons laboratorium voor het suspenderen van de faeces gebruik gemaakt van bouillon, waaraan penicilline, streptomycine en mycostatine in dezelfde hoeveelheden als bij P.B.S. waren toegevoegd. Dit geschiedde op grond van de volgende overweging. Reeds van 1951 af werden faecesmonsters verzameld ten behoeve van het Cocksackie-virusonderzoek; het suspenderen hiervan geschiedde in bouillon. Ook van poliomyelitispatiënten, waarvan de diagnose zeker was, werden op die manier vele monsters verzameld, die op dezelfde manier werden behandeld. Toen in 1956 het virologische poliomyelitisonderzoek met behulp van de weefselkweek mogelijk werd, ging men ertoe over de faecesmonsters in P.B.S. te suspenderen. Ter vergelijking heeft men toen bovendien nog alle in de jaren 1951—1955 verzamelde monsters in de weefselkweek geënt. Het bleek dat van poliomyelitispatiënten, waarvan de diagnose zeker was, de faecesmonsters gesuspenderd in bouillon een hoger percentage virusisolaties mogelijk maakten dan de monsters gesuspenderd in P.B.S. Dit was de reden om begin 1958 wederom op bouillon ter suspendering van faeces over te gaan.

Bij het aanleggen en voor de groei van de weefselculturen werd gebruik gemaakt van Hanks' medium waaraan is toegevoegd: 1/2% lactalbuminehydrolysaat en 5% kalverserum, terwijl als antibiotica 100 E penicilline en 100 μ g streptomycine per ml worden toegevoegd alsmede 50 E mycostatine.

Hanks' medium bestaat uit twee oplossingen, A en B, die als volgt worden bereid.

Hanks' medium

NaCl	8 gram
KCl	0,4 gram
CaCl ₂	0,14 gram
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,2 gram
Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O	0,06 gram
KH ₂ PO ₄	0,06 gram
Glucose	1 gram
NaHCO ₃	0,35 gram
Aqua dest.	1 liter
Phenolrood	0,02 gram.

Afgewogen worden NaCl, KCl, Na₂HPO₄ en glucose. Oplossen in een gedeelte van de aqua dest.

De andere chemicaliën worden in oplossingen van bepaalde concentratie toegevoegd, en wel als volgt:

KH_2PO_4	in 12% opl.	0,5 ml	} Deze opl. na gebruik steriliseren om schimmeligroei tegen te gaan.
MgSO_4	in 20% opl.	1 ml	
CaCl_2	in 20% opl.	0,7 ml	
NaHCO_3	in 1,4% opl.	25 ml	
¹ Phenolrood	in 0,5% opl.	4 ml	

Aanvullen tot een liter met aqua dest. autoclaveren gedurende 10 minuten op 120° C. Antibiotica in de Hanks oplossen.

Daar een maximale groei van de cellen van groot belang is voor de groei van het poliovirus en dus voor een optimale gevoeligheid, dient men er na de enting van het verdachte materiaal voor te zorgen, dat de groei van deze cellen zo ongestoord mogelijk kan geschieden. Hoewel vele onderzoekers na de enting van de faecessuspensie verversen met een zogenaamd „maintenance” medium voldoende achten, wordt er in ons laboratorium een voedingsvloeistof gebruikt die de cellen niet alleen in leven houdt, doch ook bevordert dat de groei van de cellen door kan gaan. Dit medium volgens Earle heeft een grote bufferwerking, waardoor het niet zo snel zuur wordt. Earle's medium wordt evenals dat van Hanks aangevuld met ½% lactalbuminehydrolysaat, 5% kalver-serum alsmede antibiotica en mycostatine.

De bereiding ervan is als volgt:

Earle's medium

NaCl	6,8 gram
KCl	0,40 gram
CaCl_2	0,20 gram
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,10 gram
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,125 gram
Glucose	1 gram
NaHCO_3	2,2 gram
Phenolrood	0,02 gram
Aqua dest.	1 liter

Afwegen: NaCl, KCl, NaH_2PO_4 en glucose. Oplossen in een gedeelte van de aqua dest. Dan toevoegen in oplossingen van de volgende concentratie:

¹ Phenolrood wordt als volgt bereid

0,5 gram oplossen in 15 ml NaOH 0.1 N. Toevoegen 100 ml aqua bidest.

MgSO ₄	in 20% opl.	0,5 ml
CaCl ₂	in 20% opl.	1 ml
NaHCO ₃	in 8,8% opl.	25 ml
Phenolrood	in 0,5% opl.	4 ml

Aanvullen tot 1 l met aqua dest. en filtreren door glasfilter. Antibiotica in de Earle oplossen.

In ons laboratorium wordt voor het gebruik CO₂ doorgeblazen, waardoor de bufferwerking van het NaHCO₃ vergroot wordt. Laat men dit achterwege dan wordt de pH door de overmaat NaHCO₃ te hoog, wat van nadelige invloed op de celgroei is.

De hierboven beschreven vloeistoffen worden voor het virologisch onderzoek in ons laboratorium als routine gebruikt.

De cellen voor de weefselkweek

Enders is de eerste geweest die de groei van de poliovirussen in extra-neurale weefsels op grote schaal heeft benut. Gebruikte men aanvankelijk alleen zogenaamde HeLacellen afkomstig van weefsel van een cervix-carcinoom, later bleek het ook mogelijk andere weefsels in continue culturen aan te houden. Men kan gebruik maken van weefselkweken die steeds uit vers dierlijk weefsel, zoals apenier, apetestikel of humaan weefsel worden bereid, maar daarnaast ook van weefselkweken die afkomstig zijn van daartoe in stand gehouden continue celculturen. Dit is vooral van belang wanneer men niet steeds over voldoende vers weefsel als apenier en dergelijke kan beschikken.

Ook op de Afdeling Virologie van het Laboratorium voor de Gezondheidsleer te Amsterdam heeft men dergelijke continue culturen. Eén cultuur bestaat uit humane niercellen afkomstig uit het laboratorium van prof. dr. J. van der Veen te Tilburg. Deze cellen zijn verkregen uit de nier van een jongetje van ongeveer zes jaar. Naar de plaats van herkomst wordt van T-cellen gesproken. Daarnaast hadden wij een eigen cultuur van foetale humane niercellen, welke N-cellen worden genoemd. Het eerste jaar van het onderzoek werd voor virusisolaties, typeringen en neutralisaties van deze N- en T-cellen gebruik gemaakt. Gedurende het tweede jaar van het onderzoek werd ook van eigen continue culturen van in een longfibroblastencultuur ontstane epitheloïde cellen (stam LoFi) gebruik gemaakt. De resultaten met de bovengenoemde continue celculturen zijn steeds dermate bevredigend, dat HeLacellen sedert geruime tijd niet meer worden gebruikt (zie ook overzicht).

Verder was het ook mogelijk entingen van verdacht materiaal in apeniercellen uit te voeren. Regelmatig ontvingen wij van de Virologische Afdeling van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden (Hoofd: prof. dr. J. D. Verlinde) een vierde gedeelte van een apenier, voldoende om een groot aantal weefselkweken te bereiden. $\frac{1}{4}$ apenier stelt ons in staat om ongeveer 250 weefselkweekbuizen met een celcultuur te vullen. Deze apenierculturen, die men steeds vers moet bereiden, hebben het voordeel dat ze behalve voor de drie typen van het poliovirus ook gevoelig zijn voor de groep van de E.C.H.O.-virussen. Bovendien zijn apeniercellen gevoeliger voor Cocksackievirussen dan continu gekweekte cellen. Vooral tijdens de poliomyelitis-epidemie van 1956 was deze grotere gevoeligheid van groot belang, daar er naast veel gevallen van poliomyelitis ook veel sereuse meningitiden voorkwamen waarvan later bleek, dat een groot deel door één van de E.C.H.O.-virussen werd veroorzaakt.

Tabel 17. Overzicht van de gevoeligheid van verschillende soorten cellen voor enkele entero-virussen en adenovirus.

Table 17. Survey of the sensitivity of the different kinds of cells for some entero-viruses and adeno-virus.

	Polio-virus	E.C.H.O.-virus	Groep A Cocksackie-virus Group A	Groep B Cocksackie-virus Group B	Adeno-virus
Apeniercellen	+	+	+ ¹	+	± ¹
HeLacellen	+	—	—	± ¹	+
N-cellen	+	—	—	± ¹	+
T-cellen	+	—	—	± ¹	+
LoFicellen	+	—	—	±	+
Amnioncellen	+	+	+ ¹	+	+

Bereiding van de weefselkweek

Na ontvangst van het weefsel, in ons geval apenier, wordt dit van de kapsel en de papillen ontdaan en vervolgens in P.B.S. in fijne, ongeveer 1 mm³ grote, stukjes geknipt. Na wassen van deze stukjes met P.B.S., waarbij de erythrocyten worden verwijderd, wordt 40 ml van een 0,25%-ige trypsineoplossing in P.B.S. aan het fijn geknipte weefsel toegevoegd en het geheel in een Erlenmeyer-kolf op een „magnomix”

¹ Sommige typen van het virus groeien slecht in deze cellen.

¹ Some virus types grow poorly in these cells.

gedurende een half uur „gedraaid”. (Als trypsine wordt tegenwoordig uitsluitend „Difco” trypsine gebruikt, daar andere merken geen bevredigende resultaten opleverden). Vervolgens wordt de bovenstaande vloeistof verwijderd en nog eens een trypsine-oplossing toegevoegd en het geheel wederom op de „magnomix” geroerd tot het weefsel verteerd is. Daarna wordt de inhoud van de kolf gedurende 10 minuten op 800—1000 toeren/min gecentrifugeerd, waarna de cellen nog eenmaal in P.B.S. worden gesuspenderd. Nu worden de cellen na andermaal centrifugeren in 10 ml Hanks’ voedingsvloeistof geresuspenderd en wordt door middel van telling in een telkamer van Bürker het aantal cellen per mm^3 bepaald, waarna met Hanks’ medium zoveel wordt verdund dat er in de uiteindelijke celsuspensie 40.000 apeniercellen per ml aanwezig zijn, waarmee dan weefselkweekbuizen elk met 1 ml celsuspensie worden gevuld. Na het sluiten worden de buizen op rekken bijna horizontaal gelegd en in de broedstoof bij 37°C geplaatst.

Ook van de in ons laboratorium gebruikte continue culturen worden op deze wijze weefselkweken bereid. De celsuspensies hiervan worden met Hanks’ medium zodanig verdund, dat 1 ml $\pm$ 20.000 cellen bevat.

Al deze verrichtingen geschieden in een entkast met ultra-violet licht, om besmetting van de weefselkweken, zoveel als mogelijk is, te voorkomen. Om dezelfde reden, doch ook ter bescherming van de onderzoeker, worden ook de latere handelingen zoals enten van de faeces, het verversen van de buizen, het typeren en het neutraliseren onder deze omstandigheden uitgevoerd.

Na ongeveer twee dagen zijn alle cellen aan het glas gehecht en gaan zich delen, zodat enting met het verdachte faecesmateriaal mogelijk is. In het virologische laboratorium te Amsterdam wordt niet gewacht totdat er een „monolayer” van cellen is ontstaan. Bij ons onderzoek werd het verdachte materiaal reeds na twee dagen in de weefselkweekbuis geënt, waarbij met opzet van de omstandigheid gebruik werd gemaakt, dat er in dat korte tijdsverloop nog maar weinig celvermeerdering was opgetreden. De ervaring heeft geleerd, dat aan het enten op weinig cellen verschillende voordelen zijn verbonden. Deze zijn:

- 1e. De weefselkweek bleek 10 tot 100 $\times$ gevoeliger naarmate er minder cellen aanwezig waren, doordat minder cellen een snellere groei van het virus mogelijk maakten.
- 2e. Het duurde nu veel langer voordat zich in de weefselkweek een a-specifieke celgeneratie door „overbevolking” manifesteerde.

Het enten van het faecesmateriaal en de isolatie van virussen

Bij het enten van het te onderzoeken materiaal wordt de methode van Kibrick gevolgd. Deze onderzoeker is van mening dat de concentratie van het materiaal van groot belang is.

In tegenstelling tot de gevolgde methoden in andere virologische laboratoria wordt het verkregen faecesmateriaal betrekkelijk ruw behandeld. De faeces worden in P.B.S. of (zoals sedert begin 1958) in bouillon, waaraan antibiotica en mycostatine zijn toegevoegd, gesuspenseerd (concentratie bedraagt ongeveer 20%) en in een flesje van 5 ml inhoud bewaard. Dit éne flesje dient voor alle bewerkingen en heeft het voordeel dat:

- 1e. verwisseling praktisch niet mogelijk is.
- 2e. een aanzienlijke besparing van werk en materiaal wordt bereikt.

De flesjes waarin zich kralen bevinden om het suspenderen te bevorderen, worden nadat de faeces zijn toegevoegd gedurende ongeveer een halve minuut in de schudmachine geschud. Zij worden dan gedurende 20 minuten op 3000 toeren per minuut gecentrifugeerd, waarna van de bovenstaande vloeistof 0,5 ml op de cellen in de weefselkweekbuis wordt gebracht. De voedingsvloeistof is kort tevoren verwijderd en men laat de faecessuspensie ongeveer 30 minuten op de cellen inwerken. Gedurende deze tijd zal het eventueel aanwezige virus door de cellen geadsorbeerd worden. De tijd gedurende welke de faecessuspensie in aanraking met de cellen moet zijn, kan men laten variëren van enkele minuten tot 1 uur. Kibrick toonde aan, dat virusisolaties na een inwerkingsduur van 5 minuten reeds mogelijk waren. Blijven de faeces echter te lang in aanraking met de cellen, dan neemt het aantal toxische celdegeneraties belangrijk toe.

Bij de door ons gevolgde werkmethode wordt de vloeistof in de gente weefselkweekbuis na een $\frac{1}{2}$ uur afgezogen waarna verse voedingsvloeistof wordt toegevoegd. De buizen worden vervolgens in de broedstoof bij 37° C geplaatst en om de 3 tot 4 dagen met Earle's voedingsvloeistof ververs.

De buizen worden dagelijks onder het microscoop bij kleine vergroting bekeken. Indien er virus aanwezig is, dringt dit de cellen binnen en na enige tijd treedt degeneratie van deze cellen op; men spreekt van het cytopathogene of wel c.p.-effect. Niet alleen door een virus, maar ook door de toxiciteit van de geënte faecessuspensie is het ontstaan van een c.p.-effect te verwachten. Een toxisch cytopathogeen effect is echter niet doorentbaar, in tegenstelling tot de celdegeneratie die door een virus wordt veroorzaakt.

Van de door ons gevolgde methode kan gezegd worden, dat het nuttig effect, wat betreft het aantal virusisolaties, optimaal is. In $\pm 80\%$ — 90% van de zekere gevallen van poliomyelitis is het ons gelukt om ook inderdaad het virus uit de faeces van de patiënt te isoleren. Ook bij de contactpersonen was het vaak mogelijk poliovirus in de ontlasting aan te tonen. Bovendien is het opvallend, dat het aantal toxische reacties betrekkelijk gering bleef. Van ± 600 faecesmonsters, die gedurende het eerste jaar van het onderzoek virologisch onderzocht werden, bleken er slechts 28 toxische reacties te vertonen.

De controle van de geënte buizen wordt gedurende twee weken voortgezet; is er dan nog geen cytopathogeen effect zichtbaar, dan wordt aangenomen dat de kweek negatief is en worden de buizen weggedaan. Behalve dat wij slechts 1 buis met verdacht materiaal enten, waar in andere virologische laboratoria per monster 4 buizen worden geënt, verschilt onze werkwijze ook daarin dat er bij ons geen blinde doorëntingen worden verricht.

Wanneer er in de weefselkweekbuis een c.p.-effect optreedt, wordt dit aangetekend en dagelijks wordt nagegaan hoever de celdegeneratie is gevorderd. Als alle of nagenoeg alle cellen stuk zijn wordt de betreffende buis apart gehouden en in de diepvries bij -20°C geconserveerd, tot de doorenting plaatsvindt.

Na de eerste doorenting blijkt al spoedig of het c.p.-effect inderdaad een gevolg van toxiciteit van de faeces was of dat er wel degelijk een virus aanwezig is.

Tot de virussen die voor de determinatie van belang zijn, behoren op de allereerste plaats de drie typen van de poliogroep; vervolgens komt de grote groep van de E.C.H.O.-virussen, de Cocksackie-virussen en wellicht de adeno-virussen.

Wanneer bij enting in apeniercellen een c.p.-effect ontstaat, wordt eerst in T-cellen doorgeënt. Blijft het c.p.-effect zich manifesteren, dan is er sprake van een poliovirus of een Cocksackie B-virus. Treedt bij doorenting in T-cellen geen c.p.-effect op, dan kan het in apeniercellen geïsoleerde virus een E.C.H.O.-virus of, soms, een Cocksackie B, zelden een Cocksackie A-virus zijn. Bij een positief c.p.-effect in T-cellen wordt het virus verder gedetermineerd door twee mengsera: één tegen de 3 types van het polio-virus, één tegen de vijf typen van de Cocksackie B groep, zonodig gevolgd door een neutralisatie met elk der afzonderlijke antisera. Levert dit geen resultaat op, of gaf de faeces geen c.p.-effect in apeniercellen, dan worden zuigeling-muizen geënt om Cocksackie A-virus aan te tonen. Dit heeft het voordeel van besparing op proefdieren

en werk. Indien één der Cocksackie-virussen aanwezig is, ontstaan bij de ingespoten dieren verlammingen en na de dood zijn dan de voor Cocksackie A of B karakteristieke pathologisch-anatomische afwijkingen aantoonbaar. Leveren ook de entingen bij de zuigelingmuizen geen resultaten op dan wordt nagegaan of het geïsoleerde virus tot de groep van de E.C.H.O.-virussen behoort.

Mocht er in de onderzochte faeces adeno-virus aanwezig zijn, dan veroorzaakt dit in de weefselkweek dusdanige karakteristieke afwijkingen, dat dit bij de determinatie geen moeilijkheden oplevert.

Typering van het poliovirus

De typing van het geïsoleerde virus wordt steeds zo spoedig mogelijk uitgevoerd. Nagegaan wordt in hoeverre het geïsoleerde virus door typespecifieke antisera kan worden geneutraliseerd. Indien het virus wordt geneutraliseerd zal in de betreffende weefselkweekbuis, nadat aan het mengsel van virus en serum een celsuspensie is toegevoegd, normale celtgroei plaatsvinden. De controlebuis echter, die behalve de celsuspensie alleen maar virus bevat, alsmede de buizen die virus en specifieke antisera tegen de beide overige typen van het poliovirus bevatten, zullen in de toegevoegde celsuspensie een cytopathogeen effect doen ontstaan.

Voor de typebepaling wordt om praktische redenen van kleine weefselkweekbuizen gebruik gemaakt (75×16 mm). Van tevoren wordt de titer van het virus bepaald, ± 100 T.C.D. (tissue culture dosis) van het geïsoleerde virus wordt samengebracht met 0,1 ml van een specifiek antiserum. Omdat de titer van het antiserum bekend is, is het voldoende om hiervan een verdunning te nemen die overeenkomt met $\pm$ twee neutraliserende eenheden. Men laat het virus en het serum gedurende 60 minuten op elkaar inwerken. Daarna wordt 0,5 ml celsuspensie (ongeveer 20.000 cellen) toegevoegd aan elk van de drie buizen (voor elk type één) alsmede aan de controlebuis die alleen virus bevat. Na enkele dagen kan dan worden afgelezen in welke buis normale celtgroei heeft plaats gehad, waar dus het virus door het antiserum is geneutraliseerd.

Niet alleen microscopisch maar ook macroscopisch kan men zien welk type van het poliovirus aanwezig is, daar door de degeneratie van de cellen de voor de normale cellen karakteristieke zuurvorming uitblijft. Kleuromslag van de bijgevoegde indicatoren vindt alleen plaats in de buis waar de celtgroei ongestoord geschiedt.

Bepaling van neutraliserende antistoffen

Naast de virusisolaties en de typebepalingen hiervan was het ook mogelijk van vrijwel alle bij het onderzoek betrokken personen de al of niet aanwezigheid van neutraliserende antistoffen tegen de drie typen van het poliovirus aan te tonen. Bij de door ons gevolgde methode was het afnemen van enkele druppels bloed van de te onderzoeken personen voldoende. Hierdoor wijkt onze werkwijze sterk af van die zoals elders wordt toegepast. Daar het verrichten van venapuncties in de gezinnen op velerlei bezwaren stuit, vooral wanneer het jonge kinderen en zuigelingen betreft, was de in ons laboratorium gebruikelijke micromethode bij het onderzoek van groot voordeel.

Van de patiënten die in een ziekenhuis werden verpleegd, werd wel door middel van een venapunctie bloed verkregen, dat in de regel voor het serologisch onderzoek naar het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden werd opgezonden. Het door ons in capillairen verzamelde bloed van de contactpersonen werd steeds in het Virologisch Laboratorium te Amsterdam op de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen onderzocht.

Nadat het gestolde bloed in de capillairtjes met behulp van een mandrijn is losgemaakt, worden deze na wederom met een breed rubberband te zijn gesloten, gedurende 3 minuten met een snelheid van 1500 toeren per minuut gecentrifugeerd. Het gedeelte van de capillairtjes dat het serum bevat wordt afgevijld en de lengte hiervan in mm gemeten. Daarna wordt het serum $5 \times$ verdund met een fysiologische zoutoplossing door middel van een uit hetzelfde capillaire buisje vervaardigde pipet die op afstanden van 4 mm is gemerkt; per mm serum wordt nu 1 deel van 4 mm zoutoplossing toegevoegd. Het verdunde serum wordt in een steriele ampul gedaan welke met een rubberkapje wordt gesloten. De sera worden tot het tijdstip dat men de neutraliserende antistoffen bepaalt, in de diepvries bij -20° C bewaard.

In principe wordt het onderzoek naar neutraliserende antistoffen op dezelfde manier als het typeren gedaan. Wil men uitsluitend weten of er antistoffen aanwezig zijn, dan is verdunning van het serum 1 : 5 voldoende; is daarentegen de hoeveelheid antistoffen van belang, dan moet het te onderzoeken serum getitreerd worden. Bij ons onderzoek was het alleen de bedoeling de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen aan te tonen. De uitvoering hiervan gaat als volgt:

In drie lege weefselkweekbuizen, klein formaat, wordt 0,1 ml van de te onderzoeken serumverdunding in contact gebracht met ± 100 T.C.D. van respectievelijk Type I, Type II en Type III van het poliovirus in

0,1 ml; een vierde buis bevat alleen 0,1 ml van het verdunde serum en dient als toxiciteitscontrole. Nadat het virus en de serumverdundingen 60 minuten op elkaar hebben kunnen inwerken (een langere inwerkingsduur geeft geen beter resultaat), wordt 0,5 ml (d.i. ± 20.000 cellen) van een celsuspensie toegevoegd; dit gebeurt eveneens bij de controle waarin zich uitsluitend serum bevindt. Wanneer nu neutralisatie heeft plaatsgevonden, zal de celgroei in de buizen met virus normaal geschieden, hetgeen erop wijst dat het serum antistoffen bevat. Bij afwezigheid van antistoffen treedt een cytopathogeen effect op, hetwelk microscopisch is na te gaan. Ook het uitblijven van de kleuromslag van de weefselkweekvloeistof wijst op het ontbreken van de celgroei.

Een eenvoudiger methode voor de bepaling van poliomyelitis-antistoffen is in het Laboratorium voor de Gezondheidsleer ingevoerd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van plastic platen (merk Vinyl Plastic Containers for virus assays in tissue cultures „clear” volgens Rightsel, Fabrikant: Fabri-Ka-Corporation Kalamazoo Michigan U.S.A.) die van uithollingen zijn voorzien. Iedere uitholling komt overeen met een weefselkweekbuis. Vooral wanneer veel sera onderzocht moeten worden, zijn deze plastic platen handig. De platen worden in ultra-violet licht gesteriliseerd en zijn bestemd na eenmalig gebruik te worden weggedaan. Evenals bij de methode met buizen worden 0,1 ml van het verdunde serum en ± 100 T.C.D. van het poliovirus gemengd, welke in de uithollingen worden tezamen gebracht, één voor elk type; tevens wordt voor de gehele plaat één celcontrole gebruikt. Nadat gedurende 60 minuten neutralisatie mogelijk is geweest, wordt 0,5 ml celsuspensie (± 20.000 cellen) toegevoegd en vervolgens wordt iedere uitholling met 0,4 ml steriele paraffine-olie bedekt om een luchtdichte afsluiting te garanderen. Na vier tot vijf en zelfs nog zeven dagen is aan de hand van de kleuromslag het al of niet aanwezig zijn van antistoffen af te leiden. Ook kunnen de platen onder het microscoop worden bekeken ten einde celgroei en cytopathogeen effect te controleren. Deze plaatmethode heeft het voordeel dat men aanmerkelijk vlugger kan werken, en dat op één plaat 23 sera tegelijk op antistoffen kunnen worden onderzocht. De resultaten die met deze platen zijn bereikt zijn volkomen gelijk aan die waarbij van weefselkweekbuizen gebruik werd gemaakt, zoals uit een controle met enige honderden sera bleek. Voor het massale serumonderzoek is deze plaatmethode een veel vluggere en economischer werkwijze.

De toxiciteitscontrole, die bij de buismethode steeds wordt uitgevoerd blijft bij deze plaatmethode achterwege. Dit hebben wij gedaan omdat

gebleken is, dat de onderzochte sera praktisch nooit toxisch zijn. Alleen wanneer er in het geheel geen antistoffen aanwezig zijn, de zogenaamde „triple negatives” waarbij in alle drie uithollingen een c.p.-effect optreedt, wordt er na de proef alsnog een toxiciteitscontrole van het serum gedaan. Op deze wijze wordt er bij het onderzoek van grote aantallen sera veel tijd en veel materiaal gespaard.

Betrouwbaarheid van de methode.

Van verreweg de meerderheid der bij het onderzoek betrokken personen werden gepaarde serummonsters verkregen. Van 9 zuigelingen jonger dan 2 maanden was het om praktische redenen niet mogelijk bloed af te nemen. Van de gezinsleden werden de bloedmonsters meestal zo spoedig mogelijk na de ziekmelding verzameld, meestal in de tweede week van de ziekte van de patiënt. Het bloed van de patiënt was in de regel tijdens of direct na de opname in het ziekenhuis afgenomen en werd in een deel van de gevallen voor serologisch onderzoek opgestuurd naar Leiden. De tweede reeks sera werd ongeveer in de derde tot vierde ziekte-week verkregen.

Bij het bepalen van de aanwezigheid van neutraliserende antistoffen werd zowel van de methode met buizen als van de plaatmethode gebruik gemaakt (zie blz. 58). Belangrijk voor de beoordeling van de uitkomsten is de vraag in hoeverre de gebruikte methodiek ter bepaling van deze antistoffen betrouwbaar is.

De bepalingen van twee sera van dezelfde patiënt, met tussenruimte van twee tot drie weken verkregen, gaven een aantal malen een gelijke uitkomst. Soms was een aanvankelijke negatieve uitslag bij het tweede onderzoek in een positieve veranderd (tabel 18). Ook een $\pm$ reactie kwam de tweede keer voor. Verscheidene malen echter was de oorspronkelijke positieve uitslag bij het controle-onderzoek in een negatieve veranderd of moest van een $\pm$ reactie worden gesproken. Het is mogelijk, dat hier een vergissing is gemaakt, maar ook dat de methode niet voldoende gevoelig is geweest. Zowel bij de virologisch positieve als bij de negatieve gezinnen kwamen dergelijke „foutieve” uitkomsten in een aantal gevallen voor.

Bij een door dr. F. Dekking verricht onderzoek met duplo-bepalingen van eenzelfde serummonster is gebleken, dat de hier toegepaste methode een marge van fouten heeft, wisselend tussen 3 en 6%, afhankelijk van de waarde, welke men aan $\pm$ uitkomsten hecht, waarbij zowel naar de positieve als naar de negatieve kant afwijkingen voorkomen. Door

Lapinleimu, in Finland, werd een marge van 5,4% miswijzingen gevonden, waarbij dient te worden opgemerkt, dat deze onderzoekster alleen lette op de veranderingen in positieve of negatieve zin doch de $\pm$ reacties buiten beschouwing liet.

Tabel 18. Uitkomsten van herhaald onderzoek naar neutraliserende antistoffen tegen poliovirussen bij gezinnen, waarin een ziektegeval voorkwam en wel of niet poliovirus is geïsoleerd, met enkele weken tussenruimte.

Table 18. Results of a repeated investigation after a few weeks interval about neutralizing antibodies against polioviruses in families, with a case of poliomyelitis and where poliovirus had been isolated or not.

	Aantal bepalingen Number of determinations	Zelfde uitkomst Same issue	A $\rightarrow$ —	— $\rightarrow$ A	A $\rightarrow$ $\pm$	$\pm$ $\rightarrow$ A	$\pm$ $\rightarrow$ —	— $\rightarrow$ $\pm$	Daling in % Decrease (in pct)	Stijging in % Increase (in pct)
Positieve gezinnen Positive families	647	577	12	22	7	15	5	9	3,7	7,1
Negatieve gezinnen Negative families	156	143	2	1	3	5	1	1	3,6	4,5

A = Antibodies present in serum-dilution 1/5.

Dit maakt dus, dat wij met deze methode uit het positief worden van de neutralisatie-reactie in een individueel serummonster geen volstrekte bewijskracht kunnen putten voor het doorstaan van een infectie. Dit zou alleen met titraties mogelijk zijn. In twijfelgevallen hebben wij herhaaldelijk hetzelfde monster opnieuw onderzocht om zekerheid te krijgen.

Uit tabel 18 blijkt, dat wanneer bij de gezinnen virus werd geïsoleerd de reactie vaker bij het tweede onderzoek een verschuiving naar de positieve kant te zien gaf, dan wanneer dit niet het geval was. In de virologisch positieve gezinnen verliep de tweede reactie sterker in 7,1% van de bepalingen, zwakker in 3,7%; in de gezinnen waarin geen virus werd geïsoleerd respectievelijk in 4,5 en 3,6%.

Zou men evenals Lapinleimu doet alleen de veranderingen van — naar A en van A naar — beschouwen, dan zijn de uitkomsten bij de virologisch positieve gezinnen respectievelijk 3,4 en 1,8%, terwijl dit bij de virologisch negatieve gezinnen 0,6 en 1,3% was. Bij de virologisch positieve gezinnen zijn dus behalve de foutieve bepalingen ook een aantal latente besmettingen oorzaak van de stijging.

Bij de beoordeling van de hier volgende gegevens moet men dus wel met deze miswijzing van de methode rekening houden.

IV.3. VERKREGEN UITKOMSTEN

IV.3A. Inleiding

Het epidemiologische gezinsonderzoek werd 1 december 1956 begonnen en tot 1 september 1958 voortgezet.

In dit tijdsbestek was het mogelijk 101 gezinnen, waarin een geval van poliomyelitis was aangegeven, te bezoeken. Daarnaast werden ook nog 20 andere gezinnen in de omgeving van het besmette gezin bij het onderzoek betrokken, zodat in deze periode de gegevens van in totaal 121 gezinnen werden verkregen.

Van 1 december 1956 tot 1 september 1958 werden 266 gevallen van poliomyelitis aangegeven zodat bijna 40% hiervan zowel virologisch als serologisch kon worden onderzocht. Van deze 266 ziektegevallen verlieten er 53 (20%) zonder verlammingen; bij onze patiënten was dit $15 \times$ het geval (15%).

Het meeste materiaal dat voor het epidemiologische gezinsonderzoek bestemd was, werd in het eerste onderzoekingsjaar verkregen. Hoewel besloten was om in 1958 alle voorkomende gevallen van poliomyelitis in het onderzoek te betrekken, konden in dat jaar slechts 23 patiënten en de gezinnen waartoe zij behoorden worden onderzocht.

De opzet van dit onderzoek werd namelijk doorkruist door de sterke daling van het aantal poliomyelitisgevallen in 1958. Bedroeg het aantal aangiften in het niet-epidemische jaar 1957 nog 203, van 1 januari — 1 september 1958 werden slechts 24 gevallen aangegeven, waarvan er waarschijnlijk slechts 17 poliomyelitis waren. Of dit alleen een natuurlijke teruggang of ook het gevolg van de vaccinatie was, kan nog niet met zekerheid worden uitgemaakt.

Ook was het mogelijk enkele grotere groepen zoals kindertehuizen en scholen in het virologische en serologische onderzoek te betrekken, waaronder drie gesloten gemeenschappen, namelijk een kinderkliniek

in Rotterdam (35 kinderen), een kindertehuis bij Utrecht (38 kinderen) en een tehuis voor voogdijkinderen in Almelo (32 kinderen).

Bij een opeenhoping van enkele gevallen van poliomyelitis in een dorp in noord-oost Friesland met 1200 inwoners werd ik in de gelegenheid gesteld 100 kinderen van de schoolgaande leeftijd op poliovirus en antistoffen te onderzoeken.

Een kleuterklas in Amsterdam alsmede een klasse van een huishoudschool in een Zuidhollandse plattelandsgemeente konden eveneens tweemaal zowel virologisch als serologisch worden onderzocht.

Gedurende het tweede jaar kon veel controlemateriaal worden verzameld. Vanaf 1 december 1957 tot 1 oktober 1958 werden regelmatig van de Geneeskundige en Gezondheidsdiensten van Amsterdam en Rotterdam faecesmonsters ontvangen. Deze waren afkomstig van kinderen lijdende aan diarree van onbekende oorsprong of van kinderen die als contactpersonen van deze kinderen konden worden beschouwd. Deze monsters, die bacteriologisch negatief waren op pathogene darmbacteriën, werden virologisch onderzocht. Omdat de leeftijdsgroep van 0—6 jaar in Nederland de grootste kans loopt met één van de poliovirussen te worden besmet, werden uitsluitend faecesmonsters van kinderen uit deze leeftijdsgroep onderzocht. Op deze wijze was het mogelijk ruim 1500 faecesmonsters in het virologische onderzoek te betrekken.

Verder was de huisarts A. J. M. Daniëls in Uithoorn bereid van 28 kinderen, behorende tot 7 gezinnen uit zijn praktijk, maandelijks faeces op te sturen. Dit had het grote voordeel dat men nu een indruk kon krijgen hoe hetzelfde gezin in de loop van een aantal maanden regelmatig door enterovirussen werd bezocht.

Verdeling van de onderzochte gezinnen. De tijd waarover het onderzoek zich heeft uitgestrekt kunnen wij in twee perioden verdelen:

- 1e. 1 december 1956 — 1 december 1957 toen er nog weinig tegen poliomyelitis werd gevaccineerd en
- 2e. 1 december 1957 — 1 september 1958 toen de vaccinaties in volle gang waren.

In de eerste periode werden 78 van de 241 aangegeven gevallen in het onderzoek betrokken (32,3%) in de tweede periode 24 van de 25 (96%).

De aangegeven gevallen van poliomyelitis waren vrij gelijkmatig over het land verspreid. Om praktische redenen moest onderzoeker zich in 1957 tot een bepaald gedeelte van Nederland beperken en werden vooral

die gevallen onderzocht, die zich in Noord- en Zuid-Holland, Utrecht en Noord-Brabant voordeden. Een enkele maal werden ook gezinnen in Friesland en Groningen bezocht. Verdelen wij de gevallen van poliomyelitis over deze twee grote delen van ons land, dan zijn de geconstateerde ziektegevallen hierin onder te brengen als in tabel 19 aangegeven.

Tabel 19. Verdeling van aangegeven en bezochte gevallen van poliomyelitis over de provincies van Nederland in 1957.

Table 19. Distribution of notified and visited cases of poliomyelitis over the provinces of the Netherlands in 1957.

Provincie Province	Aantal aangegeven gevallen Number of notified cases	Morbiditeit per 100.000 inwoners Morbidity rate per 100.000 population	Aantal bezochte gevallen Number of visited cases
Noord-Holland en Utrecht	50	1,7	38
Zuid-Holland	38	1,4	22
Noord-Brabant	30	2,1	16
Totaal 4 provincies	118	1,7	76
Overig Nederland	85	2,6	10

Een verdeling van de onderzochte gevallen naar leeftijd en geslacht vergeleken met de cijfers over het gehele land geeft tabel 20. Hieruit blijkt, dat in ons materiaal de jongste en oudste leeftijdsgroepen evenals de vrouwen relatief weinig vertegenwoordigd waren.

Tabel 20. Verdeling van de poliomyelitis in 1957 naar de leeftijdsgroepen en geslacht.

Table 20. Distribution of poliomyelitis per age-group and sex in 1957.

	Man- nen Men	Vrou- wen Wo- men	0 jaar yr	1-4 jaar yr	5-9 jaar yr	10-14 jaar yr	15-19 jaar yr	> 20 jaar yr
Onderzocht 1957 Examined 1957	47	31	2	47	19	5	3	2
Totaal in 1957 in Nederland Total number notified in the Netherlands in 1957	101	102	14	94	56	14	5	20

IV.3B. Casuïstiek

Door middel van enkele voorbeelden zal worden duidelijk gemaakt op welke wijze de verkregen uitkomsten werden geregistreerd en beoordeeld.

A. Enkele virologisch positieve gezinnen

1. Gezin S. te B. Goed verzorgd arbeidersgezin, de vader is timmerman.

Zoontje van 8 jaar werd op 22 februari 1957 in het ziekenhuis opgenomen. Het kind was reeds enkele dagen wat hangerig en klaagde de dag voor de opname over pijn in hoofd en nek. De ochtend van de 22ste februari ontdekte de moeder dat hij een scheef gezicht had, terwijl de jongen zelf over zijn rechterarm klaagde.

Klinische gegevens: parese van de rechter bovenarm-musculatuur, paralyse van de linker gelaatshelft. De eerste dagen na de opname ontwikkelde zich ook nog een slikverlamming. Lumbaalpunctie: Liquor 95/3 cellen, overwegend mononucleaire.

Klinische diagnose: poliomyelitis met verlamningsverschijnselen.

Van de huisgenoten van de patiënt konden de faeces tweemaal virologisch worden onderzocht en beide keren werd poliovirus type I gevonden, de eerste keer 3 dagen na het ontstaan van de verlammingen bij de patiënt bij vier kinderen, de tweede keer bijna 4 weken later, bij twee.

Ook het antistoffenpatroon was hiermede in overeenstemming. Een jongen van 6 jaar was bij het eerste serologisch onderzoek drievoudig negatief, 3 weken later had hij antistoffen tegen type I (tabel 21). Al deze uitslagen konden de diagnose poliomyelitis bevestigen. De jongens van 10 en 8 jaar sliepen bij elkaar, evenals de jongen van 6 en het meisje van 4 jaar. De beide jongste kinderen sliepen in aparte bedjes bij de ouders. Het kind van 7 weken was het enige zonder poliovirus in de ontlasting. De baby werd uitsluitend door de moeder, die zelf geen virus droeg, verzorgd.

2. Gezin A. te R. Vader is Rijnschipper. Het gezin woont aan de wal, het geheel maakt een goede indruk. 11 april 1957 werd bij het dochtertje van 7 jaar een tonsillectomie verricht. Gedurende de daarop volgende week hield het kind steeds pijn in de nek en in het hoofd, en het had last met slikken. 22 april ontstond een rubeola-achtige uitslag op buik en rug. Patiëntje braakte eenmaal en klaagde over pijn in armen en benen. 24 april kon ze niet meer staan en was ook de ademhaling moeilijk. Onder de diagnose bulbaire vorm van poliomyelitis werd het kind in het ziekenhuis opgenomen.

Tabel 21. Virologische en serologische resultaten betreffende het gezin S. te B.

Table 21. Survey of the virological and serological results concerning family S. at B.

Gezin S. te B. Family S at B.	Geslacht Sex	Leeftijd Age	Virologisch onderzoek		Serologisch onderzoek	
			Virol. examination		Serol. examination	
			25-2-'57	24-3-'57	25-2-'57	20-3-'57
	♂	40	—	—	A — —	A — —
	♀	40	—	—	A A A	A A A
	♂	10	P ₁	P ₁	A — —	A — —
	♂	8	P ₁	—	A — —	A — —
	♂	6	P ₁	—	— — —	A — —
	♀	4	P ₁	—	A — —	A — —
	♀	2 $\frac{1}{2}$	P ₁	P ₁	A — —	A — —
	♀	7 w.	—	—		

Klinische gegevens: paralyse van armen en benen, adem- en slikstoornissen, reflexen afwezig. Lumbaalpunctie: Liquor 406/3 cellen, Pandy +.

De opnamediagnose werd bevestigd. Virologisch onderzoek van de patiënt was beide keren negatief. Serologisch onderzoek wees op antistoffen tegen type I. Toen het gezin op 1 mei 1957 werd bezocht lagen nog 2 meisjes, van resp. 11 en 13 jaar, met vage klachten te bed. De overige leden van het gezin vertoonden geen ziekteverschijnselen. Uitgezonderd het in het ziekenhuis opgenomen kind bleken alle kinderen, 9 dagen na het begin van de ziekte bij de patiënt, virusdragers te zijn. Poliovirus type I werd geïsoleerd (tabel 22). Herhaling van het onderzoek, 3 weken later, leverde nog twee virusisolaties op. Het antistoffen patroon van dit gezin was beide keren gelijk. Ook deze kinderen sliepen bij elkaar, uitgezonderd de jongen van 4 jaar die een kamer alleen had.

3. Gezin B. te G. Middenstandsmilieu, vader is technisch leider van een metaalfabriek. Goed verzorgde ruime flat, de kinderen slapen elk afzonderlijk. De oudste zoon van 13 jaar, U.L.O.-leerling, voelde zich 3 juni 1957 niet lekker maar had geen duidelijke klachten. 8 juni 's morgens bij het opstaan kon hij bijna niet staan en had hij last van dubbelzien; nog dezelfde dag werd hij in het ziekenhuis opgenomen.

Klinische gegevens: bij neurologisch onderzoek blijken de voetheffers en voetbuigers van beide benen paretisch, ook de kniebuigers zijn paretisch. Hetzelfde was met de M. deltoideus en de M. abducens beiderzijds het geval. De reflexen waren afwezig, de sensibiliteit was intact.

Tabel 22. *Virologische en serologische resultaten betreffende gezin A. te R.*Table 22. *Survey of the virological and serological results concerning family A. at R.*

Gezin A. te R. Family A at R.	Geslacht Sex	Leeftijd Age	Virologisch onderzoek Virol. examination			Serologisch onderzoek Serol. examination	
			24-4-'57	1-5-'57	20-5-'57	23-5-'57	1-5-'57
	♂	47		—	—	A A A	A A A
	♀	46		—	—	A A —	A A —
	♀	13		P ₁	—	A — —	A — —
	♀	11		P ₁	—	A — —	A — —
	♀	9		P ₁	P ₁	A — —	A — —
	♀	7	—		—	A — —	A — —
	♂	4		P ₁	P ₁	A — —	A — —

Diagnose: poliomyelitis met verlammingen, bevestigd door virologisch onderzoek (type II). Ook de kinderen thuis bleken 14 dagen na het begin van de ziekte bij de patiënt, virusdrager te zijn. Dit ondanks het apart slapen en het in deze woning zeer hoge hygiënische peil. Bij herhaling van het onderzoek 3 weken later waren nog twee kinderen positief. Het serologisch onderzoek viel bij de moeder en de jongen van 7 jaar aanvankelijk negatief uit ten opzichte van type II, herhaling toonde aan, dat type II-antistoffen waren gevormd (tabel 23).

Tabel 23. *Virologische en serologische resultaten betreffende gezin B. te G.*Table 23. *Survey of the virological and serological results concerning family B. at G.*

Gezin B. te G. Family B at G.	Geslacht Sex	Leeftijd Age	Virologisch onderzoek Virol. examination			Serologisch onderzoek Serol. examination	
			9-6-'57	17-6-'57	12-7-'57	15-6-'57	11-7-'57
	♂	38		—	—	— A A	— A A
	♀	34		—	—	A — A	A A A
	♂	13			—	— A —	
	♂	10	P ₂	P ₂	—	A A —	A A —
	♂	7		P ₂	P ₂	— — —	— A —
	♀	2		P ₂	P ₂	— A —	— A —

4. Gezin S. te 's-G. is een voorbeeld van de mogelijkheid dat er ook in het gezin een zekere mate van isolement kan bestaan. Het betreft hier een goed verzorgd middenstandsmilieu; de vader is ambtenaar op

een der ministeries. De oudste dochter van 16 jaar werkt op een kantoor. 18 augustus 1957 is het op één na jongste kind van 4 jaar ziek geworden. Het had koorts en klaagde over pijn in zijn linker been. De volgende dag bleef de koorts aanhouden en werd ook over pijn in het hoofd geklaagd. 20 augustus bij het opstaan kon de jongen niet meer op zijn beentje staan, waarna opname volgde. Opgemerkt dient te worden, dat ook een meisje van 10 jaar ziekteverschijnselen vertoonde. Dit kind had maag-darmklachten en hoofdpijn. Ook de jongste van 3 jaar was op 15 augustus wat hangerig geweest. Achteraf vertelt de vader dat begin augustus verscheidene huisgenoten, waaronder zijn vrouw, last van de keel hebben gehad.

Klinische gegevens: lumbaalpunctie is niet verricht, bij neurologisch onderzoek blijkt de afwezigheid van de linker achillespeesreflex en kniepeesreflex. Rechts werden geen reflexafwijkingen gevonden. Linker been en -voet zijn paretisch.

Diagnose: paralytische vorm van poliomyelitis. Het virologisch onderzoek toont 9 dagen na het begin van de ziekte zowel bij de patiënt als bij drie andere kinderen poliovirus type III in de ontlasting aan. De ouders en het oudste zusje zijn virologisch negatief, ook bij het tweede onderzoek. De serologische uitkomsten zijn in overeenstemming met het virologisch onderzoek; het meisje van 16 jaar heeft beide keren geen antistoffen, ook de vader heeft waarschijnlijk geen besmetting met het circulerende virus opgelopen (tabel 24).

Tabel 24. Virologische en serologische resultaten betreffende gezin S. te 's-G.

Table 24. Survey of the virological and serological results concerning family S. at 's-G.

Gezin S. te 's-G. Family S at 's-G.	Geslacht Sex	Leeftijd Age	Virologisch onderzoek		Serologisch onderzoek	
			Virol. examination		Serol. examination	
			26-8-'57	18-9-'57	26-8-'57	16-9-'57
	♂	44	—	—	A A —	— A —
	♀	43	—	—	— A A	— A A
	♀	16	—	—	— — —	— — —
	♀	10	—	—	— A A	— A A
	♂	8	P ₃	P ₃	A A A	A A A
	♀	7	P ₃	P ₃	— A A	— A A
	♂	4	P ₃	—	— — A	— — A
	♂	3	P ₃	P ₃	— — A	— — A

De twee jongens van 8 en 4 jaar sliepen bij elkaar. Op dezelfde kamer sliepen ook de meisjes van 10 en 7 jaar, alsmede de jongste van 3 jaar. Juist dit groepje kinderen bleek poliovirus uit te scheiden. De oudste dochter daarentegen sliep in een eigen kamer en het virologisch onderzoek was bij haar beide keren negatief. Ook blijkt het dat er bij haar geen besmetting met poliovirus heeft plaatsgevonden, getuige de bij herhaling drievoudig negatieve serologische uitslag. Dit meisje leefde enigszins geïsoleerd van de overige kinderen en ontsnapte misschien daardoor aan een besmetting.

5. Gezin D. te K., arbeidersmilieu, vader is op een schoenfabriek werkzaam.

Dit gezin maakte een rommelige indruk en de hygiënische toestand was matig. Het oudste kind, een meisje van 6 jaar, kreeg 10 september 1957 hevige hoofdpijn, nadat het reeds enkele dagen tevoren over keelpijn had geklaagd. Twee dagen later ontwikkelde zich een tetraplegie met ademhalings- en slikstoornissen.

Klinische gegevens: alle reflexen zijn afwezig. Lumbaalpunctie: Liquor 724/3 cellen, Pandy +.

Diagnose: bulbaire vorm van poliomyelitis. Dit meisje had in het voorjaar van 1954 een tonsillectomie ondergaan.

Bij het virologisch onderzoek van het gezin, 13 dagen na het begin van de ziekte bij de patiënt, werd bij één van de huisgenoten, een kind van 9 maanden, poliovirus type III gevonden. De patiënt echter scheidde op de 8e ziektedag geen virus met de ontlasting uit. Het serologisch onderzoek echter wees toch wel op een besmetting met hetzelfde type (tabel 25).

Tabel 25. *Virologische en serologische resultaten betreffende het gezin D. te K.*

Table 25. *Survey of the virological and serological results concerning family D. at K.*

Gezin D. te K. Family D at K.	Geslacht Sex	Leeftijd Age	Virologisch onderzoek Virol. examination			Serologisch onderzoek Serol. examination	
			18-9-'57	23-9-'57	18-10-'57	23-9-'57	16-10-'57
	♂	34	—	—	—	A A A	A A A
	♀	31		—	—	A A A	A A A
	♀	6			—	A — A	
	♂	4		—	—	A A A	A A A
	♂	2		—	—	A — A	A — A
	♀	9 mnd.		P ₃	—	— — A	— — A

6. In een gezin wonende tegenover gezin D. werd ook een geval van poliomyelitis vastgesteld. Dit kind (Gezin L.), een meisje van 4 jaar, was een vriendinnetje van de kinderen uit gezin D. Twee dagen na opname van het kind D. werd ook het buurmeisje met een parese van de linker schoudergordelspiers in het ziekenhuis opgenomen. De faeces van dit patiëntje waren tweemaal virologisch positief (type III), maar bij geen van de huisgenoten werd poliovirus gevonden. Wel hadden alle 3 kinderen antistoffen tegen type III in hun bloed (tabel 26). Het is niet onwaarschijnlijk dat deze beide gezinnen tegelijk zijn besmet. Daar er verder in dit stadje geen gevallen van poliomyelitis meer werden waargenomen, was het onmogelijk bepaalde aanknopingspunten te verkrijgen. Ook in dit gezin werd de vader waarschijnlijk niet besmet.

Tabel 26. *Virologische en serologische resultaten betreffende het gezin L. te K.*

Table 26. *Survey of the virological and serological results concerning family L. at K.*

Gezin L. te K. Family L at K.	Geslacht Sex	Leeftijd Age	Virologisch onderzoek		Serologisch onderzoek	
			Virol. examination		Serol. examination	
			23-9-'57	16-10-'57	23-9-'57	16-10-'57
	♂	38	—	—	A — —	A — —
	♀	39	—	—	A A A	A A A
	♂	7	—	—	— — A	— — A
	♂	5	—	—	— — A	— — A
	♀	4	P ₃	P ₃	— — A	— — A

De resultaten van het virologisch onderzoek kunnen tezamen met die van serologisch onderzoek niet alleen de diagnose poliomyelitis bevestigen, zij kunnen ook dienen om deze te verwerpen. Een aantal malen dat een patiënt met klinische verschijnselen van poliomyelitis werd bezocht en het gezin zowel virologisch als serologisch in het onderzoek werd betrokken, was het aan de hand van de verkregen uitslagen mogelijk deze diagnose als onwaarschijnlijk te beschouwen. Dit wijst er dus op dat de diagnose poliomyelitis anterior acuta niet altijd alleen op het klinische beeld en de liquor-bevindingen kan worden gesteld; virologisch en serologisch onderzoek kunnen hierbij niet worden gemist. Is het virologisch faecesonderzoek negatief, dan kan het antistoffenpatroon soms nog uitkomst geven.

B. Enkele virologisch negatieve gezinnen

7. In gezin G. te H., waarvan de vader militair is, werd op 30 juni 1957 het jongste kind, een jongen van 6 jaar, vrij plotseling ziek. Hij klaagde over pijn in het rechter been en ook over een „stijve” nek. Spoedig ontwikkelde zich een duidelijke nekstijfheid en werd hij onder de diagnose sereuze meningitis in het ziekenhuis opgenomen.

Klinische gegevens: liquor bevatte 120/3 cellen. Pandy was positief. Het neurologische onderzoek toonde een lage kniepeesreflex rechts aan, en ook de kracht van dat been was opvallend verminderd. Overigens waren er, afgezien van de meningeale prikkelingsverschijnselen, geen afwijkingen.

Diagnose: poliomyelitis met lichte verlamningsverschijnselen. Het virologisch onderzoek van de ouders alsmede van de 3 zusjes, dat enkele dagen later plaatsvond, leverde geen positieve resultaten op. Ook de patiënt was virologisch negatief. Dit alles sloot de diagnose niet uit, doch ook het bloedonderzoek toonde aan dat de 2 jongste kinderen, waaronder patiëntje, geen antistoffen tegen de 3 typen hadden. Herhaling van het onderzoek 3 weken later gaf dezelfde uitkomsten (tabel 27). Aangenomen mag worden, dat een andere ziekteverwekker tot deze klinische verschijnselen aanleiding heeft gegeven.

Tabel 27. Virologische en serologische resultaten betreffende gezin G. te H.

Table 27. Survey of the virological and serological results concerning family G. at H.

Gezin G. te H. Family G at H.	Geslacht Sex	Leeftijd Age	Virologisch onderzoek Virol. examination			Serologisch onderzoek Serol. examination		
			2-7-'57	8-7-'57	29-7-'57	2-7-'57	8-7-'57	29-7-'57
	♂	42		—	—		A A A	A A A
	♀	35		—	—		A A A	A A A
	♀	12		—	—		A — —	A — —
	♀	10		—	—		A — —	A — —
	♀	9		—	—		— — —	— — —
	♂	6	—		—	— — —		— — —

8. Een ander voorbeeld van het nut van het serologisch onderzoek levert het landbouwersgezin v. Z. te S. Het betreft een jong gezin met 2 kinderen van respectievelijk 3 jaar en 8 weken. De jongen van 3 jaar kon, nadat hij enige dagen „griepig” was geweest, plotseling niet meer

op zijn linker beentje staan. De huisarts stelde hierop de diagnose poliomyelitis. Opname vond niet plaats en verdere klinische gegevens staan niet ter beschikking. Bij het bezoek dat enkele dagen later aan het gezin werd gebracht, bleek inderdaad dat het linker been paretisch was, de kniepeesreflex was afwezig. Het rechterbeen was normaal, ook de reflexen. Het virologisch onderzoek was negatief en ook bij herhaling hiervan 3 weken later kon geen poliovirus worden gevonden. Serologisch onderzoek toonde het ontbreken van antistoffen bij de patiënt; de baby had vanzelfsprekend hetzelfde antistoffenpatroon als de moeder (tabel 28). Ook hier is het wel zeer onwaarschijnlijk dat het poliovirus van causale betekenis is geweest.

Tabel 28. Virologische en serologische resultaten betreffende gezin v. Z. te S.

Table 28. Survey of the virological and serological results concerning family v. Z. at S.

Gezin v. Z. te S. Family v. Z. at S.	Geslacht Sex	Leeftijd Age	Virologisch onderzoek		Serologisch onderzoek	
			Virol. examination		Serol. examination	
			8-8-'58	30-8-'58	8-8-'58	28-8-'58
	♂	26	—	—	— A A	— A A
	♀	24	—	—	— A —	— A —
	♂	3	—	—	— — —	— — —
	♀	8 w.	—	—	— A —	— A —

In tegenstelling met deze voor zichzelf sprekende virologisch positieve en negatieve gezinnen was het in een aantal gevallen onmogelijk de diagnose poliomyelitis uit te sluiten of te bevestigen, hoezeer ook het klinische beeld in overeenstemming hiermede was. Wanneer er antistoffen tegen één type aanwezig waren, kon dit zowel het gevolg zijn van een recente besmetting, als wel van een infectie die geruime tijd geleden had plaatsgevonden. Hier deed zich dan het gemis van titerbepaling voelen.

Hieronder volgen twee voorbeelden van gezinnen waarbij de klinische verschijnselen duidelijk op een poliomyelitis wezen, de virologische uitslagen daarentegen negatief waren en ook het bloedonderzoek geen aanwijzingen kon geven.

9. Gezin K. te B., de vader is fabrieksarbeider, goed huis, ook de bewoners maken een verzorgde indruk. Het jongste kind uit dit gezin, 1 jaar oud, werd 10 september 1957 ziek, was hangerig, wilde niet eten en braakte enkele malen. 13 september zakte het door het rechter beentje

en kon het ook niet meer goed zitten. Op 16 september volgde opname.

Klinische gegevens: lumbaalpunctie 12/3 cellen, Pandy spoor. Neurologisch onderzoek: paretisch rechter beentje, kniepeesreflex was rechts afwezig, links normaal, achillespeesreflex zowel links als rechts intact. De diagnose werd gesteld op poliomyelitis met verlamningsverschijnselen. Het virologisch onderzoek van het gezin vond 24 september plaats. Poliovirus is bij de huisgenoten evenmin als bij de patiënt aan te tonen. Het serologisch onderzoek levert ons geen aanknopingspunten, daar alle kinderen minstens tegen 1 type antistoffen hadden (tabel 29). Bij het tweede faecesonderzoek werd bij een van de kinderen een adenovirus geïsoleerd. Of hier dus een der poliovirussen (mogelijk type III) in het spel is geweest valt niet te zeggen. Het adenovirus was hoogstwaarschijnlijk een toevallige vondst en van geen betekenis voor het klinische ziektebeeld.

Tabel 29. *Virologische en serologische resultaten betreffende het gezin K. te B.*

Table 29. *Survey of the virological and serological results concerning family K. at B.*

Gezin K. te B. Family K at B.	Geslacht Sex	Leeftijd Age	Virologisch onderzoek Virol. examination			Serologisch onderzoek Serol. examination	
			18-9-'57	24-9-'57	20-10-'57	24-9-'57	21-10-'57
	♂	33		—	—	A A A	A A A
	♀	30		—	—	A A A	A A A
	♀	6		—	—	— A A	— A A
	♂	4		—	+ ¹	— A A	— A A
	♂	3		—	—	— A	— A
	♀	1	—	—	—	— A A	— A A

Het gezin A. te Z. werd door mij 9 juli 1958 bezocht. Het behoorde tot een middenstandsmilieu en het maakte een verzorgde indruk. Het dochtertje van 11 jaar was enige dagen tevoren met een paralyse van het rechter been in het plaatselijke ziekenhuis opgenomen. Het meisje klaagde al enige tijd over moeheid, doch overigens was ze gezond. De dag na een grote wandeltocht kon ze niet meer op het rechter been staan.

Klinische gegevens: lumbaalpunctie: in de liquor 25/3 cellen, de reflexen van het rechter been waren afwezig, links intact. Op grond van het klinische beeld werd de diagnose poliomyelitis gesteld. Onderzoek van faecesmateriaal, zowel van patiënt als alle huisgenoten, leverde geen virus op; ook de tweede serie monsters was negatief. Het antistoffenpatroon

¹ Adeno-virus

deed het meeste aan een infectie met het type III van het poliovirus denken (tabel 30) doch zekerheid kon hieromtrent niet worden verkregen.

Tabel 30. Virologische en serologische resultaten betreffende het gezin A. te Z.

Table 30. Survey of the virological and serological results concerning family A. at Z.

Gezin A. te Z. Family A at Z.	Geslacht Sex	Leeftijd Age	Virologisch onderzoek Virol. examination			Serologisch onderzoek Serol. examination	
			10-7-'58	16-7-'58	29-7-'58	9-7-'58	29-7-'58
	♂	59	—		—	A A —	A A A
	♀	51	—		—	— A A	A A A
	♂	15	—		—	A A A	A A A
	♀	14	—		—	— A A	— A A
	♀	12	—		—	— A A	— A A
	♀	11	—	—	—	— A	— A
	♂	10	—		—	— A	— A

Dit gezin bewoonde een groot huis en alle kinderen hadden een eigen slaapkamer.

IV.3C. Resultaten van het virologisch onderzoek

Hoewel in totaal gedurende het gehele onderzoek 101 gezinnen met een geval van poliomyelitis konden worden bezocht, bleek achteraf dat slechts het materiaal van een deel hiervan voor ons epidemiologisch onderzoek bruikbaar was. Het betrof hier dus steeds gezinnen waarbij van een of meer gezinsleden de klinische diagnose poliomyelitis was gesteld. Vaak gebeurde dit alleen op grond van het ziektebeeld en de bevindingen bij de lumbaalpunctie en werd niet gewacht op de uitslag van het virologische faeces-onderzoek.

Voor ons onderzoek echter gold als criterium de isolatie van één der typen van het poliovirus, hetzij bij de patiënt, hetzij bij één van diens gezinscontacten. Al die gezinnen waarbij dit niet gelukte, werden in een groep apart geplaatst, hoewel de anamnese, het ziektebeeld en het verloop van de verschijnselen de diagnose poliomyelitis een enkele maal waarschijnlijk maakten. Deze richtlijn werd gevolgd omdat het thans toch wel zeker is dat ook andere virussen klinisch het beeld van een poliomyelitis kunnen geven, onder andere Coxsackievirus (type A 7) of één van de E.C.H.O.-virussen. Ook zijn nog 13 gezinnen in het onderzoek opgenomen waarin zich geen patiënt bevond.

In tabel 31 zijn deze gezinnen over driemaandelijkse perioden verdeeld.

Tabel 31. Gezinnen waarbij onderzoek poliovirus plaatsvond, verdeeld over perioden van drie maanden.
Table 31. Families examined for poliovirus, distributed over three-month periods.

	Gezinnen waarin een aangegeven geval van poliomyelitis voorkwam Families with notified cases of poliomyelitis		Gezinnen waarin geen patiënt aanwezig was No patient in the family
	Virusonderzoek positief Virological exa- mination positive	Virusonderzoek negatief Virological exa- mination negative	
1 dec. 1956 — 1 mrt. 1957	6	2	2
1 mrt. 1957 — 1 juni 1957	8	2	1
1 juni 1957 — 1 sept. 1957	28	12	7
1 sept. 1957 — 1 dec. 1957	12	3	2
1 dec. 1957 — 1 mrt. 1958	8	—	—
1 mrt. 1958 — 1 juni 1958	5	6 (5) ¹	1
1 juni 1958 — 1 sept. 1958	4	12 (6) ¹	—
Totaal	71	37 (11) ¹	13

Wanneer in de tabellen gegevens over gezinnen en patiënten per driemaandelijkse perioden voorkomen, wordt bedoeld dat de ziekte van de patiënt in die bepaalde periode was begonnen.

De herhaling van het onderzoek kan dus in sommige gevallen wel in een volgende periode vallen.

De patiënten bij wie het virusonderzoek negatief was en van wie in het betreffende gezin geen virus werd geïsoleerd, leden waarschijnlijk voor het merendeel aan een andere ziekte. Slechts bij twee gevallen maakte het serologische onderzoek de diagnose poliomyelitis waarschijnlijk.

Behalve de gezinnen werd nog een aantal in groepsverband levende kinderen, kinderen van enkele schoolklassen en patiëntjes van een kinderkliniek onderzocht (tabel 32).

In december 1956 werd bij de kinderen van een kleuterklas in Amsterdam-West zowel een virologisch als serologisch onderzoek verricht, naar aanleiding van een ziektegeval bij één van de kleuters thuis. Ver-

¹ Tussen haakjes wordt het aantal gezinnen vermeld waarbij de diagnose poliomyelitis van de patiënt door de betrokken arts werd teruggenomen.

¹ The number of the families for whom the diagnosis poliomyelitis was withdrawn are mentioned between parenthesis.

scheidene kinderen bleken virusdragers te zijn en ook de serologische resultaten wezen op een doorgemaakte besmetting met poliovirus.

Tabel 32. *Overzicht van de onderzochte scholen en inrichtingen.*

Table 32. *Survey of the schools and institutions examined.*

Inrichtingen met positieve resultaten Institutions with positive results			Inrichtingen met negatieve resultaten Institutions with negative results		
	Aantal kinderen Number of children	Virus- isolaties Virus isolations		Aantal kinderen Number of children	Virus- isolaties Virus isolations
Kleuterklas A'dam	38	4	Huishoudschool (Z.-H.)	17	—
Nursery school Amsterdam			School of do- mestic science		
Kinderkliniek Rotterdam	36	11	Voogdijhuis bij Utrecht	38	—
Children's hospi- tal Rotterdam			Home of guard- ian-ship- children near Utrecht		
School H te Ee	50	9	School G te Ee	49	—
School H. at Ee			School G. at Ee		
			Voogdijhuis Almelo	32	—
			Home of guar- dianship- children at Almelo		

In het tweede kwartaal van 1957 was het mogelijk de kinderen van een kinderkliniek in Rotterdam-Zuid virologisch en serologisch te onderzoeken. Deze kinderen waren contactpersonen van een patiëntje met een klinische poliomyelitis waarbij uit de faeces het virus werd geïsoleerd. Het betrof hier in totaal 35 contactpersonen van 3 tot 10 jaar en ook bij een aantal van deze kinderen kon uit de ontlasting poliovirus worden geïsoleerd.

Bij een opeenhoping van een aantal ziektegevallen, veroorzaakt door het poliovirus in het dorp Ee (Friesland) was het van groot nut dat ook de beide scholen in dit betrekkelijk kleine dorp in het epidemiologische onderzoek konden worden betrokken. Het gelukte ook in één van deze poliovirus aan te tonen.

In het eerste kwartaal van 1957 werd de 1e klasse van een landbouwhuishoudschool in de provincie Zuid-Holland onderzocht, toen één van de leerlingen met de diagnose poliomyelitis was opgenomen. Van 17 meisjes in de leeftijd van 12 tot en met 16 jaar werd tweemaal faeces en bloed verzameld. Het was echter niet mogelijk een besmetting met poliovirus te vinden. De diagnose werd later teruggetrokken.

Eveneens konden 38 kinderen en hun 5 verzorgsters van een tehuis voor voogdijkinderen bij Utrecht, in het derde kwartaal van 1957 worden onderzocht. Ook hier was het resultaat negatief.

Gedurende de eerste negen maanden van het tweede onderzoeksjaar (1958) kwam slechts éénmaal een aangifte van poliomyelitis uit een kindertehuis. Hoewel de klinische diagnose twijfelachtig was, werden toch van 32 kinderen en hun 4 verzorgsters zowel faeces als bloed onderzocht; ook in deze inrichting werd geen besmetting met poliovirus vastgesteld en werd de aangifte later ingetrokken.

De faecesmonsters die via de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdiensten werden verzameld, vormen een groep apart. Daar faecesmonsters van gezonde kinderen bijzonder moeilijk te verkrijgen zijn, hebben wij ons grotendeels moeten beperken tot faecesmateriaal dat voor bacteriologisch onderzoek werd opgestuurd. Vaak betrof het evenwel gezonde contactpersonen van zieken. Dit zou dus mogelijk een geselecteerde groep kunnen zijn waarin men meer positieven zou verwachten.

a. Resultaten van het virologische onderzoek bij de gezinnen

De resultaten die in het nu volgende gedeelte worden besproken, hebben uitsluitend betrekking op die gezinnen waarbij de diagnose poliomyelitis, al of niet met verlamningsverschijnselen, door het virologische onderzoek kon worden bevestigd, hetzij door de isolatie van het poliovirus bij de patiënt, hetzij bij één van diens contacten in het betrokken gezin.

In tabel 33 volgt een overzicht van het aantal virusisolaties bij patiënten in de verschillende driemaandelijkse perioden, waarbij tevens het type van het geïsoleerde virus wordt vermeld.

Het blijkt dat het type van het virus in de loop van het jaar geleidelijk verandert. Werd in het begin van 1957 alleen type I geïsoleerd, het tweede kwartaal toont ons reeds een aantal type II-isolaties. In het derde kwartaal wordt er naast type II ook type III gevonden, welk type in de volgende maanden blijft overheersen.

Tabel 33. *Virusisolaties bij poliomyelitispatiënten en contactpersonen.*

Table 33. *Virus isolations in poliomyelitispatients and contacts.*

	Aantal Number	Virus- isolaties Virus- isolations	Type I	Type II	Type III
PATIENTEN PATIENTS					
dec. 1956 t/m febr. 1957	6	4	4	—	—
mrt. 1957 t/m mei 1957	8	6	3	3	—
juni 1957 t/m aug. 1957	30	27	5	11	11
sept. 1957 t/m nov. 1957	13	11	4	1	6
dec. 1957 t/m febr. 1958	8	7	—	1	6
mrt. 1958 t/m mei 1958	5	4	3	—	1
juni 1958 t/m aug. 1958	4	4	3	1	—
Totaal Total number	74	63	22	17	24
CONTACTPERSONEN CONTACTS					
dec. 1956 t/m febr. 1957	30 (6) ¹	9	9 (5)	—	—
mrt. 1957 t/m mei 1957	31 (8)	9	6 (3)	3 (3)	—
juni 1957 t/m aug. 1957	121 (28)	30	6 (3)	15 (7)	9 (6)
sept. 1957 t/m nov. 1957	61 (12)	13	6 (4)	6 (2)	1 (1)
dec. 1957 t/m febr. 1958	39 (8)	6	—	3 (1)	3 (3)
mrt. 1958 t/m mei 1958	40 (5)	2	—	—	2 (2)
juni 1958 t/m aug. 1958	11 (4)	—	—	—	—
Totaal Total number	333 (71)	69	27 (15)	27 (13)	15 (12)

In het virologisch laboratorium van het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden, waar uit alle delen van het land faeces-monsters voor virologisch onderzoek en type-bepalingen worden ingestuurd, is eenzelfde verschuiving vastgesteld. Uit tabel 34 blijkt dat de door ons gevonden verdeling naar de typen in grote lijnen met de landelijke cijfers in overeenstemming is. Deze verdeling verschilt van het jaar 1956 toen er van een opvallend overheersen van het type I kon worden gesproken.

¹ De tussen haakjes geplaatste getallen geven het aantal gezinnen aan.

¹ The number of families examined are mentioned in parenthesis.

Tabel 34. Virusisolaties in het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden over het jaar 1957.
Table 34. Virusisolations in the Institute of Preventive Medicine at Leyde, 1957.

	Type I	Type II	Type III
1e kwartaal	13	3	1
2e kwartaal	12	9	2
3e kwartaal	22	10	33
4e kwartaal	2	1	14
Totaal	49	23	50

Reeds in het begin van dit hoofdstuk werd de tijd welke het onderzoek duurde verdeeld in twee perioden; namelijk 1 december 1956 — 1 december 1957 en 1 december 1957 — 1 september 1958, in verband met de poliovaccinaties die eind 1957 begonnen waren. Geleidelijk aan werden alle leeftijdsgroepen tot 6 jaar grotendeels hierin betrokken, aanvankelijk echter bleef de vaccinatie beperkt tot de 0—4 jarigen.

Men mag verwachten dat door deze vaccinaties niet alleen het anti-stoffen patroon bij de jongste leeftijdsgroepen zal gaan veranderen, doch dat ook het aantal klinisch manifeste vormen van poliomyelitis in de betrokken leeftijdsklassen zal dalen. Op bladzijde 39 is uiteengezet dat dit waarschijnlijk reeds het geval is geweest.

Geen van de gezinnen die in 1957 in het kader van het epidemiologische onderzoek werden bezocht, was tot dat moment bij een vaccinatie tegen poliomyelitis betrokken en ook in de omgeving was dat niet het geval geweest. Dit is in tegenstelling tot de 36 in de loop van 1958 bezochte en onderzochte gezinnen toen in het gehele land de vaccinatie op grote schaal in de jongste leeftijdsgroepen werd uitgevoerd. In 14 van de 36 gezinnen was één of meer kinderen gevaccineerd; hieronder waren twee patiëntjes, waarvan bij één later de diagnose werd ingetrokken, terwijl bij het andere kind de diagnose poliomyelitis min of meer twijfelachtig was.

Virusisolaties bij patiënten en contactpersonen

Wanneer wij in het eerste onderzoeksjaar de virusisolaties bij de patiënten vergelijken met die bij de contactpersonen blijkt, dat de drie typen in ongeveer gelijke mate bij de patiënten zijn aangetroffen (tabel 35). Bij de contactpersonen krijgen wij een enigszins andere verhouding.

Men zou zich dus af kunnen vragen of bij de contactpersonen van type I- en type II-patiënten vaker poliovirus wordt geïsoleerd dan bij de contactpersonen van type III-patiënten. Bij een onderverdeling naar de leeftijden blijkt echter dat deze veronderstelling niet juist is.

Tabel 35. *Virusisolaties in het 1e onderzoekingsjaar verdeeld naar de 3 typen van het virus.*

Table 35. *Virusisolations in the first year of the investigation according to the three virus types.*

Isolaties bij patiënten Isolations in patients			Isolaties bij contactpersonen Isolations in contacts		
	Aantal patiënten Number of patients	Aantal virusisolaties Number of isolations		Aantal contacten Number of contacts	Aantal virusisolaties Number of isolations
Type I	21	16	Type I	109	27
Type II	18	15	Type II	71	24
Type III	18	17	Type III	63	10

Uit tabel 36 blijkt nl. dat het hoogste percentage virusisolaties in de jongste leeftijdsgroep (0—4 jarigen) voorkomt. Dit heeft mogelijk twee oorzaken. Enerzijds is het faecale contact in deze leeftijdsgroep misschien groter, anderzijds hebben deze kinderen vaak nog geen contact met het virus gehad in tegenstelling tot de ouderen. Uit deze cijfers kan men zien dat bij de contactpersonen in de leeftijdsgroep van 0—4 jaar, vooral in die gezinnen waarin type II van het poliovirus circuleerde, velen besmet werden. De groepen zijn echter te klein om conclusies over verschillen toe te laten.

Tabel 36. *Verdeling naar de leeftijdsgroepen van de typen poliovirus, bij contactpersonen in het 1e onderzoekingsjaar geïsoleerd.*

Table 36. *Distribution per age-groups of the poliovirustypes isolated in contacts during the first year of the investigation.*

Leef- tijds- groep Age- group	Totaal contact- personen Total number of contacts	Contactpersonen Type I Contacts Type I		Contactpersonen Type II Contacts Type II		Contactpersonen Type III Contacts Type III	
		Aantal Number	Positief Number of iso- lations	Aantal Number	Positief Number of iso- lations	Aantal Number	Positief Number of iso- lations
0-4 jr	53	26	15	16	15	11	7
5-9 jr	44	23	7	12	7	9	2
10-14 jr	15	8	2	4	2	3	—
> 15 jr	131	52	3	39	—	40	1
Totaal	243	109		71		63	

De verschuiving van het type poliovirus van type I via type II naar type III in de loop van 1957, eindigde met een relatief overheersen van dit laatste type in het najaar van 1957 en de daaropvolgende wintermaanden. Het jaar 1958 leverde echter zo weinig gevallen op, dat het moeilijk is zich een beeld te vormen van het verloop van de typen. Wel valt het op dat de laatste drie maanden van het onderzoek geen type III meer werd geïsoleerd. De laatste gevallen van poliomyelitis die werden onderzocht waren op één uitzondering na steeds type I-infecties. In twee gevallen betrof het type I-patiëntjes die uit Indonesië waren gekomen; deze kinderen werden enkele dagen na aankomst in Nederland ziek en men mag aannemen dat de besmetting met het poliovirus, bij een per vliegtuig overgekomen kind, in Indonesië heeft plaatsgevonden, terwijl het tweede patiëntje tijdens de incubatietijd nog aan boord van een schip vertoefde. Bij geen van de contactpersonen van beide patiëntjes kon poliovirus worden aangetoond.

Seizoensinvloeden

Het doel van dit onderzoek, na te gaan of er een verschil in mate van verspreiding van de poliovirussen in de zomermaanden ten opzichte van die in de wintermaanden voorkomt, kon slechts ten dele worden verwezenlijkt, als gevolg van het teruglopen van de epidemie en de doorgevoerde vaccinatie-campagne. Wij beschikken voor dit doel dus slechts over de gegevens van één onderzoekingsjaar.

Het aantal positieve contactpersonen in 1957 was in de winterperiode 1 december — 1 juni 18 op een totaal van 61 (29%) en in de zomerperiode 1 juni — 1 december 43 op een totaal van 182 (24%), dus praktisch gelijk. Worden de gegevens van de gezinnen en van de inrichtingen in 1957 samengevoegd, dan krijgen wij de volgende uitkomsten (tabel 37).

Tabel 37. Virusisolaties bij alle contactpersonen die in het eerste onderzoekingsjaar werden onderzocht.
Table 37. Virus isolations in all the contacts examined during the first year of the investigation.

	Aantal contactpersonen Number of contacts	Virusisolaties in pct. Percentage of virus isolations
1e kwartaal	30	33
2e kwartaal	66	30
3e kwartaal	121	25
4e kwartaal	111	20

Vergelijkt men het percentage positieve contactpersonen in de verschillende leeftijdsgroepen met elkaar, dan ziet men dat er evenmin essentiële verschillen in zomer- en winterperiode zijn (tabel 38).

In het tweede onderzoekingsjaar, dat 9 maanden omvatte, werd ook bij een aantal contactpersonen poliovirus gevonden. Deze gegevens werden echter verkregen uit gezinnen waarbij in sommige gevallen één of meer kinderen tegen de poliomyelitis waren gevaccineerd. Het is dus juist deze resultaten apart te vermelden.

Tabel 38. Virusisolaties bij contactpersonen van poliomyelitispatiënten verdeeld over de leeftijdsgroepen per drie-maandelijke perioden.

Table 38. Virusisolation in contacts of poliomyelitispatients per age-groups over three-months periods.

	0—4 jr		5—9 jr		10—14 jr		> 15 jr	
	Aantal contactpersonen	Virusisolaties	Aantal contactpersonen	Virusisolaties	Aantal contactpersonen	Virusisolaties	Aantal contactpersonen	Virusisolaties
	Number of contacts	Virusisolations	Number of contacts	Virusisolations	Number of contacts	Virusisolations	Number of contacts	Virusisolations
dec. '56 — febr. '57	7	5	5	2	1	1	17	1
mrt. '57 — mei '57	7	5	3	2	4	2	17	—
juni '57 — aug. '57	23	17	21	9	7	1	70	2
sept. '57 — nov. '57	16	10	15	3	3	—	27	1
Totaal	53	37	44	16	15	4	131	4
dec. '57 — febr. '58	3	2	5	2	7	4	23	1
mrt. '58 — mei '58	5	—	9	2	6	—	21	—
juni '58 — aug. '58	3	—	1	—	—	—	17	—
Totaal	11	2	15	4	13	4	51	1

De gegevens wijzen dus nergens op een meer of minder uitgebreide verspreiding van het poliovirus in besmette gezinnen in de zomer- of de winterperiode. Vergelijkingen werden echter bemoeilijkt doordat in de loop van het onderzoek andere typen gingen overheersen.

Men kan zich afvragen of de vaccinatie invloed heeft gehad. Werden in het eerste jaar 37 op een totaal van 53 0—4 jarige contactpersonen besmet gevonden, in het tweede jaar was dit bij 2 op een totaal van 11 het geval. Van deze 11 contactpersonen waren er 4 gevaccineerd en onder dezen bevond zich een virusdrager. Ook hier zijn de getallen te klein om bepaalde gevolgtrekkingen toe te laten.

Duur van de virusuitscheiding

In de eerste onderzoeksperiode werden 54 positieve gezinnen met 57 patiënten zowel virologisch als serologisch onderzocht. In totaal werden van 243 contactpersonen en 57 patiënten bijna 600 faeces-monsters ingestuurd. De faeces van de patiënten en de contactpersonen werden vaak pas in de loop van de eerste weken verkregen. De tweede serie faeces-monsters werd meestal ongeveer drie weken na de eerste ontvangen. Over het algemeen waren de faeces-monsters van de tijd van 1e tot de 7e week afkomstig. Dit geldt zowel voor de patiënten als de contactpersonen.

In tabel 39 volgt een overzicht van de virusisolaties van de contactpersonen in 1957 in de verschillende weken na het begin van de ziekte bij de patiënt.

Tabel 39. Virusisolaties bij de contactpersonen van poliomyelitispatiënten in de weken na het begin van de ziekte bij de patiënt.

Table 39. Virusisolations in contacts of poliomyelitis patients in the weeks after onset of the illness of the patient.

	1e en 2e week		3e en 4e week		5e en 6e week		7e en 8e week	
	Aantal onderzocht Number examined	Waarvan positief Positive	Aantal onderzocht Number examined	Waarvan positief Positive	Aantal onderzocht Number examined	Waarvan positief Positive	Aantal onderzocht Number examined	Waarvan positief Positive
dec. / jan. / febr.	20	8	20	3	14	4	6	0
mrt. / apr. / mei	28	9	20	3	6	1	8	0
juni / juli / aug.	93	21	25	6	105	12	7	0
sept. / okt. / nov.	9	0	56	15	25	1	40	3
Totaal	150	38 25 %	121	27 22 %	150	18 12 %	61	3 5 %

Telt men hierbij de contactpersonen van twee patiënten bij wie de serologische bevindingen op een besmetting met één van de poliovirussen wijzen, dan wordt het totaal na 1—14 dagen 24,6% en na 29—42 dagen 11,7%.

Uit het bovenstaande kan men concluderen dat de grootste kans om één van de poliovirussen uit de faeces van contactpersonen te isoleren bestaat in de eerste vier weken na het begin van de ziekte bij de patiënt.

In de weken die hierop volgen wordt deze kans snel kleiner. Het virus verdwijnt betrekkelijk vlug uit de faeces van de gezonde drager, getuige het feit dat 4—6 weken na het begin van de ziekte bij de patiënten nog slechts weinig virusdragers worden gevonden. Dit kunnen wij ook zien uit het verschil in frequentie van de virusisolaties bij de eerste en de tweede serie faeces-monsters (tabel 40).

Bovendien dient hier nog te worden opgemerkt dat het verschillende malen is voorgekomen, dat personen die bij het eerste virologische onderzoek negatief waren, de tweede maal op hun beurt virusdragers bleken te zijn. In het eerste onderzoekingsjaar werd dit in totaal 6 maal gezien. Ook in de tweede periode van het onderzoek werd dit eenmaal opgemerkt.

Tabel 40. Virusisolaties bij patiënten en contactpersonen in de gezinnen uit het 1e onderzoekingsjaar 1 tot 2 weken na het begin van de ziekte en nog eens 3 tot 4 weken later.

Table 40. Virusisolations in patients and contacts in the families during the first year of the investigation 1—2 weeks after onset and again 3—4 weeks later.

		1e maal 1st time			2e maal 2nd time		
		Type	Type	Type	Type	Type	Type
		I	II	III	I	II	III
Patiënten	Aantal onderzocht ¹ Number examined	21	18	18	21	18	18
Patients	Aantal positief Number positives	16	15	17	3	4	2
Contact- personen	Aantal onderzocht Number examined	109	71	63	109	71	63
Contacts	Aantal positief Number positives	27	24	10	7	10	4

Wanneer wij de bij de gezinnen verkregen cijfers (tabel 40), willen vergelijken met die van de in groepen levende personen (tabel 41), moet er rekening worden gehouden met het tijdstip waarop het virologische faeces-onderzoek bij deze groepen plaatsvond. De 100 kinderen in Friesland leverden hun faeces-materiaal pas de 4e en 5e week na het begin van de poliomyelitis in hun dorp in. Van de kleuterklas in Amsterdam en de kinderkliniek in Rotterdam werden tweemaal faeces-monsters gekregen, namelijk 1 en 4 weken nadat de diagnose bij de

¹ Bij een aantal patiënten werd de diagnose poliomyelitis gesteld daar er in het gezin polio-virus werd gevonden, en de patiënt de klinische ziekteverschijnselen vertoonde, doch het faeces-onderzoek bij hem of niet werd verricht of negatief uitviel.

Tabel 41. Totaal cijfers virusisolaties bij contactpersonen van poliomyelitispatiënten (gezinnen en groepen).
Table 41. Number of virusisolations in contacts of poliomyelitispatients (families and groups).

	0—3 weken na het begin 0-3 weeks after onset						
	Contacten van: Contacts						
	Totaal	Type I		Type II		Type III	
Aantal		Pos.	Aantal	Pos.	Aantal	Pos.	
Gezinnen	243	109	27	71	24	63	10
Families							
Kleuterklas							
Nursery-school-children		38	38	4	—	1*	—
Kinderkliniek	35	35	11	—	—	—	—
Children hospital							
	316	182	42	71	25	63	10
Scholen te Ee. Schools at Ee							
Totaal	316	42		25		10	
Total		25%					
	4—6 weken na het begin 4-6 weeks after onset						
Gezinnen	237	103	9 (2)	71	12 (2)	63	5 (1)
Families							
Kleuterklas							
Nursery school-children		38	38	2	—	—	—
Kinderkliniek	35	35	4 (1)	—	—	—	—
Children hospital							
	310	176	15 (3)	71	12 (2)	63	5 (1)
Scholen te Ee. Schools at Ee	100		8		1*		
Totaal	410	23 (3)		13 (2)		5 (1)	
Total		8%					

* Toevallige vondst van een ander type van het poliovirus.

() Tussen haakjes zijn de virusdragers vermeld, die pas bij het tweede onderzoek positief waren.

* Casual findings of another type of poliovirus.

() The carriers who were only positive at the second examination are mentioned in parenthesis.

patiënt was gesteld. Bovendien werd van de kinderkliniek in Rotterdam drie en vier maanden na het begin van de ziekte nog eens faeces-materiaal van alle kinderen opgestuurd. Het is natuurlijk moeilijk uit deze weinige

Tabel 42. Virusisolaties in 1957 bij patiënten en contactpersonen verdeeld over de leeftijdsgroepen.

Table 42. Virusisolations in 1957 in patients and contacts distributed over the age-groups.

	0—4 jaar			5—9 jaar			10—14 jaar			> 15 jaar		
	Aan- tal	1e ×	2e ×	Aan- tal	1e ×	2e ×	Aan- tal	1e ×	2e ×	Aan- tal	1e ×	2e ×
PATIENTEN												
PATIENTS												
Type I	16	13	2	5	3	1	—	—	—	—	—	—
Type II	13	12	4	3	2	—	1	1	—	1	—	—
Type III	12	12	2	5	4	—	—	—	—	1	1	—
Totaal aantal patiënten	41			13			1			2		
Total number of patients												
Totaal 1e× pos.		37			9			1			1	
Total 1st time pos.												
Totaal 2e× pos.			8			1			—			—
Total 2nd time pos.												
CONTACTPERSONEN												
CONTACTS												
Type I	26	15	3	23	7	3(1)	8	2	2(1)	52	3	1
Type II	16	15	8	12	7	4(1)	4	2	—	39	—	—
Type III	11	7	1	9	2	3	3	—	1(1)	40	1	—
Totaal aantal contacten	53			44			15			131		
Total number of contacts												
Totaal 1e× pos.		37			16			4			4	
Total 1st time pos.												
Totaal 2e× pos.			12			10			3			1
Total 2nd time pos.												

- () Tussen haakjes wordt het aantal dragers vermeld, dat eerst bij het tweede onderzoek positief was.
 () The carriers who were only positive in the second examination are mentioned in parenthesis.

gegevens bepaalde conclusies te trekken. Het virus verdwijnt echter bij diegenen die de infectie latent doormaken zeker niet vlugger uit de faeces dan bij de patiënten.

Bij het onderzoek binnen 3 weken na het begin van de ziekte is het dus mogelijk geweest bij 25% van de contactpersonen poliovirus te isoleren, in de 4e tot en met de 6e week nog bij 8% (niet meegerekend die bij het tweede onderzoek voor het eerst positief waren).

Tabel 42 geeft aan hoe de virusuitscheiding in het eerste jaar naar type en leeftijdsklasse van patiënt of drager is geweest.

Belangrijke verschillen in de duur van de uitscheiding doen zich hierbij niet voor. Men ziet echter dat naar verhouding de type II dragende kinderen vrij lang positief blijven. De cijfers zijn echter te klein om een oordeel toe te laten.

Gezinnen met patiënten, waarbij geen poliovirus werd geïsoleerd

Het betrof hier 19 gezinnen, waar al of niet terecht de diagnose poliomyelitis op klinische gronden bij een gezinslid was gesteld, maar bij de patiënt geen virus werd geïsoleerd. De leeftijdsverdeling van deze 19 patiënten was als volgt: in de groep van 1 tot 4 jaar 8, van 5 tot 9 jaar 3, van 10 tot 14 jaar 4 en daarboven 3 patiënten. Van deze 19 waren er drie zonder verlammingen, de overige 16 hadden verschijnselen variërende van voorbijgaande paresen tot langer durende paralyzen; in één geval was er sprake van een bulbair vorm, waaraan het betrokken kind is overleden. In de ontlasting kon echter geen virus worden aangetoond.

Bij 103 contactpersonen, waarvan 16 jonger dan 5 jaar, werd in de eerste serie faeces-monsters geen enkele maal één van de poliovirussen gevonden. Bij de patiënten werd wel tweemaal een adenovirus, éénmaal een E.C.H.O.-virus type 9 en éénmaal een Cocksackie B-virus type 1 geïsoleerd. Het is dus mogelijk, dat hun ziekteverschijnselen door één van deze virussen werden veroorzaakt.

Toch kan in een aantal gevallen het poliovirus gemist zijn, hetzij door te laat insturen van de faeces, hetzij door het falen van de bij de isolatie gebruikte techniek. Dit kon tweemaal met een grote mate van waarschijnlijkheid worden aangetoond door het optreden van antistoffen tegen één der typen van het poliovirus. Eén geval betrof een jongen van 12 jaar, die met een paralyse van beide benen in het ziekenhuis werd opgenomen. Behalve de ouders waren er geen andere contactpersonen en zowel bij de patiënt als bij diens ouders kon geen poliovirus

in de ontlasting worden aangetoond. Wel bleken er bij de ouders antistoffen tegen type III van het poliovirus te zijn ontstaan. Het andere ziektegeval betrof een meisje van 11 jaar, dat met een paralyse van beide benen en onderste rugspieren werd opgenomen, het enige kind van een weduwe. In dit gezin logeerde een meisje, ook van 11 jaar, uit Hamburg, dat kort tevoren tot de contacten van een letaal verlopen geval van bulbaire poliomyelitis had behoord. 10 dagen na aankomst van het logeetje werd patiëntje in het ziekenhuis opgenomen. Het Duitse meisje had antistoffen tegen type I, doch de moeder van de patiënt bleek geen antistoffen tegen dit type te bezitten. Drie weken later waren ook in het bloed van de moeder antistoffen tegen type I van het poliovirus aantoonbaar.

Dit laatste wijst er wel op, dat het bepalen van neutraliserende antistoffen van diagnostische betekenis kan zijn, zowel om de diagnose poliomyelitis te ondersteunen als om deze onwaarschijnlijk te maken.

Eénmaal echter werd in één van deze virologisch negatieve gezinnen poliovirus van het type I gevonden bij het tweede faeces-onderzoek bij een kind van 3 jaar, contactpersoon van een patiënt. Het meest waarschijnlijk is, dat het kind, dat gewoon de kleuterschool bezocht, incidenteel door het poliovirus is besmet. Bij deze virusdrager waren, blijkens het tweede serologische onderzoek, antistoffen tegen het type I ontstaan.

Gezinnen zonder zieken

In de periode van 1 december 1956 — 1 december 1957 werden bovendien nog 12 gezinnen zonder patiënten, alsmede een klas van een huishoudschool met 17 leerlingen, onderzocht. In de loop van 1958 was bezoek aan een dergelijk gezin slechts éénmaal mogelijk. Het betrof hier gezinnen, die of burens of familie van een virologisch positief gezin waren. De ouders van deze gezinnen wilden graag weten of zijzelf en hun kinderen mogelijk ook met poliovirus besmet waren. Bereidheid tot medewerking aan het virologisch en serologisch onderzoek was hier uiteraard aanwezig en wanneer bleek dat er inderdaad van nauw contact met het gezin van een poliomyelitis-patiënt gesproken kon worden, werd tot nader onderzoek overgegaan.

Afgezien van twee adenovirus-stammen, kon geen ander enterovirus bij de betrokkenen (76 personen in totaal) worden aangetoond. Ook werden er serologisch geen aanwijzingen gevonden, dat één der poliovirussen in deze gezinnen had gecirculeerd.

Onderzoek van contactpersonen 1 december 1957 — 1 september 1958

Hoewel het aantal ziektegevallen in deze periode bijzonder klein was, worden de door ons verzamelde gegevens toch vermeld. Het is immers van belang na te gaan of reeds een duidelijke invloed van de vaccinaties te onderkennen valt. Over de leeftijdsverdeling van de ziektegevallen in 1958 werd reeds op pag. 40 bericht.

Van 1 december 1957 — 1 september 1958 werden 36 gezinnen bezocht. Het betrof 17 maal een virologisch positief gezin, 18 maal een gezin met een patiënt, maar waar geen virus werd gevonden en 1 gezin tot de groep der gezinnen zonder zieken behorende. Bij de virologisch negatieve gezinnen was er ook serologisch geen aanwijzing voor een poliomyelitisinfectie. Voorts werd een tehuis voor voogdijkinderen in Almelo onderzocht, waar zich een geval van poliomyelitis na vaccinatie met het Salk-vaccin zou hebben voorgedaan. Het virologische en serologische onderzoek kon de diagnose echter geen steun geven. Mede op grond van het klinische beeld werd besloten de diagnose poliomyelitis in te trekken.

Tabel 43. *Virusisolaties in 1958 (1 december 1957 — 1 september 1958) bij patiënten en contactpersonen, per leeftijdsgroep en type.*

Table 43. *Virusisolations in 1958 (1 Dec. 1957 — 1 Sept. 1958) in patients and contacts per age-group and per type of virus.*

	0—4 jaar			5—9 jaar			10—14 jaar			> 15 jaar			Totaal
	Type			Type			Type			Type			
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Patiënten Patients	3	—	2 (1) ¹	1	1	4	1	—	1	1	1	— (1) ¹	17
Contact- personen Contacts	7 (2) ²	2 (1) ²	2 (1) ²	7	—	9 (1) ²	1	3	8	19	6	26	90
Waarvan positief Of whom pos.	—	2 (1) ²	—	—	—	3	—	2	1	—	—	1	9

¹ () Aantal patiënten, waarbij geen virus werd gevonden.

² () geïmmuniseerd.

¹ () Number of patients without virus isolations.

² () Immunized.

Gedurende de wintermaanden van 1958 werd er relatief vaak type III van het poliovirus geïsoleerd, terwijl de beide andere typen bijna niet voorkwamen. In de tabellen 33 en 38 werd reeds een overzicht gegeven van de virusisolaties bij patiënten en contactpersonen in het tijdsbestek van 1 december 1957 — 1 september 1958.

Verdeeld naar de verschillende leeftijdsgroepen krijgen wij het volgende overzicht (tabel 43).

De 17 onderzochte gezinnen omvatten 17 patiënten en 90 contactpersonen, waarvan 11 jonger dan 5 jaar; van deze jonge kinderen waren er 4 tegen poliomyelitis gevaccineerd. Slechts 2 kinderen bleken poliovirus te herbergen en wel type II, één van deze beide virusdragers was gevaccineerd. Het aantal virusisolaties was ook bij de oudere groepen van de contactpersonen laag, namelijk 7 op een totaal van 79 (9%); dezelfde leeftijdsgroepen in 1957 telden 13% positieven. De cijfers zijn echter te klein en het materiaal is te heterogeen om het trekken van conclusies toe te laten.

b. Virologisch onderzoek bij de overige groepen

Het onderzoek in de Amsterdamse kleuterklas werd verricht, naar aanleiding van het feit dat een zusje van één van de kinderen, dat niet op de school was, medio oktober 1956 met een paralytische vorm van poliomyelitis in het ziekenhuis was opgenomen. Uit de faeces-monsters die eerst enige weken later werden verzameld, was het mogelijk 4 stammen van het poliovirus type I en 1 stam van het type II te isoleren. Ongeveer 1 maand later werd het faeces-onderzoek herhaald, nu met twee positieve uitkomsten. Een van deze laatste kinderen was bij het eerste onderzoek negatief geweest. Het kind, dat uit het poliomyelitis-gezin afkomstig was, bleek eveneens virusdraagster te zijn. Bovendien werd de tweede maal bij één van de kinderen een adenovirus geïsoleerd.

De vier virologisch positieve kinderen zaten allen bij elkaar achter in de klas. Later werd één van deze vier naar voren verplaatst en bij de tweede serie faeces-monsters was één van de nieuwe buurkinderen van het verplaatste kind op zijn beurt virusdrager.

In hoeverre hier een rol aan de faecale wijze van virus-overbrenging moet worden toegekend valt moeilijk te zeggen. Alle kinderen hadden een betrekkelijk innig contact met elkaar. Het feit dat de virologisch positieve kinderen dicht bij elkaar zaten doet ook de gedachte aan een orale verspreiding opkomen.

Hoewel deze schoolkinderen blijkens het serologische onderzoek, slechts voor een deel neutraliserende antistoffen tegen de poliovirussen

bezaten, werden slechts weinigen besmet. Het serologische onderzoek, dat eerst begin december plaatsvond, toonde aan, dat slechts 11 kinderen (d.i. $\pm 30\%$) een infectie met het type I van het poliovirus hadden doorgemaakt.

In maart 1957 deed zich een geval van poliomyelitis type I voor bij één van de patiëntjes uit een kliniek voor debiele en imbeciele kinderen in Rotterdam. Daar dit kind met nog 35 lotgenootjes van 3 tot 10 jaar een afzonderlijk paviljoen van deze kliniek bewoonde, werden ook de andere kinderen virologisch en serologisch onderzocht. De faeces-monsters en sera werden in de tweede ziekte-week verzameld. Bij 11 kinderen was poliovirus type I in de ontlasting aanwezig. Een maand later kon nog bij vier kinderen poliovirus van hetzelfde type worden geïsoleerd, waarvan er drie ook reeds bij het eerste onderzoek positief waren, bovendien bleek de patiënt die inmiddels uit het ziekenhuis was ontslagen, ook nog virusdrager te zijn.

Deze 35 kinderen waren naar hun leeftijd in 5 groepen ingedeeld, die alleen op de speelplaats contact met elkaar hadden; daarentegen vond eten, wassen en slapen gescheiden plaats. Van de 11 virologisch positieve kinderen behoorden er 9 tot de drie jongste groepen van samen 25 kinderen, echter waren in één van de twee oudste leeftijdsgroepen van 10 kinderen twee jongens van 8 jaar virusdrager.

Het serologische onderzoek kon slechts eenmaal worden uitgevoerd en wees op een besmetting met alle drie typen van het poliovirus bij nagenoeg alle kinderen (tabel 44). Slechts zes kinderen hadden antistoffen, tegen één type, de overige hadden neutraliserende antistoffen tegen twee of méér typen. Daar het faecale en orale contact tussen deze debiele en imbeciele kinderen waarschijnlijk groot is, is een dergelijk antistoffen-patroon in deze gemeenschap niet verwonderlijk.

Bij een twee maanden later herhaald onderzoek van deze kinderen werd geen poliovirus gekweekt, maar bleken vier kinderen een adenovirus en twaalf een Coxsackie B-virus type 1 in hun ontlasting te hebben. Deze bevinding toont wel aan dat de poliovirussen tamelijk snel uit een dergelijke gesloten gemeenschap kunnen verdwijnen en eventueel door andere virussen worden opgevolgd. Dit laatste wordt ook geïllustreerd door de bevindingen van het vierde onderzoek, medio augustus, dat bij 3 kinderen een adenovirus en bij 6 een E.C.H.O.-virus opleverde (zie tabel 44).

De 100 leerlingen van de twee scholen in het Friese dorp Ee vormden de derde groep. In dit dorp werden in een tijdsverloop van enkele weken 5 gevallen van poliomyelitis type I vastgesteld; ook in twee

Tabel 44. Schema antistoffenpatroon en virusisolaties in de kinderkliniek te Rotterdam.

Table 44. Antibody-pattern and virus isolations in the children's hospital at Rotterdam.

		Antistoffen			26-4-'57	20-5-'57	5-7-'57	20-8-'57
		I	II	III				
GROEP I								
K. O.	♂ 5	A	—	A	—	P _I	—	E.C.H.O.virus
L. S.	♂ 9	A	A	A	—	—	Coxs. B _I	—
H. d. V.	♂ 8	A	A	A	P _I	—	—	Adenovirus
H. d. W.	♀ 8	—	—	—	—	—	—	—
R. S.	♀ 5	A	—	—	P _I	P _I	—	—
F. P.	♀ 5	A	A	A	P _I	—	Coxs. B _I	—
T. v. K.	♂ 5	A	—	—	P _I	—	Coxs. B _I	E.C.H.O.virus
J. B.	♂ 6	A	—	A	P _I	—	Coxs. B _I	—
GROEP II								
M. W.	♀ 10	A	A	A	—	—	—	—
A. d. L.	♂ 9	A	A	A	—	—	—	—
T. v. O.	♂ 9	A	A	A	—	—	Coxs. B _I	—
L. K.	♀ 7	A	A	A	—	—	—	—
F. P.	♂ 7	A	—	—	—	—	Coxs. B _I	—
F. S.	♂ 3	A	—	A	P _I	—	Adenovirus	—
P. T.	♂ 6	A	A	A	P _I	—	Coxs. B _I	—
C. W.	♀ 9	A	—	A	—	—	—	E.C.H.O.virus
P. S.	♂ 3	A	—	—	P _I	P _I	Adenovirus	—
GROEP III								
R. H.	♀ 8	—	A	—	—	—	—	E.C.H.O.virus
R. d. G.	♂ 8	A	A	A	—	—	—	Adenovirus
A. B.	♂ 7	A	—	—	P _I	P _I	—	E.C.H.O.virus
L. H.	♀ 6	A	A	A	—	—	—	Adenovirus
T. v. S.	♂ 9	A	A	A	—	—	—	—
R. V.	♀ 8	A	—	A	—	—	Coxs. B _I	—
K. G.	♂ 6	A	—	—	—	—	—	—
W.v/d M.	♀ 7	A	A	A	—	P _I	—	E.C.H.O.virus
GROEP IV								
P. K.	♀ 8	—	A	A	—	—	Coxs. B _I	—
W. S.	♂ 8	A	A	—	—	—	Adenovirus	—
B. E.	♂ 8	A	A	A	P _I	—	—	—
T. v. W.	♂ 8	A	—	A	P _I	—	—	—
I. O.	♀ 9	A	A	A	—	—	Adenovirus	—
GROEP V								
J. S.	♂ 8	A	A	A	—	—	—	—
B. S.	♀ 9	A	A	—	—	—	—	—
C. t. H.	♂ 8	A	A	A	—	—	Coxs. B _I	—
G. K.	♂ 8	—	A	A	—	—	—	—
J. K.	♀ 8	A	A	A	—	—	Coxs. B _I	—
B. S.	♀ 7	A	A	A	—	—	Coxs. B _I	—

gehuchten in de buurt was een ziektegeval geconstateerd. Virologisch faecesonderzoek van de gezinsleden van 5 patiënten toonde aan dat verscheidene kinderen en een volwassene virusdragers zonder ziekteverschijnselen waren. Een aantal van deze kinderen bezocht één van beide scholen of de kleuterschool. Een deel van de schoolgaande jeugd werd in het epidemiologische onderzoek betrokken.

Zowel van School H als School G werden de jongste 50 kinderen, allen uit verschillende gezinnen zonder zieken afkomstig, uitgekozen. Door dit schoolonderzoek was het dus mogelijk min of meer een indruk te krijgen over de verspreiding van het poliovirus over 100 gezinnen in het dorp, de gezinnen van de patiënten niet meegerekend.

De faecesmonsters werden pas de 5e week na het bekend worden van het eerste ziektegeval verzameld. Desondanks kon 9 maal poliovirus worden geïsoleerd en wel 8 maal type I en 1 maal type II. Tevens werd 7 maal een E.C.H.O.-virus en 1 maal een Cocksackie-B-virus type I gevonden. Het bleek dat de poliovirussen uitsluitend door kinderen van één school werden uitgescheiden. De E.C.H.O.-virussen daarentegen werden allen op één na bij de kinderen van de andere school gevonden. Van de poliomyelitispatiënten en de gezinsleden bezochten 5 kinderen, uit twee gezinnen, de school waar poliovirus werd gevonden en 5, uit één gezin de andere school. Van alle vijf gezinnen had bovendien één kind de gemeenschappelijke kleuterschool bezocht.

Het type II-poliovirus werd behalve bij een schoolkind ook tweemaal bij de gezinscontacten geïsoleerd. Eenmaal werd dit type gekweekt uit de faeces van een uit het ziekenhuis ontslagen patiënt, bij wie de eerste maal type I was gevonden. Ook de serologische bevindingen kwamen hiermee overeen en men mag aannemen dat hier opeenvolgende infecties met beide virussen een rol hebben gespeeld.

Het overwegend voorkomen van E.C.H.O.-virussen op school G was in overeenstemming met de ervaring dat in een poliomyelitisgezin, waarvan de kinderen deze school bezochten, eveneens twee der kinderen dit virus in hun ontlasting hadden, terwijl drie andere kinderen poliovirus uitscheidde.

Door Borghans-Delvaux en medewerkers (1957) werd gedurende de poliomyelitis epidemie veroorzaakt door type I in juni 1956 een school- en gezinsonderzoek verricht. Bij het virologisch faecesonderzoek bedroegen de percentages virusisolaties bij 51 kinderen van 4—6 jaar die op de kleuterschool gingen 31 en bij 44 niet-schoolgaande jongere kinderen 25. Ook door de complementbindingsreactie, die voor beide groepen het percentage doorgemaakte besmettingen op respectievelijk

58 en 60 vaststelde, kon geen verschil in besmettingsfrequentie van de kleuterschool-kinderen en de jongeren worden gevonden. Bij 62 kinderen van de lagere school, 6—14 jaar, was het percentage virusdragers lager (5%) en bij 150 kinderen van 14 jaar en ouder werden slechts 2% positieven gevonden. Hier heeft de lagere school dus minder dan de kleuterschool tot de verspreiding van het virus bijgedragen.

c. Infecties met twee typen van het poliovirus

Niet alleen op de lagere school in Friesland kwamen twee typen poliovirus voor, ook in de kleuterklas in Amsterdam werd naast type I een stam van type II geïsoleerd.

Tellen wij de twee gezinnen in het dorp Ee mee, dan vertonen 5 gezinnen in ons materiaal deze dubbele infecties.

Gezin A. December 1956. Bij het patiëntje en één van de andere kinderen van het gezin werd bij het eerste faecesonderzoek poliovirus type I gevonden. Het onderzoek van 8 gezinsleden een maand later toonde aan, dat één van de kinderen type II van het poliovirus uitscheidde. Het serologische onderzoek gaf hierover geen opheldering, doordat alle 8 personen in het gezin op het jongste kind na, antistoffen tegen alle drie typen van het poliovirus hadden. Daar dit 12 maanden oude kind zowel tegen type I als type II antistoffen had, lijkt het toch wel bewezen dat inderdaad in dat seizoen beide typen in het gezin hebben gecirculeerd.

Gezin B. Juli 1957. Het betrof hier een gezin van 14 personen; het patiëntje was met een poliomyelitis, door type I veroorzaakt, in het ziekenhuis opgenomen. Bij 2 andere kinderen werd type II geïsoleerd. Drie weken later, bleek nog een van deze kinderen type II virusdrager te zijn. Bij het serologisch onderzoek hadden twee kinderen die eerst geen antistoffen tegen type II hadden deze later wel. Ook bij de virusdragers van type I waren de antistoffen tegen dit type aan te tonen.

Gezin C. September 1957. Het jongste kind, 4 jaar, uit dit gezin van 6 personen werd met verlamingsverschijnselen in de kliniek opgenomen. Uit de faeces van de patiënt alsmede uit die van één van de kinderen thuis werd type II poliovirus geïsoleerd. Vier weken later, de patiënt was inmiddels uit het ziekenhuis ontslagen, werd zowel bij dit kind als bij twee andere, type III gekweekt. Van twee kinderen kon driemaal bloed worden afgenomen, bij de overige twee was dit slechts tweemaal mogelijk (tabel 45). Het antistoffenpatroon was van dien aard dat men mag aannemen dat er in dit gezin inderdaad twee verschillende typen poliovirus circuleerden.

Tabel 45. Verloop van de antistoffen bij de ouders en de kinderen van gezin C.
Table 45. Course of antibodies in parents and children of family C.

	17 sept. '57 Virusisolatie Virus- isolation	17 sept. '57 Antistoffen Antibodies	26 okt. '57 Antistoffen Antibodies	28 okt. '57 Virusisolatie Virus- isolation	12 dec. '57 Antistoffen Antibodies
Vader 38 jr father yr	—	A ¹ A A	A A A	—	A A A
Moeder 35 jr mother yr	—	A A A	A A A	—	A A A
Kind 14 jr child yr	—	± A —	X X X	P ₃	± A A
Kind 8 jr child yr	—	— — —	A — A	—	A — A
Kind 7 jr child yr	P ₂	A A —	A A —	P ₃	A A A
Kind 4 jr (Pat.) child yr	P ₂	X X X	— A —	P ₃	— A A

Gezin D en E. September 1957. Deze beide gezinnen waren getroffen door de epidemie in Ee. In gezin D leed de patiënt aan poliomyelitis veroorzaakt door type I, en bij twee contactpersonen werd type II gekweekt. Het serologische onderzoek dat bij de 7 gezinsleden tweemaal geschiedde, was hiermede in overeenstemming. Antistoffen tegen type I en II waren bij twee van de vijf kinderen aanwezig; de kinderen die geen antistoffen tegen type II vertoonden waren ook geen type II-virusdragers geweest.

Gezin E omvatte naast de ouders twee kinderen, resp. 5 en 1 jaar oud, van wie de jongste met poliomyelitis in het ziekenhuis was opgenomen. Bij het kind van 5 jaar kon poliovirus type I worden geïsoleerd, het had ook antistoffen tegen dit type. Herhaling van het onderzoek leverde twee virusdragers op, het eerstgenoemde kind en het inmiddels ontslagen patiëntje, bij wie type II werd gevonden. Deze bevinding kon voor het oudste kind serologisch bevestigd worden. Het patiëntje bleek op het moment van de tweede bloedafname nog alleen antistoffen tegen type I te bezitten (zie tabel 46). Dit laatste behoeft geen verwondering te wekken omdat dit kind pas drie dagen thuis was en waarschijnlijk in dit korte tijdsbestek besmet is.

¹ A wijst op aanwezigheid van antistoffen, X niet onderzocht.

¹ A indicates: antibodies are present, X indicates: not examined.

Tabel 46. Serologische uitkomsten van het onderzoek van gezin E. in september en oktober 1957.

Table 46. Serological results of the examination of family E., Sept. and Oct. 1957.

		30 sept. '57	30 sept. '57	31 okt. '57	28 okt. '57
		Virusisolatie Virus- isolation	Antistoffen Antibodies	Virusisolatie Virus- isolation	Antistoffen Antibodies
Vader	34 jr	—	— A —	—	— A —
father	yr				
Moeder	31 jr	—	A A A	—	A A A
mother	yr				
Kind	5 jr	P ₁	A — —	P ₂	A A —
child	yr				
Kind 1 jr (Pat.)		—	A — —	P ₂	A — —
child	yr				

Ook bij een derde gezin in dit dorp waren bij één van de kinderen antistoffen tegen type II ontstaan.

Het is begrijpelijk dat bij deze uitkomsten aan verwisselingen werd gedacht. Hierom zijn al deze isolaties alsmede de serologische bepalingen herhaald met in de diepvries bewaard materiaal. Daar echter steeds dezelfde resultaten werden verkregen, mag men aannemen dat in al deze gevallen inderdaad van infecties met 2 typen poliovirus sprake is geweest.

d. Tonsillectomie en bulbaire poliomyelitis

Algemeen wordt aangenomen dat ontbreken van de tonsillen van praedisponerende betekenis kan zijn voor het ontstaan van een bulbaire vorm van poliomyelitis. Vele buitenlandse (Aycock 1942, Weinstein 1954, Paffenbarger 1957, Top 1958) en Nederlandse (Minkenhof 1956), onderzoeken wijzen op de betekenis die deze toestand op het verloop van de poliomyelitis kan hebben. Ook onze cijfers laten zien dat het ondergaan hebben van een tonsillectomie vaker tot bulbaire verschijnselen aanleiding geeft dan wanneer dit niet het geval is.

Daar zich onder de patiënten van 1958 geen gevaccineerden bevonden, zijn in tabel 47 de gegevens van 1 december 1956 — 1 september 1958 bij elkaar geteld. Tevens werden twee patiënten, bij wie de serologische bevindingen op een poliomyelitis wezen, aan de groep van de positieve virologische uitslagen toegevoegd.

Behalve deze bulbaire vormen van poliomyelitis kwamen er ook nog ziektegevallen voor waarbij alleen een stoornis van de nervus facialis aanwijzingen gaf dat er mogelijk een paralytische vorm van polio-

myelitis in het spel was. Hierbij was er dus wel degelijk sprake van een laesie in het bulbaire gedeelte van het ruggemerg die echter niet tot meer ernstige bulbaire verschijnselen had geleid.

Tabel 47. Tonsillectomie bij bulbaire vormen van poliomyelitis en bij de overige vormen van de ziekte, (1 december 1956 — 1 september 1958).

Table 47. Tonsillectomy in bulbar forms of poliomyelitis and in other forms of the illness (1 Dec. 1956 — 1 Sept. 1957).

	Aantal patiënten Number of patients	Zonder verlammingen Non-paralytic		Met verlammingen paralytic			
				Bulbaire Bulbar poliomyelitis		Andere Other palsies	
		Aantal Number	Geen tonsillen Number T.E.	Aantal Number	Geen tonsillen Number T.E.	Aantal Number	Geen tonsillen Number T.E.
1 dec. 1956—	60	6	1	5	5	49	6
1 dec. 1957—							
1 dec. 1957—	17	4	0	2	1	11	1
1 sept. 1958							
Totaal Total	77	10	1	7	6	60	7

Bij ons patiëntenmateriaal in het eerste onderzoekingsjaar kwam viermaal een facialisparese of paralyse voor; in geen van deze gevallen was bij de betrokkenen een tonsillectomie verricht. In hoeverre de nog aanwezige tonsillen voor een dergelijk verloop van de verlamming-verschijnselen verantwoordelijk kunnen worden gesteld, welke suggestie door Paffenbarger en Top is geopperd, valt niet te zeggen. Onder de 17 „zekere” gevallen van poliomyelitis in 1958 bevond zich een patiënt met uitsluitend een enkelzijdige facialis-uitval; dit kind had echter wel een tonsillectomie ondergaan. Zowel bij dit laatste patiëntje als bij de vier eerder genoemden kon het poliovirus in de ontlasting worden aangetoond.

Ook werd nagegaan of er zich onder de contactpersonen virusdragers bevonden bij wie de tonsillen waren verwijderd. Tevens werd er op gelet hoe de personen met en zonder tonsillen over virusdragers en niet-virusdragers waren verspreid. Onder de 243 contactpersonen waren er 61 bij wie een der typen van het poliovirus kon worden aangetoond; vier van deze virusdragers hadden een tonsillectomie ondergaan. Bij de overige 181 individuen was dit 14 maal geschied.

Gedurende de eerste negen maanden van het tweede onderzoeksjaar werd bij 90 contactpersonen slechts 9 maal één der poliovirussen gevonden. Twee van deze virusdragers hadden een tonsillectomie ondergaan. Bij de overige 81 niet-virusdragers was dit 3 maal het geval. Uit al deze gegevens kan men dus wel concluderen, dat ook bij personen zonder tonsillen virusdragers zonder ziekteverschijnselen voorkomen. Bij ons onderzoeksmateriaal verschilde de verhouding niet noemenswaard van die gevonden bij personen met tonsillen.

e. Paralytische vormen van poliomyelitis na injecties

De betekenis van het toedienen van difterie-pertussis-tetanustoxoid voor het ontstaan van verlamningsverschijnselen bij een zich tegelijkertijd voordoende besmetting met poliovirus, is ook in ons patiëntenmateriaal enkele malen waarschijnlijk geworden. Bij vier kinderen die één van de drie „D.K.T.”-injecties kregen, ontwikkelde zich 10 tot 12 dagen na de injectie een paralyse van de ingespoten extremiteit. Met name bleek die spiergroep paralytisch waarin het toxoid geïnjecteerd was. Dit onderstreept het belang van de maatregel, om in tijden dat er een grotere circulatie van poliovirus bestaat, geen „D.K.T.”-injecties op grote schaal te verrichten.

Bij twee andere patiëntjes ontstonden verlamningsverschijnselen nadat er een andere intramusculaire injectie was gegeven. Het eerste geval betrof een meisje van 5 jaar dat wegens urticaria met kalkinjecties werd behandeld. 10 dagen na de tweede injectie ontwikkelde zich bij dit kind een paralyse van de Mm. glutaei rechts, de spiergroep waarin de laatste injectie was gegeven.

Een jongen van 7 jaar kreeg na het hechten van een wond aan zijn hand, een injectie met antitetanusserum in het linkerbovenbeen. Twee weken later werd hij met een parese van het linkerbeen in het ziekenhuis opgenomen.

Zowel bij de patiëntjes die na het krijgen van D.K.T.-injecties verlamningsverschijnselen vertoonden, als bij de beide laatstgenoemde kinderen kon door virologisch onderzoek de diagnose poliomyelitis worden bevestigd.

Resultaten virologisch onderzoek van het controlemateriaal
Zoals reeds op blz. 62 vermeld, werd van 1 december 1957 tot 1 oktober 1958 nog een groot aantal faecesmonsters verzameld van kinderen van 0 tot en met 5 jaar. Het was de bedoeling een indruk te krijgen omtrent het circuleren van enterovirussen in deze leeftijdsgroep. Dit onderzoek

werd ten dele in het Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden, ten dele in het Laboratorium voor de Gezondheidsleer te Amsterdam verricht.

De Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdiensten van Amsterdam en Rotterdam waren bereid, door het beschikbaar stellen van faecesmonsters, dit gedeelte van het onderzoek te steunen. Tot 1 oktober 1958 werden van de Amsterdamse Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst 1006 faecesmonsters verzameld, uit Rotterdam werden er 360 ontvangen.

Bij het virologisch onderzoek van dit controlemateriaal ging het er primair om na te gaan of hierin poliovirussen aanwezig waren. De in Leiden en Amsterdam gebruikte celculturen zijn elk voor zich hierop gericht. In de afdeling voor Medische Microbiologie van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde te Leiden wordt voor de isolatie van de poliovirussen van apeniercellen gebruik gemaakt. Hoewel het Amsterdamse virologische laboratorium voor dit controle-onderzoek aanvankelijk ook apeniercellen gebruikte, werd later overwegend in amnioncellen en cellen van de stam LoFi geënt (zie blz. 51 e.v.).

Daar er van de 1366 verzamelde faecesmonsters 424 in het Leidse laboratorium werden onderzocht, zal in het kort ook de aldaar gevolgde werkwijze worden besproken.¹

Niet alleen dat men in Leiden als routine van apeniercellen gebruik maakt, ook de wijze van werken wijkt af van de in Amsterdam gevolgde techniek. Hierdoor waren wij in de gelegenheid de resultaten van de beide laboratoria met elkaar te vergelijken.

Te Leiden wordt van de faecessuspensie, na 20 minuten afdraaien bij 14.000 toeren per minuut in de ultracentrifuge, 0,1 ml geënt op buizen, die een monolayer van apeniercellen en 0,9 ml lactalbumine medium (5% paardeserum) bevatten. Van tevoren zijn antibiotica aan het inoculum toegevoegd; men ent per monster 4 buizen. Er wordt niet afgezogen en ook wordt de vloeistof niet verversd. Na 8 tot 9 dagen worden de buizen afgelezen; is er geen cytopathogeen effect, dan neemt men aan dat het geënte materiaal geen virus bevatte en worden de buizen weggedaan.

Naast het isoleren van poliovirussen is het ook mogelijk, min of meer afhankelijk van de gebruikte celsoort, andere enterovirussen aan te tonen (zie tabel 44). Hiertoe rekent men de virussen van de Coxsackie-

¹ Hierbij betuig ik dr. J. B. Wilterdink mijn oprechte dank voor zijn bereidwilligheid om een gedeelte van het controlemateriaal op enterovirussen te onderzoeken.

groep en die van de E.C.H.O.-groep; ook adenovirussen worden vrij regelmatig aangetroffen.

Daar de gebruikte cellen voor deze virussen dikwijls niet de optimale voedingsbodem zijn, zijn de aantallen isolaties van de andere virussen als minimale waarden te beschouwen.

Het onderzoek gebeurde te Leiden met telkens verse apeniercellen, te Amsterdam overwegend met continu gekweekte cellen; de eerste zijn minder gevoelig voor adenovirussen, de laatste ongevoelig voor E.C.H.O.-virussen, zodat in Leiden relatief meer E.C.H.O.-virussen, in Amsterdam meer adenovirussen werden geïsoleerd. De gevoeligheid voor poliovirussen is voor beide celsoorten praktisch gelijk.

Het Rotterdamse faecesmateriaal werd voor de ene helft in Amsterdam en voor de andere helft in Leiden virologisch onderzocht. Van de 1006 Amsterdamse monsters werden er 254 in Leiden geënt, de overige werden in ons laboratorium onderzocht.

De geïsoleerde virusstammen werden zoveel mogelijk getypeerd, doch bij een aantal E.C.H.O.-virussen, alsmede enige Cocksackie B-stammen is dit achterwege gelaten. Daar entingen in zuigelingmuizen voor dit deel van het onderzoek niet noodzakelijk waren, bleven de mogelijk aanwezige Cocksackie A-virusstammen buiten beschouwing.

In de hierna volgende tabellen worden de Leidse en de Amsterdamse resultaten afzonderlijk vermeld.

Het materiaal dat uit Rotterdam afkomstig was, werd in hetzelfde tijdsbestek verzameld en het virologisch onderzoek hiervan werd op dezelfde wijze uitgevoerd; de in december en januari verzamelde monsters werden in het Amsterdamse laboratorium in apeniercellen geënt. Het isoleren van enkele E.C.H.O.-virusstammen was hierdoor mogelijk; echter werden later, bij het gebruik van andere celculturen geen E.C.H.O.-virussen meer geïsoleerd. Daarentegen slaagde het Leidse laboratorium er wel in regelmatig E.C.H.O.-virussen aan te tonen. Bij typering van deze stammen bleken deze vaak van het type 9 te zijn.

Uit beide tabellen blijkt dus dat er wel enterovirussen in Amsterdam en Rotterdam circuleerden, maar geen poliovirussen waren aan te tonen.

Ook de uitkomsten van het virologisch onderzoek, dat gedurende 6 opeenvolgende maanden bij steeds dezelfde 28 kinderen kon geschieden, wijzen op een regelmatig voorkomen van enterovirussen althans in de kindergemeenschap.

Deze 28 regelmatig virologisch onderzochte kinderen behoorden tot 7 gezinnen waarvan er drie dicht bij elkaar woonden; de overige vier

Tabel 48. Virusisolaties, verdeeld naar de maanden, uit het in Amsterdam verkregen controlemateriaal.
Table 48. Virus isolations distributed over the months, from the controls obtained at Amsterdam.

	Lab. Amsterdam					Lab. Leiden				
	Aantal onderzocht Number examined	Poliovirus	E.C.H.O.- virus	Coxs. B. virus	Adenovirus	Aantal onderzocht Number examined	Poliovirus	E.C.H.O.- virus	Coxs. B.- virus	Adenovirus
dec. 1957	91	—	2	—	8					
jan. 1958	70	—	1	—	3					
febr. 1958	98	—	—	1	1					
mrt. 1958	100	—	—	—	5					
april 1958	93	—	—	—	6					
mei 1958	45	—	—	1	1	41	—	—	1	—
juni 1958	49	—	—	11	—	33	—	—	—	2
juli 1958	69	—	—	5	1	59	—	4	3	—
aug. 1958	68	—	—	2	3	59	—	3	4	—
sept. 1958	69	—	—	2	2	62	—	2	2	—
Totaal	752	—	3	22	30	254	—	9	10	2

Tabel 49. Virusisolaties, verdeeld naar de maanden, uit het in Rotterdam verzamelde controlemateriaal.
Table 49. Virus isolations distributed over the months, from the controls obtained at Rotterdam.

	Lab. Leiden					Lab. Amsterdam				
	Aantal onderzocht Number examined	Poliovirus	E.C.H.O.- virus	Coxs. B.- virus	Adenovirus	Aantal onderzocht Number examined	Poliovirus	E.C.H.O.- virus	Coxs. B.- virus	Adenovirus
dec. 1957						32	—	2	—	—
jan. 1958						30	—	1	—	1
febr. 1958						21	—	2	—	—
mrt. 1958	20	—	—	—	—	15	—	—	—	1
april 1958	24	—	—	—	2	14	—	—	—	1
mei 1958	22	—	—	—	—	12	—	—	—	—
juni 1958	23	—	—	—	—	12	—	—	—	—
juli 1958	27	—	—	2	—	18	—	—	—	—
aug. 1958	31	—	—	—	—	20	—	—	1	—
sept. 1958	23	—	—	—	—	16	—	—	—	—
Totaal	170	—	—	2	2	190	—	5	1	3

waren willekeurig over de gemeente verspreid. De betrokken gezinnen werden alle door enterovirussen bezocht.

Coxsackie B-virus type 3 kwam in al deze gezinnen voor, doch ook een adenovirus kon in 4 gezinnen worden aangetoond.

Tabel 50. Virusisolaties gedurende 6 opeenvolgende maanden bij 28 dezelfde kinderen.

Table 50. Virusisolations during six successive months with the same 28 children.

Naam	Faeces 14/5	Faeces 20/6	Faeces 15/7	Faeces 15/8	Faeces 17/9	Faeces 10/10
Jan A	—	—	—	—	—	—
Maria „	—	—	—	—	—	—
Johan „	—	Coxs. B 3	—*	—*	—	—
Jos B	—	—	—	Coxs. B 3	—	—
Anja „	—	—	Coxs. B 3	—	—*	—
Willy „	—	—	Coxs. B 3	—	—	—
Cathar. C	—	—	—	—	—	—
Theo „	—	Coxs. B 3	—	—	—	—
Willy „	—	Coxs. B 3	—*	—	—	—
Hendrik „	Coxs. B 3	Adenovirus	—	—	—	—
Alida „	—*	—	—	Adenovirus	—	—
Ingrid D	—	—*	—	—	—	—
Christina „	—	—*	—	—	Coxs. B 3	—
Agnes „	—*	—*	—	—	Coxs. B 3	—
Ger Jan E	—	—	—	—*	—*	—
Ton „	—	—	—	Coxs. B 3	—*	—
Maria „	—	—	—*	Adenovirus	—	—
Lock F	—	—	—	—	—	—
Wilma „	—	Coxs. B 3	—	—	—*	—
Willem „	—	Coxs. B 3	—	—	—	—
Ria „	—	Coxs. B 3	—	—	—	—
Bert „	Adenovirus	Coxs. B 3	Adenovirus	—*	—	—
Tini G	—	Coxs. B 3	—	—	—	—*
Vera „	Adenovirus	—*	Adenovirus*	—	—	—*
Annie „	—	Coxs. B 3	—*	—*	—	—*
Willy „	Adenovirus	Coxs. B 3	—*	—*	—	—*
Rietje „	Adenovirus	Coxs. B 3*	—*	—*	Coxs. B 3	—*
Piet „	—	—	—*	—*	—	—*

* Ziekteverschijnselen bij het desbetreffende kind.

* Illness in the child concerned.

Wanneer wij in bijgaand overzicht (tabel 50) de bezoeken van de huisarts aan deze kinderen in de afgelopen maanden eveneens aantekenen, dan blijkt er geen enkele samenhang te zijn tussen mogelijke ziekteverschijnselen en isolatie van een virus.

Dit onderzoek geeft ons een indruk over de grote frequentie waarmee enterovirussen door de gemeenschap kunnen circuleren, waarbij dan vooral het aandeel van de jongste leeftijdsgroepen opvalt. Tevens toont dit ons dat zeer veel virus besmettingen nagenoeg onopgemerkt verlopen en dat daarnaast een deel van de geobserveerde ziekteverschijnselen blijkbaar niet door een enterovirus is veroorzaakt.

Hoewel er dus voortdurend uit het verzamelde controlemateriaal enterovirussen werden geïsoleerd, is het niet gelukt één van de poliovirussen in deze 1528 faecesmonsters aan te treffen. Het betreft hier weliswaar slechts 2 steden en een kleinere gemeente, doch men krijgt de indruk dat het poliovirus toch niet ubiquitair is, althans niet in de periode van onderzoek, zoals de theorie van Van Loghem veronderstelt.

IV.3D. Resultaten van het serologische onderzoek

a. Uitkomsten van bepalingen van neutraliserende antistoffen bij patiënten en contactpersonen, die gedurende het eerste onderzoekingsjaar werden onderzocht

In de onderstaande tabellen worden de gegevens betreffende de neutraliserende antistoffen zowel naar de leeftijdsklasse als naar de verschillende typen virus onderverdeeld, voor de beide jaren van het onderzoek afzonderlijk.

Van de 52 patiënten hadden 45 antistoffen alleen tegen dat type dat in de faeces werd gevonden, hetzij bij de patiënt zelf, hetzij bij een van diens huisgenoten. Slechts in één geval waren er bij de patiënt geen antistoffen aantoonbaar. Het betrof hier een jongen van $2\frac{1}{2}$ jaar, die in maart 1957 onder de diagnose sereuse meningitis in het ziekenhuis was opgenomen. In de kliniek ontwikkelde zich een verlamming van een deel van de gezichtsmusculatuur. Bij het virologisch faeces-onderzoek op de derde dag na de opname werd type II van het poliovirus gekweekt. Deze uitslag werd pas vier weken na het begin van de ziekte bekend, het serologische onderzoek op de zesde ziektedag daarentegen viel negatief uit; er waren tegen geen enkel type van het poliovirus antistoffen aantoonbaar. Dit is temeer opmerkelijk, daar er op het moment van de bloedafname reeds verlammingverschijnselen waren en men mag aannemen, dat de neutraliserende antistoffen reeds spoedig na de

infectie in het bloed verschijnen en in de regel bij het uitbreken van de verlamningsverschijnselen reeds aantoonbaar zijn. Wij moeten echter bij serologische bepalingen met een zekere marge van foutieve uitkomsten rekening houden. Het is jammer dat om onverklaarbare redenen slechts eenmaal een serummonster van de patiënt werd ontvangen. Daarom kon niet worden nagegaan of er bij dit kind later wel neutraliserende antistoffen tegen het circulerende type waren ontstaan. Dit gezin werd dan ook buiten het onderzoek gehouden.

Tabel 51. Neutraliserende antistoffen bij poliomyelitis-patiënten, bepaald in sera van 1 december 1956 — 1 december 1957, verzameld bij het eerste onderzoek.

Table 51. Neutralizing antibodies in poliomyelitis patients, determined in sera, collected at their first examination in the period 1 Dec. 1956 — 1 Dec. 1957.

Leeftijdsgroep Age-groups	Type virus van de patiënt Virustype in the patient	Aantal sera Number of sera	Drie-voudig negatief Triple negatives	Antistoffen tegen Antibodies against		
				Type I	Type II	Type III
0-4 jaar	I	16	—	16	1	1
	II	10	—	—	10	—
	III	11	—	1	1	11
5-9 jaar	I	4	—	4	—	—
	II	3	—	1	3	1
	III	5	—	4	2	5
10-14 jaar	I	0	—	—	—	—
	II	1	—	—	1	—
	III	0	—	—	—	—
> 15 jaar	I	0	—	—	—	—
	II	1	—	—	1	—
	III	1	—	—	—	1

Het antistoffen-patroon van de contactpersonen van de patiënten is in tabel 52 samengevoegd; dat van de patiënten van de kinderkliniek in Rotterdam wordt later besproken.

Table 52. Neutraliserende antistoffen bij gezinscontacten van patienten in het 1e onderzoekingsjaar.¹
Table 52. Neutralizing antibodies in family-contacts of patients in the first year of the investigation.

Leeftijd Age	Aantal sera Number of sera	Antistoffen tegen Antibodies against			Geen antistoffen No antibodies
		Type I	Type II	Type III	
CONTACTPERSONEN VAN ZIEKEN TYPE I					
0-4 jaar	18	17	8	1	I
5-9 jaar	23	22 23	13 14	13	(2 ^{1e} ×) 0 2 ^{2e} ×
10-14 jaar	7	6 7	3	3	(2 ^{1e} ×) 1 2 ^{2e} ×
15 jaar e.o.	52	40 42	40 41	40 41	I
CONTACTPERSONEN VAN ZIEKEN TYPE II					
0-4 jaar	15	2	15	0	0
5-9 jaar	12	5	9 10	3	3 2 ^{2e} ×
10-14 jaar	4	3	4	2	0
15 jaar e.o.	36	22	29 31	31	I 1 2 ^{2e} ×
CONTACTPERSONEN VAN ZIEKEN TYPE III					
0-4 jaar	8	2	1	8	0
5-9 jaar	8	5	7	8	0
10-14 jaar	3	2	2	1	0
15 jaar e.o.	37	25	21 22	26 30	4
CONTACTPERSONEN VAN ZIEKEN zonder virus (diagnose onzeker)					
0-4 jaar	13	5	3	3	5
5-9 jaar	18	9	7	9	6
10-14 jaar	14	12	5	9	0
15 jaar e.o.	54	34 37	35 36	38 39	7

In de gezinnen waarin zich wel een patiënt bevond maar geen virus was geïsoleerd en dikwijls de diagnose poliomyelitis onzeker was, bleken 11 van de 31 0—9 jarigen geen antistoffen tegen een der poliovirussen te hebben. Bij de gezinnen waar wel virus werd gevonden hadden

¹ De cursieve cijfers tonen het gunstigste serologische beeld; nl. 1e en 2e onderzoek tezamen.

¹ The italic figures show the most favourable serological picture, viz. the first and the second examination together.

slechts drie van de 84 0—9 jarigen contactpersonen geen antistoffen. Dit is dus wel een sterke aanwijzing dat in deze virologisch negatieve gezinnen in de meerderheid der gevallen geen poliovirus voor de ziekte aansprakelijk zal zijn geweest.

De verhoogde besmettingskansen van de moeders in het gezin waar een patiënt was, waarop Siegel, Greenberg en Bodian (1957) wezen, komen ook in ons serologisch onderzoek uit (tabel 53). Bij de virologisch negatieve gezinnen hebben de moeders voor alle drie typen iets meer antistoffen, maar dit kan ook op toeval berusten.

Tabel 53. Antistoffenpatroon bij de vaders en moeders van patiëntjes. (De gegevens van beide onderzoekingsjaren zijn samen genomen).

Table 53. Antibody-pattern in the fathers and the mothers of patients (the results of the two years have been taken together).

	Aantal Num- ber	VADERS FATHERS			Aantal Num- ber	MOEDERS MOTHERS		
		Antistoffen Antibodies				Antistoffen Antibodies		
		I	II	III		I	II	III
Type I gezinnen Families with polio- myelitis type I	30	20	20	24	32	29	28	27
Type II gezinnen Families with polio- myelitis type II	16	9	12	12	16	12	15	12
Type III gezinnen Families with polio- myelitis type III	26	20	16	14	29	22	20	27
Gezinnen zonder virus Families without virus	29	20	22	21	29	23	25	25

In het 1e jaar werd bij 84 0—9 jarige contactpersonen slechts 3 maal (3,5%) geen antistoffen tegen het circulerende virus gevonden, daarentegen kwam dit bij de 139 10 jaar en oudere contactpersonen 24 maal (17,2%) voor. Dit duidt erop, dat in een gezin de jongere kinderen gemakkelijker besmet raken dan de oudere individuen. Dit is ook in tabel 52 duidelijk af te lezen.

Bij de personen van 15 jaar en ouder zijn in deze gezinnen over het algemeen niet veel meer dragers van antistoffen tegen het circulerende virus dan tegen de andere typen (zie tabel 52).

Naast de virologisch positieve en negatieve gezinnen werden ook nog een aantal grotere groepen, scholen en tehuizen, in dit epidemiologische onderzoek betrokken. Wij moeten hierbij een onderscheid maken tussen de groepen die in zekere zin als een gezin dienen te worden beschouwd, namelijk de kinderkliniek in Rotterdam en de beide tehuizen, respectievelijk bij Utrecht en in Almelo, en enkele scholen, waarbij niet van een dergelijk verband sprake is.

Allereerst bespreken wij die groepen waarin bij de patiënt of bij één van de contactpersonen poliovirus werd geïsoleerd.

Hiertoe behoren:

- A. de kinderkliniek in Rotterdam-Zuid (tabel 54, groep A) en
- B. 1e. de kleuterklas in Amsterdam-West;
2e. de beide scholen (G en H) in Ee (Fr.) (tabel 54, groep B).

Vervolgens komen die groepen aan de orde, tehuizen en scholen, waar geen poliovirus werd gevonden. Deze kunnen wij als volgt verdelen:

- C. 1e. kindertehuis bij Utrecht;
2e. kindertehuis in Almelo (tabel 54 groep C);
- D. landbouwhuishoudschool in Zuid-Holland (tabel 54 groep D).

Tabel 54. Verdeling van de antistoffen over de verschillende leeftijdsklassen in de groepen waarin poliovirus circuleerde.

Table 54. Distribution of the antibodies over the different age-groups in the groups in which poliovirus circulated.

GROEP A. Tehuis waar poliovirus type I circuleerde (mei 1957). Kliniek voor geestelijk gestoorde kinderen in Rotterdam. De antistoffen werden 10 dagen na het begin van de ziekte bepaald.

GROUP A. Home where type I poliovirus circulated; children's mental Hospital at Rotterdam. The antibodies were determined 10 days after onset of illness.

Leeftijd Age	Aantal virusisolaties Number of virus isolations	Aantal sera Number of sera	Antistoffen/Antibodies			Geen antistoffen No anti- bodies
			Type I	Type II	Type III	
0-4 jaar	2 (Type I)	2	2	0	1	0
5-9 jaar	9 (Type I)	31	28	22	23	0
10-14 jaar	—	1	1	1	1	0

GROEP B. Neutraliserende antistoffen bij schoolkinderen waaronder dragers van poliovirus type I en type II voorkwamen.

GROUP B. Neutralizing antibodies in school children including carriers of poliovirus type I and II.

Leeftijd Age	Aantal virusisolaties Number of virus isolations	Aantal sera Number of sera	Antistoffen/Antibodies			Geen antistoffen No anti- bodies
			Type I	Type II	Type III	

Kleuterschool in Amsterdam-West; 2 december 1956, 4 weken na het begin van de ziekte bij de patiënt. Type I.

Nursery school at Amsterdam (Dec. 1956); 4 weeks after onset of illness in the patient.

0-4 jaar	—	5	2	0	2	3
5-9 jaar	4 (I) 1 (II)	29	9	2	5	12

School G te Ee; 20 oktober 1957, 5 weken na het begin van de ziekte bij de patiënt. Type I.
Primary school G at Ee; 5 weeks after onset of illness in the patient.

5-9 jaar		49	27	29	21	6
10-14 jaar		1	0	1	1	0

School H te Ee; 20 oktober 1957, 5 weken na het begin van de ziekte bij de patiënt. Type I.
Primary school H at Ee; 5 weeks after onset of illness in the patient.

5-9 jaar	7 (I) 1 (II)	38	25	21	21	0
10-14 jaar	1 (I)	12	6	5	8	1

GROEP C. Verdeling van de antistoffen bij kinderen levende in groepsverband waarbij geen poliovirus werd gevonden.

GROUP C. Distribution of antibodies in children living in groups where no poliovirus was detected.

Leeftijd Age	Aantal sera Number of sera	Antistoffen/Antibodies			Geen antistoffen No antibodies
		Type I	Type II	Type III	

Juni 1957; Tehuis bij Utrecht; 1 week na het begin van de ziekte bij de patiënt. Geen virus gevonden.

Home near Utrecht; 1 week after onset of illness in the patient.

5-9 jaar	19	15	16	15	0
10-14 jaar	18	14	15	15	1
15 jaar e.o.	5	5	3	3	0

Leeftijd Age	Aantal sera Number of sera	Antistoffen/Antibodies			Geen antistoffen No antibodies
		Type I	Type II	Type III	

Juni 1958; Tehuis in Almelo; 2 weken na het begin van de ziekte bij patiënt. Geen virus gevonden.

Home in Almelo; 2 weeks after onset of illness in the patient.

0—4 jaar	10 ¹	5 ²	6	8	1
5—9 jaar	13	6	8	11	0
10—14 jaar	6	4	4	4	1
15 jaar e.o.	7	4	5	4	0

GROEP D. Schoolkinderen, waaronder geen dragers van poliovirus aanwezig waren.

GROUP D. Schoolchildren among whom were no carriers of poliovirus.

Leeftijd Age	Aantal sera Number of sera	Antistoffen/Antibodies			Geen antistoffen No antibodies
		Type I	Type II	Type III	

Februari 1957; Huishoudschoolklas in Zuid-Holland; 2 weken na het begin van de ziekte bij een van de leerlingen.

February 1957; School of Domestic Science, 2 weeks after onset of illness in one of the pupils.

10—14 jaar	12	9	6	5	2
15 jaar e.o.	5	3	4	3	1

Van de kinderen uit de kinderkliniek in Rotterdam, 35 in totaal hadden 18 antistoffen tegen 3 typen en was geen kind zonder polio-antistoffen. Bij de 6 kinderen die antistoffen tegen slechts 1 type van het poliovirus hadden, betrof het uitsluitend immuunstoffen tegen type I, dat ook uit de faeces van de patiënt en een aantal contactpersonen kon worden geïsoleerd. Zoals kon worden verwacht in een gemeenschap van psychisch gestoorde kinderen heeft dus al een groot deel van deze een besmetting met meer poliovirussen ondergaan.

¹ Waarvan 9 een en twee maanden tevoren met Salk-vaccin waren behandeld.

² Waarvan 1 niet gevaccineerd.

¹ 9 Children had been vaccinated twice with salkvaccin viz. one and two months before.

² 1 Child not immunized.

Bij het begin december 1956 verrichte onderzoek van de kleuterklas in Amsterdam, waarvan de kinderen allen uit het middenstandsmilieu afkomstig waren, is op te merken, dat van de 11 kinderen, die antistoffen tegen type I van het poliovirus bezaten en waaronder zich vier virusdragers bevonden, er 9 dicht bij elkaar in de klas zaten (zie blz. 89). Er was één kind, dat alleen antistoffen tegen type II had en dat ook met de faeces dit virus uitscheidde. Een herhaling van het serologische onderzoek bij 22 kinderen, ongeveer een half jaar later (juni 1957), toonde aan dat 2 kinderen antistoffen hadden gekregen tegen type I en 1 tegen type II; overigens was het antistoffen-patroon niet veranderd. Afgezien van het feit, dat er in dit groepje van 38 kinderen opmerkelijk weinig antistoffen aantoonbaar waren, wijzen ook de serologische bevindingen, die na de winter werden verkregen, op een wel zeer geringe circulatie van het poliovirus in deze kleine gemeenschap.

Van school G te Ee, welke medio oktober 1957 werd bezocht, waren geen poliomyelitis-patiënten afkomstig; wel bezochten 3 virologisch positieve contactpersonen van een patiënt (meisjes) deze inrichting. Twee van deze virologisch positieve kinderen bleken pas bij het tweede faeces-onderzoek virusdragers te zijn, het eerste virologische onderzoek was bij hen negatief geweest. De 3 virusdragers alsmede twee oudere broertjes waren over 5 klassen verspreid. Toch werden er onder de onderzochte 50 leerlingen van deze school, die niet uit poliomyelitis gezinnen kwamen, geen poliovirusdragers gevonden.

School H werd door 1 patiënt en 4 contactpersonen van twee patiënten bezocht; 1 van de 4 contactpersonen scheidde poliovirus met de faeces uit. Onder de 50 onderzochte kinderen uit andere gezinnen bleken 9 virusdragers te zijn, 8 type I en 1 type II. Het kind waarbij type II werd gevonden had geen antistoffen tegen type I.

De antistoffenpatronen van de beide scholen vertonen wel een verschil. Niet alleen dat school G meer „drievoudig negatieven” bezat, namelijk 6 van 49 5—9 jarigen tegen school H 0 van 38 uit deze leeftijdsgroep, doch ook het aantal kinderen met antistoffen tegen type I was op de eerstgenoemde school geringer.

Uit de gegevens van deze groepsonderzoekingen blijkt duidelijk, dat de gewone (kleuter)scholen minder tot verspreiding van de poliovirussen aanleiding geven dan gezinnen of internaten.

Wat betreft beide tehuizen waar geen virus werd geïsoleerd, maakte een nadere beschouwing van het ziektebeeld de diagnose in hoge mate onwaarschijnlijk. Het serologische onderzoek, dat slechts eenmaal mogelijk was, kon hier geen steun verlenen. Was de verdeling van de anti-

stoffen in het tehuis bij Utrecht voor alle drie typen min of meer gelijk, in het tehuis in Almelo was er een overwegen van de type III antistoffen; de patiënt daarentegen bezat geen antistoffen. Aangenomen mag worden, dat de ziekte van de patiënt, die aanleiding tot dit onderzoek was, niet door een poliovirus werd veroorzaakt.

De huishoudklas werd tweemaal serologisch onderzocht. Het antistoffenpatroon was de beide keren gelijk, waaronder drie drievoudig serologisch negatieven. Mede op grond van de virologische uitkomsten mag men wel aannemen, dat ook hier geen poliovirus heeft gecirculeerd.

b. Uitkomsten van bepalingen van neutraliserende antistoffen bij patiënten en contactpersonen die van 1 december 1957 tot 1 september 1958 werden onderzocht
(zie tabel 55)

Gedurende het tweede onderzoekingsjaar werden 17 patiënten en 90 contactpersonen in het epidemiologische gezinsonderzoek betrokken, omdat of bij de patiënt of bij een van de andere huisgenoten poliovirus werd gevonden. Serologisch onderzoek was bij 17 patiënten en 84 contactpersonen mogelijk.

Naast deze 17 virologisch positieve gezinnen waren er ook nog 7 waarin zich wel een patiënt bevond, doch waarbij het virologisch onderzoek, zowel van patiënten als contactpersonen, negatief uitviel. De diagnose poliomyelitis was bij een groot deel van deze laatste patiënten in hoge mate onzeker.

Evenals in het eerste jaar werd er ook in het tweede jaar bij een kind, met het klinische beeld van poliomyelitis, poliovirus gevonden, doch kon het serumonderzoek van twee, met een tussenruimte van 3 weken afgenomen, bloedmonsters geen antistoffen aantonen. Herhaling van deze bepalingen bevestigde deze negatieve uitkomsten. Het patiëntje was het jongste kind uit een gezin van 14 personen. Ook het op één na jongste kind was bij herhaling drievoudig negatief. Daar er bovendien bij twee andere kinderen (van resp. 5 en 6 jaar) uit dit gezin een Coxsackie B-virus type 5 werd gevonden, mag men veronderstellen, dat de ziekteverschijnselen hoogst waarschijnlijk door dat virus zijn veroorzaakt en dat deze poliovirusisolatie op een vergissing berustte. De serologische bevindingen van dit gezin werden dan ook buiten beschouwing gelaten.

Het tweede onderzoekingsjaar stond in het teken van de poliomyelitis-vaccinatie-campagne. Een groot aantal jonge kinderen had voor het begin van de zomer van 1958 reeds drie injecties gehad. In ons onderzoekingsmateriaal van het tweede jaar waren 5 van de 22 contactpersonen

Tabel 55. Neutraliserende antistoffen bij patiënten en contactpersonen, verdeeld naar het type over de leeftijdsgroepen, in de periode 1 dec. 1957 — 1 sept. 1958.

Table 55. Neutralizing antibodies in patients and contacts distributed per age-groups and type of virus determined in the second year of the investigation.

Leeftijd Age	Aantal sera Number of sera	Antistoffen tegen Antibodies against			Geen anti-stoffen No anti- bodies
		Type I	Type II	Type III	

PATIËNTEN EN CONTACTPERSONEN TYPE I
PATIENTS AND CONTACTS (TYPE I)

	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C
0—4 jaar	3	9	3	5	0	5	0	4	0	1
5—9 jaar	1	7	1	5	1	7	0	4	0	0
10—14 jaar	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0
15 jaar e.o.	1	19	1	18	0	15	0	17	0	0

PATIËNTEN EN CONTACTPERSONEN TYPE II
PATIENTS AND CONTACTS (TYPE II)

	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C
0—4 jaar	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0
5—9 jaar	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
10—14 jaar	0	3	0	2	0	3	0	3	0	0
15 jaar e.o.	1	3	0	1	1	1	0	1	0	0

PATIËNTEN EN CONTACTPERSONEN TYPE III
PATIENTS AND CONTACTS (TYPE III)

	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C
0—4 jaar	3	2	1	1	1	1	3	2	0	0
5—9 jaar	4	11	2	6	2	6	4	9	0	0
10—14 jaar	1	8	0	8	0	8	1	8	0	0
15 jaar e.o.	1	23	0	22	1	20	1	21	0	0

PATIËNTEN EN CONTACTPERSONEN zonder virus
PATIENTS AND CONTACTS without virus

	P	C	P	C	P	C	P	C	P	C
0—4 jaar	1	8	0	3	1	5	0	6	0	2
5—9 jaar	1	4	1	2	1	3	1	3	0	1
10—14 jaar	4	7	2	4	2	6	4	6	0	0
15 jaar e.o.	1	18	1	13	1	15	0	14	0	1

¹ De eerste rij cijfers wijst op het aantal patiënten (P), de tweede rij op de contactpersonen (C).

¹ The first row refers to the patients (P), the second row refers to the contacts (C).

van 0—9 jaar, uit een virologisch positief gezin, gevaccineerd (22,7%). De groep van de negatieve gezinnen, tezamen met het tehuis in Almelo, telde 34 kinderen van 0—9 jaar; 17 van hen waren ook met het vaccin behandeld.

Of de besmettingskans bij de jongste kinderen in het tweede jaar ook veel groter was dan die van de ouderen is door de kleine getallen moeilijk uit te maken. Het treft ons, dat nu 3 van de 22 0—9 jarige contactpersonen (13,6%) geen antistoffen tegen het circulerende virus bezitten. Voor degenen die tot de leeftijdsgroepen boven 10 jaar behoren bedraagt dit percentage 10. Deze laatste uitkomsten zijn dus verschillend van die van het jaar ervoor. Van de 22 contactpersonen van 0—9 jaar waren er 6 gevaccineerd. Deze 6 kinderen hadden allen antistoffen tegen het circulerende type.

Wanneer wij deze kinderen buiten beschouwing laten, dan hebben 3 van de 16 kinderen geen antistoffen tegen het oorzakelijke virustype (18%), wat de verhouding ten opzichte van de oudere leeftijdsgroepen nog ongunstiger doet zijn. Waarom deze laatste groepen in het tweede onderzoekingsjaar opmerkelijk meer antistoffen hadden dan tevoren is niet te zeggen. De gezinnen waren wat betreft samenstelling en sociale status nagenoeg gelijk aan die van het eerste onderzoekingsjaar.

De theorie dat een besmetting met het poliovirus type II een zekere bescherming kan geven tegen de ziekte bij een besmetting met een stam van type I wordt door de hier volgende gegevens wel gesteund. Van 23 patiënten van 0—9 jaar, lijdende aan poliomyelitis veroorzaakt door type I, hadden slechts 2 ook antistoffen tegen type II, van de 39 0—9 jarige contactpersonen van deze patiënten, die poliovirus type I in de faeces droegen, hadden er 12 behalve tegen type I ook antistoffen tegen type II. In geen van deze gezinnen was gevaccineerd.

Invloed Hygiënische toestand der gezinnen op antistoffenpatroon.

De gezinnen die in de beide onderzoekingsjaren werden bezocht, zowel die met positieve als die met negatieve virologische uitslagen, hebben wij in twee groepen met meer of minder hoog hygiënisch peil trachten te verdelen.

Door het persoonlijk bezoek aan de gezinnen, die bij het onderzoek waren betrokken, was het mogelijk een indruk te krijgen van het hygiënische peil. De verdeling in hygiënische en minder hygiënische gezinnen blijft echter altijd min of meer afhankelijk van de persoonlijke indruk en de eigen opvattingen. Geheel objectief kan deze verdeling dus niet zijn.

In totaal werden er gedurende de beide onderzoekingsjaren 71 virologisch positieve gezinnen bezocht. Bij 10 van deze (14%) was de hygiënische toestand, zowel van de woning als van de bewoners zelf, minder goed. Bij de 28 bezochte gezinnen waarbij geen poliovirus werd gevonden waren er 9 (32%) waarbij men van een minder goede hygiëne kan spreken. Uitgesproken a-sociale gezinnen werden in geen enkel geval aangetroffen. Hieronder volgt in tabel 56 een overzicht van de verdeling van de antistoffen over de beide groepen verdeeld per leeftijdsgroep.

Tabel 56. *Aanwezigheid van antistoffen tegen 1, 2 of 3 typen van het poliovirus in de gezinnen met goede hygiëne vergeleken met die waarin de hygiëne matig kan worden genoemd.*

Table 56. *Presence of antibodies against 1, 2 or 3 poliovirus types in families with good and those with moderate hygienic conditions.*

Leeftijd Age	Aantal personen Number of persons	Hygiëne goed Good hygiene			Aantal personen Number of persons	Hygiëne matig Moderate hygiene		
		Antistoffen tegen tenminste				Antistoffen tegen tenminste		
		1 Type	2 Typen	3 Typen		1 Type	2 Typen	3 Typen
0-9 jr 10 jr e.o.	Virologisch positieve gezinnen Virol. pos.							
	128 167	126 164	44 125	22 75	48 44	45 42	27 41	20 31
	Virologisch negatieve gezinnen Virol. neg.							
0-9 jr 10 jr e.o.	34 66	23 60	8 43	7 23	21 42	17 42	16 38	8 24
	Alle gezinnen tezamen Pos. + neg.							
0-9 jr 10 jr e.o.	162 233	149 224 91.9% 96.1%	52 168 32% 72.1%	29 98 17.9% 42%	69 86	62 84 89.8% 97.6%	43 79 62.3% 91.8%	28 55 40.5% 63.9%

Zoals te verwachten is hebben de gezinnen met een matige hygiëne dus wel iets meer antistoffen tegen de poliovirussen.

BESPREKING VAN DE VERKREGEN UITKOMSTEN
EN DE BETEKENIS DAARVAN

Hoewel verschillende epidemieën van poliomyelitis in ons land uitvoerig zijn beschreven (Terburgh 1930, Peeters 1938, Van der Wey 1945, Kolk 1946) en Van Loghem de epidemiologie van de poliomyelitis in Nederland met die van het omringende buitenland in zijn beschouwingen heeft betrokken, waren toch een aantal aspecten van de ontwikkeling van de poliomyelitis in ons land nog niet nader onderzocht. De Verslagen van de Geneeskundig Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid gaven onder andere niet steeds een indeling naar leeftijd en geslacht, zodat veranderingen in het epidemiologisch beeld niet konden worden nagegaan. Door de bijzondere welwillendheid van de Hoofdinspecteur en verschillende Inspecteurs van de Volksgezondheid ben ik in de gelegenheid geweest het grondmateriaal te gebruiken, zodat een verdeling der ziektegevallen van het begin van de verplichte aangifte af naar leeftijd en geslacht mogelijk werd en ook de morbiditeit in de verschillende provincies kon worden vergeleken.

Bij de ontleding der cijfers kwam naar voren dat de verschuiving van de ziekte naar oudere leeftijdsgroepen hier lang niet zo duidelijk is als in andere landen van een overeenkomstig ontwikkelings- en hygiënisch peil. In de laatste epidemieën 1951/52 en 1955/56 maakten de 0—9 jarigen ongeveer een even groot percentage der ziektegevallen uit als dit in de epidemieën van 1929 en 1938 het geval was namelijk 78,5 en 80,4% in 1951/52, 86,4 en 85,4% in 1955/56 tegen 90,5% in 1929 en 86,1% in 1938. Vergelijkt men echter de morbiditeitscijfers van de verschillende leeftijdsklassen in deze periodes dan blijkt er wel een verschil, dat zeer duidelijk in de grafieken (zie bijlage IV) tot uitdrukking komt. De veranderde leeftijdsopbouw is ervoor aansprakelijk dat dit in de procentuele verhoudingen wordt gemaskeerd. Wij zien dat de lijn van de morbiditeit bij de verschillende leeftijdsgroepen in de epidemieën van 1929, 1938 en 1939 regelmatig en steil daalt, die van 1941, 1943 en 1944 ook regelmatig maar vlakker verloopt, doch bij de epidemieën van 1947, 1952 en 1956 de lijn een knik vertoont. Merkwaardigerwijs schuift deze knik bij de elkaar opvolgende epidemieën telkens een 5-jaars klasse op.

Men vraagt zich af of dit misschien veroorzaakt kan zijn doordat een cohort in de jeugd naar verhouding minder immuunstoffen heeft gevormd en nu bij iedere opvolgende epidemie een groter aantal slachtoffers geeft dan vorige en volgende leeftijdsgroepen. De jongsten uit deze cohort hebben inderdaad hun prille jeugd doorgemaakt in een tijd dat er geen epidemieën waren.

In ons eigen epidemiologisch onderzoek gesteund door virologische en serologische gegevens (blz. 78, 89 en 105) blijkt, dat bij een infectie in het gezin de jongeren veel meer aan besmetting bloot staan dan de ouderen. Dit steunt dus de bovengenoemde veronderstelling.

Voor een land met het socio-hygiënisch peil als het onze is de morbiditeit van de jongste leeftijdsklasse hoog. De hygiënische verzorging van de zuigeling maakt dat betrekkelijk weinigen de kans krijgen zich op zeer jeugdige leeftijd in de minst gevaarlijke periode een actieve immuniteit te verwerven. De in verhouding tot in hygiënisch opzicht vergelijkbare landen hoge geboortecijfers maken dat mét het ontbreken van isolement ten gevolge van onze overbevolking, de niet immune jonge kinderen grotere infectiekansen hebben bij het uitbreken van een epidemie dan bijvoorbeeld in de Scandinavische landen het geval is. Hierdoor zou de hoge morbiditeit bij de 0—4 jarigen in ons land mogelijk te verklaren zijn.

Wat de verdeling van de morbiditeit over de geslachten betreft verschilt Nederland niet van andere landen, in die zin dat bij de jongere leeftijdsklassen de jongens in de regel meer ziektegevallen tonen dan de meisjes.

In ons onderzoek vonden wij bij 77 jongens jonger dan 15 jaar in besmette gezinnen 37 virusdragers (48%) en bij 74 meisjes in deze leeftijdsgroep 38 (51%). Het antistoffen-patroon van 74 jongens liet bij de neutralisatie proef 140 maal een positieve uitslag met een van deze virussen zien, bij 68 meisjes was dit 128 maal het geval.

Ook het serologisch onderzoek van Noordam, Schrickx en Dekking, bij Amsterdamse schoolkinderen gaf voor beide seksen gelijke percentages van antistoffen. Vermoedelijk is de hogere ziektefrequentie van de jongens dus niet aan een grotere expositie te wijten.

De in vele landen waargenomen verhoogde morbiditeit van de jonge volwassen vrouw werd niet in alle epidemie-jaren gezien. Slechts in 6 van de 9 onderzochte epidemische jaren was bij de 20—24 jarigen de morbiditeit van de vrouwen hoger dan van de mannen. In de goed beschreven Amsterdamse epidemie van 1943 kwam dit wel zeer duidelijk tot uiting.

In ons gezinsonderzoek bleek duidelijk dat de moeder een hogere besmettingskans heeft dan de vader (tabel 53). Vooral tegen het circulerende type hadden meer moeders antistoffen dan vaders.

In zijn epidemiologische beschouwingen heeft Van Loghem er op gewezen dat de ziekte zich dikwijls haardsgewijs voordoet en dat bepaalde provincies met aangrenzende gebieden in het buitenland een geheel lijken te vormen. Het is opvallend dat de drie westelijke provincies Noord- en Zuid-Holland en Utrecht, minder vaak tot die met de hoogste morbiditeit behoren dan de noordelijke en oostelijke. Ook Zeeland en Noord-Brabant hebben naar verhouding minder vaak hoge cijfers. Het is moeilijk uit te maken in hoever verschillen in de demografische en andere verhoudingen (gezinsgrootte, isolement, hygiëne) invloed op de verspreiding van de virussen hebben gehad en oorzaak van deze verschillen zijn.

De opzet van ons eigen onderzoek een indruk te krijgen over de verspreiding van de poliovirussen in onze bevolking met behulp van virologisch en serologisch onderzoek — in het bijzonder ter vergelijking van zomer en winterperiode — werd doorkruist door de vaccinatie welke eind 1957 begon en in 1958 op grote schaal werd doorgevoerd. Bovendien daalde de frequentie van de ziekte in 1958 zeer sterk zodat voor het gezinsonderzoek slechts weinig materiaal beschikbaar kwam. Daar 1957 en 1958 dus geen vergelijkbare jaren zijn hebben wij de gegevens merendeels afzonderlijk vermeld.

In de gezinnen waar een geval van poliomyelitis werd aangegeven en virus werd geïsoleerd werd bij de contactpersonen herhaaldelijk een besmetting vastgesteld door aantonen van het virus en een enkele maal door stijging van de titer der antistoffen. Er bleek geen verschil te bestaan in de intensiteit van de verspreiding der virussen in de zomer en winterperiode. Ook werd geen verschil tussen de typen van het virus in dit opzicht waargenomen.

Ofschoon hier zoals elders de frequentie van de ziekte in de zomer het grootste is en men 's zomers ook een grotere circulatie van het virus in de buitenwereld mag verwachten — hetgeen door het onderzoek van Fox in gezinnen zonder patiënten en door Kelly in afvalwater is vastgesteld — blijkt deze dus in het geïnfecteerde gezin niet door seizoens-invloeden te worden bepaald.

Zowel bij het virologisch als bij het serologisch onderzoek is gebleken, dat het jonge kind verreweg het gemakkelijkst wordt besmet en dat zelfs bij aanwezigheid van het virus in het gezin de ouderen, in het bijzonder de mannen vaak aan de besmetting ontsnappen. Van 84

0—9 jarige contactpersonen hadden slechts 3 (3,5%) geen antistoffen tegen het circulerende virus, van 139 10-jarigen en ouderen 24 (17,2%).

De moeders waren echter dikwijls wel besmet geraakt (blz. 105). Van 72 vaders hadden 46 antistoffen tegen het circulerende type en van 77 moeders 71. De vaders hadden 101 maal antistoffen tegen één der andere poliovirussen, de moeders 121 maal. Ten opzichte van het circulerende virus is er dus een groter verschil tussen vaders en moeders dan bij de andere typen, hetgeen op een recente besmetting van de moeders met het bij de kinderen voorkomende virus wijst.

Het virologisch en serologisch onderzoek van bepaalde gemeenschappen heeft verder aangetoond dat in tehuizen de virussen zich evenals in de gezinnen gemakkelijk onder de kinderen verspreiden. Het schoolmilieu schijnt in dit opzicht voor de kinderen een minder belangrijke rol te vervullen.

De theorie dat het doorstaan van een infectie met poliovirus type II enige bescherming kan geven bij besmetting met type I vindt steun in onze waarnemingen. Van 23 patiënten, besmet met type I, van 0—9 jaar oud hadden slechts 2 ook antistoffen tegen type II, van 39 contactpersonen uit dezelfde leeftijdsgroep en dragers van virus type I hadden 12 antistoffen tegen type II. In geen van deze gezinnen waren vaccinaties verricht.

Op de vraag in welke mate de poliovirussen bij onze bevolking circuleren geeft ons onderzoek de volgende inlichtingen. In de periode van 1 dec. 1957 tot 1 sept. 1958 werden 1006 faecesmonsters afkomstig van kinderen tot en met 5 jaar wonende in Amsterdam en lijdende aan een diarree zonder bekende aetiologie of contactpersonen van lijders aan diarree op virussen onderzocht. Hieruit werden 32 maal adenovirussen, 12 maal E.C.H.O.-virussen en 32 maal Cocksackie-B-virussen geïsoleerd. Geen enkele maal gelukte het echter poliovirussen aan te tonen. Bij 360 faecesmonsters uit Rotterdam van kinderen uit dezelfde leeftijdsgroep werden in ongeveer dezelfde periode 5 maal adenovirussen, 5 maal E.C.H.O.-virussen en 3 maal Cocksackie-B-virussen geïsoleerd. Evenmin als in Amsterdam werden in Rotterdam poliovirussen aangetoond. Bij 7 gezinnen te Uithoorn van mei tot oktober 1958 maandelijks onderzocht circuleerde bij 18 van 28 kinderen uit alle gezinnen afkomstig Cocksackie-B-virus en bij 7 kinderen uit 4 gezinnen adenovirussen. Poliovirussen werden echter niet gevonden. Het onderzoek was niet gericht op de isolatie van E.C.H.O.-virussen. Op grond van deze ervaringen is men gerechtigd aan te nemen dat de poliovirussen in de winter 1957/58 en de zomer 1958 in de onderzochte gebieden veel

minder veelvuldig bij de kinderen voorkwamen dan de andere darmvirussen.

De volgende onderzoeken wijzen er op dat in de periode daarvoor d.i. in de zomer van 1957 meer poliovirussen circuleerden. Er deden zich namelijk verschillende gezinsinfecties voor, waar behalve het type dat bij de patiënt werd gevonden ook nog een ander poliovirus tegelijk of bij een herhalingsonderzoek werd gekweekt. In een gezin, waar aanvankelijk type I als oorzaak van de ziekte werd geïsoleerd (juli 1957) werd bij het herhalingsonderzoek bij twee kinderen type II gevonden. In een ander gezin werd bij de patiënt en bij enige contactpersonen type II gekweekt (sept. 1957) doch bleken later zowel de patiënt als twee andere gezinsleden type III te dragen. In twee gezinnen werd bij de zieken type I gevonden (sept. 1957) waarnaast bij de contacten type II voorkwam. Een soortgelijke waarneming werd in december 1956 gedaan.

Over de duur van het virusdragen hebben wij geen nauwkeurige gegevens. Bij het herhalingsonderzoek van positieve contactpersonen 4—6 weken na het begin van de ziekte bij de patiënt was echter het aantal positieve uitkomsten reeds belangrijk terug gelopen. Bij een totaal van 243 gezinscontactpersonen waarvan bij het eerste onderzoek 61 positief waren, hadden omstreeks 3 weken later bij controle 40 het virus weer uit de darm verloren, terwijl 5 nieuwe besmettingen in het gezin werden gevonden. Van 57 patiënten hadden 4—6 weken na het begin van de ziekte nog slechts 8 virus in de faeces. Ook bij deze verdwijnt het virus dus in de regel vrij snel.

De cijfers zijn te klein om na te gaan of de drie typen zich wat dit betreft gelijk gedragen. Duidelijke verschillen kwamen niet aan het licht.

De vraag welke wij tenslotte nog onder ogen moeten zien is of de hier verzamelde gegevens argumenten aanvoeren voor de opvatting van Van Loghem dat het virus ubiquitair aanwezig is en door van buitenaf inwerkende invloeden wordt geactiveerd, waardoor vooral in de zomer epidemische verheffingen kunnen ontstaan.

Van Loghem heeft gelijk, dat zelfs in een jaar met uitzonderlijk weinig ziektegevallen als 1958 infecties met alle drie typen werden waargenomen en dat de drie virussen dus inderdaad onder de Nederlandse bevolking aanwezig waren. De vraag is echter wat men onder ubiquitair verstaat. Als hiermee wordt bedoeld dat men onder de gezonde individuen regelmatig virus aantreft — in ieder geval in zulk een frequentie dat men van percentages zou kunnen spreken — dan wijzen onze gegevens er op dat deze voorstelling niet juist is.

De circulatie der poliovirussen is toch bijvoorbeeld in de zomer van 1958 zo beperkt geweest dat in de leeftijdsgroep der 0—5 jarigen — die door het gemak waarmee zij worden besmet als indicatoren van het voorkomen van poliovirussen kunnen worden beschouwd — bij 1394 kinderen wel veel enterovirussen werden gekweekt maar geen enkele maal poliovirus. Het lijkt ons niet waarschijnlijk dat de in 1957/58 doorgevoerde vaccinaties dit zouden kunnen verklaren. Ook het feit dat in de besmette gezinnen — zoals uit virologisch en serologisch onderzoek blijkt — de niet-immune ouderen minder worden besmet dan de jongste leeftijdsgroepen wijst op de betrekkelijke besmettelijkheid van deze virussen.

De volgende voorstelling is naar onze mening meer in overeenstemming te brengen met de waargenomen feiten: In de landen met een hoog hygiënisch peil is de circulatie der poliovirussen niet meer zo intensief dat de zuigelingen en jongste kinderen in de minst tot verlammingen gepredisponeerde leeftijd zich een actieve immuniteit verwerven. De besmettingen worden naar een latere leeftijd verschoven waarbij meer verlammingen en meer en meer epidemieën ontstaan en waarbij ook ouderen het slachtoffer worden.

In de interepidemische jaren circuleren de poliovirussen op bijzonder beperkte schaal en besmetten slechts enkelen. Door de voortdurende toevloed van niet meer passief-immune zuigelingen groeit het reservoir der vatbaren voortdurend aan. Heeft de interepidemische periode enige jaren geduurd dan zijn de voorwaarden voor het ontstaan van een epidemie geschapen. Op dezelfde wijze als wij zien dat mazelen-epidemieën elkaar met regelmaat opvolgen afhankelijk van het aantal vatbaren en de mate van contact, neemt ook de poliomyelitis epidemische vormen aan zodra er voldoende vatbaren zijn. De dan ontstane grote circulatie bij de jongere leeftijdsgroepen stelt ook de ouderen aan verhoogde besmettingskansen bloot. Voor zover zij nog geen antistoffen hadden gevormd hebben zij dan een verhoogde kans bij eventueel contact met ziekteverschijnselen te reageren.

Het duidelijkst komt dit epidemiologische beeld naar voren bij de epidemieën van type I. Mogelijk wordt de ernst hiervan enigszins getemperd, indien voorafgaande jaren een verhoogde circulatie van type II hebben gegeven, welke besmetting in de regel veel minder ziektegevallen veroorzaakt.

Deze voorstelling komt dus in grote trekken overeen met de „narrow stream” theorie van Agerholm, die ook wijst op de dikwijls zeer beperkte circulatie der poliovirussen en op het infectieuze karakter van

de ziekteverwekkers, dat ook in ons onderzoek herhaaldelijk tot uiting is gekomen. Het feit, dat zowel in de jaren met weinig ziektegevallen als bij de grote epidemieën de toeneming steeds in de zomer of nazomer valt heeft nog in geen enkele theorie een verklaring gevonden. Alleen in dat jaargetijde schijnen de poliovirussen, evenals de andere enterovirussen, zich onder de bevolking gemakkelijk te kunnen verspreiden waartegenover de verspreiding in de gezinnen onafhankelijk van het seizoen blijkt te zijn.

Ook hebben wij nog geen antwoord gekregen op de vraag in welke mate het locale karakter van epidemische verheffingen — waarbij zoals Van Loghem aantoonde de landsgrenzen soms worden overschreden — wordt bepaald door een samenspel van toevallig plaatselijk verhoogde verspreiding van een der virussen en van de grootte van het reservoir der vatbaren onder de bevolking.

Voortgezet serologisch en virologisch onderzoek zal ons misschien een inzicht hierin kunnen geven. De massa-vaccinaties zullen echter hun invloed op de epidemiologie van de poliomyelitis doen gelden zodat deze belangrijke wijzigingen kan ondergaan. Misschien zal hierdoor de epidemiologie van de poliomyelitis in de medische historie als een onopgelost vraagstuk blijven bestaan, al blijft de hoop dat studie der andere enterovirussen door analoge redenering tenslotte toch een redelijke verklaring mogelijk zal maken.

SAMENVATTING

De resultaten van ons onderzoek kunnen in twee gedeelten worden gesplitst, enerzijds de uitkomsten van de bewerkte aangiftecijfers, anderzijds de gegevens die werden verkregen door het epidemiologische gezinsonderzoek, met behulp van virologische en serologische methoden.

De medewerking van de Geneeskundige Hoofdinspectie alsmede die van de provinciale Geneeskundige Inspecteurs maakte het mogelijk enkele tot dusverre onbelichte aspecten, betreffende de poliomyelitis in Nederland, nader te bestuderen.

De verschuiving van het aantal ziektegevallen naar de oudere leeftijdsklasse, zoals die in het buitenland merkbaar is, wordt in ons land, ten gevolge van de bevolkingsopbouw gedurende de laatste jaren, in de procentuele verhoudingen gemaskeerd. Wanneer wij echter de morbiditeitscijfers van de afzonderlijke leeftijdsgroepen beschouwen, dan blijkt daaruit dat ook in Nederland een verschuiving naar de oudere leeftijdsgroepen heeft plaats gehad. In de grafiek (bijlage IV) komt dit duidelijk tot uiting.

De cohorten die in de interepidemische jaren vlak na de epidemie van 1929—1930 zijn geboren, hebben als adolescenten en jonge volwassenen telkens in opeenvolgende epidemieën een verhoogde morbiditeit. Deze leeftijdsgroep neemt in de epidemieën van 1947, 1952 en 1956 een uitzonderingspositie in. De morbiditeit was in de eerste epidemische jaren vooral in de noordelijke en oostelijke provincies hoog. Het westen van Nederland alsmede Zeeland en Noord-Brabant vertoonden een opvallend gering aantal malen een hoge morbiditeit. Pas de beide laatste epidemische jaren, 1952 en 1956, kwam de morbiditeit van de poliomyelitis in nagenoeg alle provincies boven de 10 gevallen per 100.000 inwoners. In hoeverre factoren als bevolkingsopbouw, gezinsgrootte en hygiëne naast de mate van isolement hiervoor van betekenis zijn geweest, valt moeilijk te zeggen.

Ook in de Nederlandse cijfers vindt men over het algemeen een hogere morbiditeit van de mannen vergeleken met die van de vrouwen, met uitzondering van de leeftijdsgroep van 20—24 jaar, waarin herhaalde

malen de vrouwen een hogere morbiditeit hadden. De morbiditeit van de recruten lag in de laatste epidemische jaren hoger dan die van alle 19-jarige mannen.

In de leeftijdsverdeling van de ziektegevallen van 1958 is reeds een aanwijzing te zien van de beschermende invloed van de vaccinatie.

Het epidemiologisch, virologisch en serologisch onderzoek werd uitgevoerd bij 71 gezinnen waar poliovirus circuleerde en 37 gezinnen waarin geen virus werd gekweekt. 4 scholen en 3 internaten werden bezocht. Van 898 personen werd een faeceskweek verricht, bij 587 van hen tweemaal of meer. Van 870 personen werd bepaald, met de in het Laboratorium voor de Gezondheidsleer gebruikelijke microtechniek (dr. F. Dekking), of een serumverdunding 1/5 al of niet antistoffen tegen de poliovirussen bevatte. Dit onderzoek werd bij 411 personen herhaald.

Voorts werden de faeces van 1394 kinderen zonder contact met poliomyelitis op aanwezigheid van enterovirussen onderzocht.

Niet alleen de virologische resultaten, maar ook de serologische bepalingen laten ons zien dat het in de gezinnen vooral de jongste leeftijdsgroepen zijn die met poliovirussen worden besmet. Was het percentage virusisolaties bij de 0-9 jarigen 48, bij de ouderen bedroeg dit 6. Ook het antistoffen-patroon was met deze ervaring in overeenstemming. Van de 84 0-9 jarige contactpersonen hadden 4 géén antistoffen tegen het circulerende virustype, bij de 142 10-jarige en oudere contactpersonen kwam dit 34 maal voor.

In de door ons onderzochte gezinnen leden meer jongens dan meisjes aan poliomyelitis, dit berust echter niet op een grotere besmettingskans. De jongens hadden in ons onderzoek even vaak antistoffen tegen de drie typen als de meisjes, namelijk bij 74 jongens werd 140 maal antistoffen tegen een poliovirus gevonden en bij 68 meisjes 128 maal. Dat de moeders aan een hogere besmettingskans blootstaan is uit onze cijfers zeer waarschijnlijk geworden. Van 77 moeders hadden 71 antistoffen tegen het circulerende type, bij 72 vaders was dit slechts 46 maal het geval.

In ons onderzoek bleek dat de poliovirussen zich in de gezinnen makkelijker verspreiden dan op de scholen.

De ter beschikking gekomen gegevens tonen aan dat de mate van verspreiding van de poliovirussen in de omgeving van de patiënt, hier dus de gezinnen, 's zomers en 's winters nagenoeg gelijk is. Door de kleine aantallen was het niet mogelijk na te gaan of er wat dit betreft tussen de typen nog verschillen zijn.

De virusuitscheiding was zowel bij de contactpersonen als bij de patiënten van betrekkelijk korte duur. Van de 57 positieve patiënten hadden 4—6 weken na het begin van de ziekte nog slechts 8 virus in de ontlasting. Van 61 positieve contactpersonen waren er na 3 weken nog 21 virusdrager.

Het regelmatige voorkomen van gevallen van poliomyelitis in het niet-epidemische jaar 1957 wijst erop, dat de poliovirussen nog een vrij grote verspreiding onder de bevolking hadden. Ook in 1958 veroorzaakten alle 3 typen ziektegevallen.

Toch mag men aannemen dat de circulatie van poliovirussen in het jaar 1958 aanzienlijk minder is geweest dan het jaar tevoren. Niet alleen het geringe aantal ziektegevallen pleit hiervoor, ook het onderzoek van de 1528 faecesmonsters van 1394 kinderen tot en met 5 jaar die geen contact hadden met poliomyelitispatiënten versterkt deze mening in hoge mate. Hoewel hieruit regelmatig enterovirussen werden geïsoleerd konden er geen poliovirussen worden gekweekt. Wanneer men aanneemt dat kinderen jonger dan 6 jaar, lijdende aan niet door *Shigella's* of *Salmonella's* veroorzaakte diarree en contactpersonen hiervan als indicatoren voor de circulatie van enterovirussen kunnen worden beschouwd, dan blijkt uit ons onderzoek dat in ieder geval in 1958 poliovirussen slechts op zo geringe schaal circuleerden, dat zij buiten het besmette gezin van poliomyelitispatiënten niet konden worden aangetoond. Daarentegen werd in 1957 een aantal malen bij een herhalingsonderzoek poliovirus van een ander type gevonden dan waarmee de patiënt oorspronkelijk was besmet of bleek uit de vorming van antistoffen een dergelijke besmetting plaats te hebben gehad. Een dubbele infectie werd bij het eerste onderzoek eenmaal waargenomen. Indien men zulke gezinnen eveneens als indicatoren mag beschouwen dan zouden deze bevindingen wijzen op een veel uitgebreidere circulatie van poliovirussen in dat jaar. Uit het onderzoek is dus gebleken dat de circulatie van poliovirussen in de niet-epidemische jaren zeer veel geringer is dan in de jaren waarin een epidemie optreedt.

SUMMARY

The results of our study can be divided into two parts, viz., the results of evaluating the notification figures, and the data obtained by epidemiological examination of families, using virological and serological methods.

The co-operation of the Medical Chief Inspection and of the Provincial Medical Inspectors allowed a closer study of a few aspects which have so far been unexplained.

The shift of the frequency towards the higher age groups, as observed in other countries, is masked in the Netherlands by the percentile relationships as a result of the population structure in these last few years. However, the morbidity rates at the various ages show a shift towards the higher age groups in our country too. This is clearly shown by graphs (Appendix IV).

Those born in the interepidemic years shortly after the epidemic 1929-1930, show a higher morbidity in three successive epidemics when they are adolescents or young adults. This age group occupied an exceptional place in the epidemics of 1947, 1952 and 1956.

In the first epidemic years the morbidity was especially high in the northern and eastern provinces. The western part of the Netherlands, Zeeland and Noord-Brabant showed a high morbidity in a strikingly small number of epidemics. Only in the last two epidemic years, 1952 and 1956, did the poliomyelitis morbidity rise to over 10 cases per 100,000 inhabitants in practically all the provinces. It is difficult to say to what extent factors such as population structure, family size and hygiene, together with the degree of isolation, have been of influence.

The figures on the Netherlands also show in general a higher morbidity in men than in women, with the exception of the 20-24 age group, in which the female morbidity was repeatedly higher. The morbidity among recruits in the last few epidemic years was higher than among all men of 19.

The age distribution of the cases of 1958 suggested the protective effect of vaccination.

The epidemiological, virological and serological study concerned 71 families where poliovirus circulated and 37 families where no virus could

be isolated. Four schools and 3 boarding schools were visited. Cultures of the stools of 898 patients and contacts were made; in 587 persons more than once. The microtechnique used in the Laboratory of Hygiene (Dr. F. Dekking) was applied to serum dilutions 1/5 of 870 persons to determine whether they contained antibodies against poliovirus. In 411 persons this test was repeated.

The stools of 1394 children without contact with poliomyelitis were examined for the presence of enteroviruses.

Not only the virological results but also the serological tests show that in particular the young age groups become infected with poliovirus. In contacts in 48% of the 0-9 year group and in 6% of the older groups virus was isolated. The antibody pattern was also in agreement with this experience. Out of the 84 contacts of 0-9 years, 4 had no antibodies against the circulating type of virus; this was also the case in 34 of the 142 contacts of 10 years and older. In the families examined more boys than girls had poliomyelitis, but this was not due to a greater risk of infection in the boys. The boys examined had as often antibodies against the three types as the girls, viz. 140 times in 74 boys and 128 times in 68 girls. Our figures make it highly probable that the mothers run a greater risk of infection. Out of 77 mothers, 71 had antibodies against the circulating type; among 72 fathers only 46 showed such antibodies.

Our investigations made it clear that the polioviruses spread easier in families than at school.

The data available show that the degree of spread of the polioviruses in the patient's surroundings, i.e. in the family is practically the same in summer and winter. The small numbers make it impossible to determine whether there are differences between the types in this respect.

The virus excretion was of fairly short duration both in contacts and in patients. Of 57 positive patients, only 8 had virus in the faeces 4-6 weeks after onset of the disease; among 61 positive contacts there were 21 carriers after 3 weeks.

The regular occurrence of poliomyelitis cases in the non-epidemic year 1957 indicates that the polioviruses were still fairly widely spread among the population. In 1958 also, patients affected by all 3 types were observed. Still, the circulation of polioviruses in 1958 may be assumed to have been considerably smaller than in the preceding year. This assumption is not only based on the small number of patients, but convincingly borne out by examination of 1528 faecal samples of 1394 children up to 5 yr. of age, who had had no contact with poliomyelitis patients. Although enteric viruses could repeatedly be isolated from

these samples, no polioviruses could be cultivated. Assuming that children under 6 yr., with diarrhoea not due to *Shigella* or *Salmonella*, and the contacts of the same age group may be regarded as indicators of the circulation of enteric viruses, our study shows that, at least in 1958, polioviruses circulated on such a small scale that they could not be demonstrated outside the infected family of polio patients. However, in 1957, repeated examination revealed a poliovirus of another type than that with which the patient had been infected the first time, or the formation of antibodies showed that there had been such an infection. Only one case of double infection was found at the first examination. If such families were also regarded as indicators, these findings would be evidence of a much more extensive circulation of polioviruses in that year. The conclusion is that the circulation of polioviruses in non-epidemic years is much less intense than in the years in which an epidemic takes place.

LITERATUUR

- AGERHOLM, M., 1953. Epidemic poliomyelitis and its prevention.
Lancet, **265**, 287.
- AGERHOLM, M., 1955. Quarantine measures in poliomyelitis.
Lancet, **268**, 1327.
- AGERHOLM, M., 1957. Quarantine in poliomyelitis.
Lancet, **272**, 1290.
- ANDERSON, G. W. en SKAAR, A. E., 1951. Poliomyelitis occurring after antigen injections.
Pediatrics, **7**, 741.
- ARMSTRONG, C., 1939. The experimental transmission of poliomyelitis to the eastern cotton rat *sigmodon hispidus hispidus*.
Publ. Hlth. Rep., **54**, 1719.
- ARMSTRONG, C., 1939. Succesful transfer of the Lansing strain of poliomyelitis virus from the cotton rat to the white mouse.
Publ. Hlth. Rep., **54**, 2302.
- ARMSTRONG, C., 1951. Atmospheric conditions and the spread of poliomyelitis.
Amer. J. Publ. Hlth., **41**, 1231.
- AYCOCK, W. L., 1942. Tonsillectomy and Poliomyelitis.
Medicine, **21**, 65.
- AYCOCK, W. L., 1946. Acute poliomyelitis in pregnancy. Its occurrence according to the month of pregnancy and sex of fetus.
New Engl. J. Med., **235**, 160.
- BENJAMIN, B. en LOGAN, W. P. D., 1953. Geographical and social variation in the incidence of notified poliomyelitis.
Brit. J. Prev. Soc. Med., **7**, 131.
- BHATT, P. N., BROOKS, M. en FOX, J. P., 1955. Extent of infection with poliomyelitis virus in household associates of clinical cases.
Amer. J. Hyg., **61**, 287.
- BIEMOND, A., 1953. Ruggemergs en perifere zenuwziekten.
- BODIAN, D., 1952. A reconsideration of the pathogenesis of poliomyelitis.
Amer. J. Hyg., **55**, 414.
- BODIAN, D., 1952. Pathology and pathophysiology of poliomyelitis.
Papers and discussions presented at the Second International Poliomyelitis Conference, 61.
- BODIAN, D. en PAFFENBARGER, R. S., 1954. Poliomyelitis infections in households, frequency of viraemia and specific antibody response.
Amer. J. Hyg., **60**, 83.
- BODIAN, D., 1954. Viraemia in experimental poliomyelitis.
Amer. J. Hyg. **60**, 339 en 358.

- BODIAN, D., 1952. Pathogenesis of poliomyelitis.
Amer. J. Publ. Hlth., **42**, 1388.
- BODIAN, D., 1956. Poliovirus in chimpanzee tissues after virus feeding.
Amer. J. Hyg., **64**, 181.
- BORGHANS-DELVAUX, J. M., BORGHANS, J. G. A., HOFMAN, B., KRET, A., IN 'T VELD, A. en VERLINDE, J. D., 1957. De besmettingskans met poliomyelitisvirus in gezin en school.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **101**, 1354.
- BORGHANS-DELVAUX, J. M., 1958. De complementbindingsreactie bij poliomyelitis.
Acad. Proefschrift Leiden.
- LE BOUVIER, G. L., 1957. On the rise and decline of poliovirus antibodies in different human populations.
Amer. J. Hyg., **66**, 342.
- BRADLEY, W. H., 1953. Subclinical poliomyelitis infections.
Lancet, **265**, 1151.
- BROWN, G. C., 1953. Virus excretions and antibody responses in clinical and subclinical cases of poliomyelitis.
Ann. N.Y. Acad. Sci., **61**, 989.
- CASALS, J., OLITSKY, P. K. en SABIN, A. B., 1952. Development, persistence and significance of type II poliomyelitis complement fixing antibodies in man.
J. Exp. Med., **96**, 35.
- COBB, S. W., STUART, J. en MENGERT, W. F., 1953. Poliomyelitis and pregnancy.
Obst. Gyn., **2**, 379.
- COMMITTEE on typing of the National Foundation for infantile Paralysis, 1951.
Amer. J. Hyg., **54**, 191.
- COMMITTEE on typing of the National Foundation for infantile Paralysis, 1953.
Amer. J. Hyg., **58**, 74.
- DANE, D. M. S. en MOYA-BRIGGS, E., 1956. Incidence of previous type II infection in patients with type I paralytic poliomyelitis.
Lancet, **271**, 851.
- DAUER, C. C., 1948. Trends in age distribution of poliomyelitis in the United States.
Amer. J. Hyg., **48**, 133.
- DAVIS, D. C., MELNICK, J., 1957. Two additional examples of viraemia in a symptomatic poliomyelitis.
Pediatrics, **20**, 975.
- DELVILLE, J. P., PATTIJN, S. R., 1957. Etude épidémiologique et virologique de l'épidémie de poliomyélite d'Elisabethville en 1954—1955.
Ann. Soc. Belge Med. Trop., **37**, 19.
- DELVILLE, J. P. en PATTIJN, S. R., 1958. Epidémiologie de la poliomyélite au Congo-belge et au Ruanda-Urundi. Etat actuel de nos connaissances.
Ann. Soc. belge Méd. trop., **38**, 283.
- DEPARIS, M., 1956. Données récentes sur l'épidémiologie de la poliomyélite.
Bull. Acad. nat. méd. (Paris), **139**, 309.
- EKLUND, C. M. en LARSON, C. L., 1956. Outbreak of type 3 poliomyelitis on St. Paul island, Alaska.
Amer. J. Hyg., **63**, 115.
- ENDERS, J. F., WELLER, T. H. en ROBBINS, F. C., 1949. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human and embryonic tissues.
Science, **109**, 85.

- ENDERS, J. F., 1955. The present status of tissue culture technics in the study of the poliomyelitis viruses.
W.H.O. Monograph Series No. 26, 269.
- ENGELHARDT, J. en VAN WEERDEN, G. J., 1956. Diagnostiek van de ademhalingsverlamming bij poliomyelitis anterior acuta en de indicatie voor kunstmatige ademhaling.
Mschr. Kindergeneesk., 24, 246.
- FABER, H. K., SILVERBERG, R. J. en DONG, L., 1953. Studies on entry and egress of poliomyelitic infection.
J. Exp. Med., 97, 455.
- FENDALL, N. R. E. en LAKE, B. M., 1958. Poliomyelitis in Kenya.
J. Trop. Med. Hyg., 61, 135.
- FLEXNER, S. en LEWIS, P. A., 1909. The transmission of acute poliomyelitis to monkeys.
J. Amer. Med. Ass., 53, 1639.
- FLEXNER, S. en LEWIS, P. A., 1910. Experimental poliomyelitis in monkeys. Active immunization and passive serum protection.
J. Amer. Med. Ass., 54, 1780.
- FLEXNER, S., 1937. Reinfection in experimental poliomyelitis.
J. Exper. Med., 65, 497.
- FOX, J. P. en GELFAND, H. M., 1955. Immunizing infections with polioviruses and sero-immune patterns in Southern Louisiana.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 61, 968.
- FOX, J. P., GELFAND, H. M., LE BLANC, D. R. en CONWELL, D. P., 1956. A continuing study of the acquisition of natural immunity to poliomyelitis in representative Louisiana households.
Amer. J. Publ. Hlth., 46, 283.
- FOX, J. P., GELFAND, H. M., LE BLANC, D. R. en CONWELL, D. P., 1957. Studies on the development of natural immunity to poliomyelitis in Louisiana.
Amer. J. Hyg., 65, 344.
- FOX, J. P., 1957. Epidemiology of poliomyelitis in populations before and after vaccination.
4th International Poliomyelitis Conference Geneva.
- FREYCHE, M. J. en PAYNE, A. M. M., 1955. Poliomyelitis in 1953.
Bull. W. H. O., 12, 595.
- FREYCHE, M. J. en NIELSEN, J., 1955. Incidence of poliomyelitis since 1920.
W. H. O. Monograph Series No. 26, 59.
- FUITE, K., 1957. Tonsillectomie en poliomyelitis.
Mschr. Kindergeneesk., 25, 168.
- GALLOWAY, T. C., 1957. Relation of tonsillectomy and adenoidectomy to poliomyelitis.
J. Amer. Med. Ass., 163, 519.
- GARD, S., 1953. Studies on the epidemiology of poliomyelitis.
Arch. ges. Virus Forsch., 5, 110.
- GEAR, J. H. S., MEASROCH, V., BRADLEY, J. en FAERBER, G. I., 1951. Poliomyelitis in South Africa.
S. Afr. Med. J., 25, 297.
- GEAR, J. H. S., 1952. The extra human sources of poliomyelitis. Papers and discussions presented at the 2nd International Poliomyelitis Conference, 343.
- GEAR, J. H. S., 1955. Poliomyelitis in the under developed areas in the world.
W. H. O. Monograph Series No. 26, 31.

- GELFAND, H. M., FOX, J. P. en LE BLANC, D. R., 1957. The enteric flora of a population of normal children in Southern Louisiana.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., **6**, 521.
- GELFAND, H. M., FOX, J. P. en LE BLANC, D. R., 1957. Observations on natural poliomyelitis infections in immunized children.
Amer. J. Publ. Hlth., **47**, 421.
- GELFAND, H. M., LE BLANC, D. R., FOX, J. P. en CONWELL, D. P., 1957. Studies on the development of natural immunity to poliomyelitis in Louisiana.
Amer. J. Hyg., **65**, 367.
- GELFAND, H. M., 1957. Natural infection with poliomyelitis viruses and other enteric viruses in man.
J. Louisiana Med. Soc., **109**, 237.
- GISPEN, R., 1957. Vaccinatie tegen poliomyelitis.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **101**, 1813.
- GODENNE, M. O. en RIORDAN, J., 1955. Tissue culture diagnosis of poliomyelitis and aseptic meningitis.
J. Amer. Med. Ass., **158**, 707.
- GREENBERG, M. en ABRAMSON, H., 1952. The relation between recent injections and paralytic poliomyelitis in children.
Amer. J. Publ. Hlth., **42**, 142.
- HAAS, V. H. en ARMSTRONG, C., 1940. Immunity to the Lansing strain of poliomyelitis as revealed by the protection test in white mice.
Publ. Hlth. Rep., **55**, 1061.
- HALL, W. J., NATHANSON, N., en LANGMUIR, A. D., 1957. Age distribution of poliomyelitis in U.S. in 1955.
Amer. J. Hyg., **66**, 214.
- HAMMON, W. M. en ROBBERTS, E. C., 1948. Serum neutralizing antibodies to the infecting strain of virus in poliomyelitis patients.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), **69**, 256.
- HAMMON, W. M., LUDWIG, E. H., SATHER, G. E. en YOHAN, D. S., 1957. Comparative studies on patterns of family infections with polioviruses and E.C.H.O. virus type 1 on an American military base in the Philippines.
Amer. J. Publ. Hlth., **47**, 802.
- HAMMON, W. M. en LUDWIG, E. H., 1957. Possible protective effect of previous type II infection against paralytic poliomyelitis due to type I virus.
Amer. J. Hyg., **66**, 274.
- HEMMES, G. D., 1947. Over de epidemiologie van de poliomyelitis anterior acuta.
Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., **91**, 368.
- HORSTMAN, D. M., 1950. Acute poliomyelitis. Relation of physical activity at the time of onset to the course of the disease.
J. Amer. Med. Ass., **142**, 236.
- HORSTMAN, D. M., 1952. Poliomyelitis virus in blood of orally infected monkeys and chimpanzees.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), **79**, 417.
- HORSTMAN, D. M., 1953. Poliomyelitis virus in human blood during the minor illness and the asymptomatic infection.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), **82**, 433.

- HORSTMAN, D. M. en KRAFT, L. J., 1955. Poliomyelitis and other antibody patterns in natives of Tahiti and Raiatea.
J. Immunol., **75**, 249.
- HORSTMAN, P., IPSEN, J. en LASSEN, H. C. A., 1946. Poliomyelitis anterior acuta hos gravide.
Nordisk. Med., **30**, 807.
- HOWE, H. A., 1954. Studies on active immuno-genesis in poliomyelitis.
Amer. J. Hyg., **60**, 371.
- ISACSON, P., MELNICK, J. L. en WALTON, M., 1957. Poliovirus infections in household units.
Amer. J. Hyg., **65**, 29.
- JUNGEBLUT, C. W., 1936. On the mechanism of immunity in experimental poliomyelitis.
J. Infect. Dis., **58**, 150.
- JUNGEBLUT, C. W. en HUENEKENS, E. J., 1950. Studies on viraemia in poliomyelitis.
J. Pediatr., **44**, 20.
- KARNER, A., 1957. Poliomyelitis in 1954 im Waldviertel.
Wien. Klin. Wschr., **69**, 47.
- KELLY, S., WINSSER, J. en WINKELSTEIN, W., 1957. Poliomyelitis and other enteric viruses in sewage.
Amer. J. Publ. Hlth., **47**, 72.
- KERR, W. G. en PEASE, N. J., 1956. Severe localized epidemic of infantile paralysis in the tropics.
Brit. Med. J., **4979**, 1337.
- KERSTING, G., LENNARTZ, H. en PETTE, H., 1956. Neuere Untersuchungen zur Pathogenese der Poliomyelitis.
Münch. Med. Wschr., **98**, 1684.
- KIBRICK, S., 1955. Comparative susceptibility of roller tube cultures of different tissues to poliomyelitis viruses.
Ann. N.Y. Acad. Sci., **61**, 822.
- KLING, C., LEVADITI, C. en HORNUS, G., 1934. Comparaison entre les divers modes de contamination du singe par le virus poliomyélitique (voies digestives et naso-pharyngée).
Bull. Acad. Méd. (Paris), **111**, 709.
- KOLK, H. J., 1946. De poliomyelitis epidemic in Nederland in 1938 en 1939.
Acad. Proefschrift, Groningen.
- KOPROWSKI, H., JERVIS, G. A. en NORTON, T. W., 1952. Immune response to poliomyelitis virus in man.
Amer. J. Hyg., **55**, 108.
- KOPROWSKI, H., 1956. Immunization against poliomyelitis with living attenuated virus.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., **5**, 440.
- KRET, A., 1955. The propagation of poliomyelitis virus and some other viruses in cultures of transplantable mouse carcinoma and sarcoma cells.
Arch. ges. Virus Forsch., **6**, 326.
- LAHELLE, O., 1957. Multiplication of polio and E.C.H.O. viruses in tissue cultures prepared from human amniotic membranes.
Acta Path. Microbiol. Scand., **40**, 436.
- LANDSTEINER, K. en POPPER, E., 1908. Mikroskopische Präparate von einem menschlichen und zwei Affenrückenmarken.
Wien. Klin. Wschr., **21**, 1830.
- LAPINLEIMU, K., 1956. A study of the occurrence of poliomyelitis and of neutralizing antibodies against the three types of poliomyelitis virus in Finland.

- Ann. Med. Exp. Biol. Fenn., **34**, suppl. 11.
- LAUFER, I., 1958. A severe epidemic of poliomyelitis in the Western Province of Tanganyika in 1956.
J. Trop. Med., **61**, 4.
- LEDINKO, N., RIORDAN, J. T. en MELNICK, J. L., 1952. Multiplication of poliomyelitis viruses in tissue cultures of monkey testes.
Amer. J. Hyg., **55**, 323.
- LENNARTZ, H. en ROHDE, B., 1956. Die Häufigkeit der Kontaktinfektion bei der Poliomyelitiserkrankung.
Mschr. Kinderheilk., **104**, 311.
- LÉPINE, P., SÉDALLIAN, P. en SAUTER, V., 1939. Sur la présence du virus poliomyélitique dans les matières fécales et sa longue durée d'élimination chez un porteur sain.
Bull. Acad. Méd. (Paris), **122**, 141.
- LÉPINE, P., 1957. Immunité naturelle et vaccination contre la poliomyélite.
La Presse Médicale, **65**, 1818.
- LI, C. P. en SCHAEFFER, M., 1953. A simplified method for cultivation of poliomyelitis virus in tissue culture.
Science, **118**, 107.
- LOGAN, W. P. D., 1952. Distribution of poliomyelitis by sex, age and geographical area.
Monthly Bull. Ministry Hlth., **11**, 147.
- VAN LOGHEM, J. J., 1947. De verspreidingswijze van poliomyelitis anterior acuta.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **91**, 1026.
- VAN LOGHEM, J. J., 1953. Nieuwe inzichten in de epidemiologie van de poliomyelitis anterior acuta.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **97**, 954.
- VAN LOGHEM, J. J., 1955. De epidemiologische toeneming van poliomyelitis in Nederland en het naaste buitenland gedurende het jaar 1952.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **99**, 183.
- VAN LOGHEM, J. J., 1955. Isomorbiditeit, synchronisme, sporadiciteit en haardvorming bij epidemische toeneming van poliomyelitis.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **99**, 1554.
- VAN LOGHEM, J. J., 1956. Seizoensepidemie en haardvorming bij poliomyelitis anterior acuta.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **100**, 1627.
- VAN LOGHEM, J. J., 1956. Algemene epidemiologie.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **100**, 2299.
- VAN LOGHEM, J. J., 1957. Betrekking tussen poliomyelitisvirus en gemeenschap.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **101**, 275.
- MC. CLOSKEY, B. P., 1950. Recent developments in epidemiology of poliomyelitis, with special reference to the epidemic of 1949.
Med. J. Australia, **33**, 613.
- MC. LEOD, W. P., 1951. Poliomyelitis and diphtheria immunization in Belfast.
Brit. Med. J., **1**, 736.
- MACRAE, A. D., 1957. Poliomyelitis studies in an isolated Scottish community.
Brit. Med. J., **1**, 368.
- VON MAGNUS, H., GEAR, J. en PAUL, J. R., 1955. A recent definition of poliomyelitis viruses.
Virology, **1**, 185.

- MARTI, J., 1957. Epidemiologische Beobachtungen bei der Poliomyelitis-epidemie 1956 in Basel und Umgebung.
Schweiz. Med. Wschr., **87**, 1459.
- MELNICK, J. L., 1947. Fly abatement studies in urban polio-epidemics during 1945.
Publ. Hlth. Rep., **62**, 910.
- MELNICK, J. L., 1947. Poliomyelitis virus in urban sewage in epidemic and in non-epidemic times.
Amer. J. Hyg., **45**, 240.
- MELNICK, J. L. en RIORDAN, J. T., 1952. Protein free nutrient media in stationary and roller tube cultures.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), **81**, 208.
- MELNICK, J. L. en LEDINKO, N., 1953. Development of neutralizing antibodies against the three types of poliomyelitis virus during an epidemic period.
Amer. J. Hyg., **58**, 207.
- MELNICK, J. L., 1954. Application of tissue culture methods to epidemiological studies of poliomyelitis.
Amer. J. Publ. Hlth., **44**, 571.
- MELNICK, J. L., 1955. Antigenic crossings with poliovirus types.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), **89**, 131.
- MELNICK, J. L., 1955. Serological epidemiology of poliomyelitis.
Amer. J. Publ. Hlth., **45**, 429.
- MELNICK, J. L., 1956. A winter outbreak of poliomyelitis in New-York city. The complement fixation test as an aid in rapid diagnosis.
Amer. J. Hyg., **63**, 95.
- MELNICK, J. L., WALTON, M., ISACSON, P. en CARDWELL, W., 1957. Environmental studies of endemic enteric virus infections, community sero-immune patterns and poliovirus infection rates.
Amer. J. Hyg., **65**, 1.
- MELNOTTE, P., GERBANT, P., DEBRY, G. en LORRAIN, J., 1958. Les modes de transmission de la poliomyélite d'après les renseignements de l'épidémie de Lorraine 1957.
Rev. Méd. Nancy, **83**, 463.
- MILES, J. A. R., 1957. Changing views of the epidemiology of poliomyelitis.
New Zeal. Med. J., **56**, 316.
- MILES, J. A. R., AUSTIN, F. J. en CAUGHEY, J. E., 1958. Antibody development during a polio epidemic.
J. Hyg., **56**, 347.
- MILLER, C. A. en WENNER, H. A., 1954. Antibody responses to naturally occurring poliomyelitis infections in children.
Pediatrics, **14**, 573.
- MINKENHOF, J. E. en DEKKING, F., 1956. Tonsillectomie en bulbaire poliomyelitis.
Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde, **100**, 3119.
- MORGAN, J. F., MORTON, H. J. en PARKER, R. C., 1950. Nutrition of animal cells in tissue culture.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), **73**, 1.
- MOSES, S. H., 1948. Report on the epidemic of anterior poliomyelitis in the Nicobar islands.
Indian Med. Gaz., **83**, 355.
- NIHOUL, E., 1956. Données épidémiologiques sur l'épidémie de poliomyélite de 1955.
Bruxelles Médicale., **36**, 1215.

- NOORDAM, A. L., 1957. De bestrijding van de poliomyelitis.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 100, 1595.
- NOORDAM, A. L., DEKKING, F. en SCHRICKX, A. M. Voorkomen van antistoffen tegen poliomyelitis bij Amsterdamse kinderen.
Ter perse.
- OKER-BLOM, N. en STRANDSTRÖM, N., 1956. Studies on the epidemiology of poliomyelitis in an island community.
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn., 34, 170.
- OLIN, G., 1951. The epidemiologic pattern of poliomyelitis in Sweden from 1905—1950. Second International Poliomyelitis Conference, 367.
- OLIN, G. en WESSLÉN, T., 1957. Sero-immune patterns for poliomyelitis in Sweden.
Arch. Ges. Virus Forsch., 7, 191.
- ORFORD-SMITH, E. S. en COLE, B. E., 1954. A winter outbreak of poliomyelitis in Northern Alberta.
Canad. J. Publ. Hlth., 45, 495.
- PAFFENBARGER, R. S. en WATT, J., 1953. Poliomyelitis in Hidalgo county, Texas 1928.
Amer. J. Hyg., 58, 269.
- PAFFENBARGER, R. S., 1957. The effect of prior tonsillectomy on incidence and clinical type of acute poliomyelitis.
Amer. J. Hyg., 66, 131.
- PANDIT, C. G., 1948. Proceedings of the 4th International Congress on tropical medicine and malaria.
Washington D.C., 1, 546.
- PARKER, W. S., 1957. Strict quarantine in the control of poliomyelitis.
The Medical Officer, 97, 107.
- PARKER, W. S., 1958. The spread of poliomyelitis in Brighton in 1957.
The Medical Officer, 100, 127.
- PATTIJN, S. R., DELVILLE, J. P. en DRESSE, A., 1957. Recherche de virus poliomyélique et coxsackie dans les eaux d'égouts à Elisabethville.
Ann. Soc. Belge Med. Trop., 37, 99.
- PAUL, J. R., TRASK, J. D. en GARD, S., 1940. Poliomyelitis virus in urban sewage.
J. Exp. Med., 71, 765.
- PAUL, J. R., 1949. Poliomyelitis attack rates in American troops 1940—1948.
Amer. J. Hyg., 50, 57.
- PAUL, J. R., TRASK, J. D., BISHOP, M. B., MELNICK, J. L. en CASEY, A. E., 1941. The detection of poliomyelitis virus in flies.
Science, 94, 395.
- PAUL, J. R., 1947. Spread of poliomyelitis through rural and urban areas.
Yale J. Biol. Med., 19, 521.
- PAUL, J. R., MELNICK, J. L. en RIORDAN, J. T., 1952. Comparative neutralizing antibody patterns to Lansing (type II) poliomyelitis virus in different populations.
Amer. J. Hyg., 56, 232.
- PAUL, J. R. en HORSTMAN, D. M., 1955. A survey of poliomyelitis antibodies in French Morocco.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 4, 512.
- PAUL, J. R., 1955. Epidemiology of poliomyelitis.
W. H. O. Monograph Series No. 26, 9.

- PAUL, J. R. 1956. Indications for vaccination against poliomyelitis.
Amer. J. Med. Ass., **162**, 1585.
- PEARCE, R. D., 1957. Outbreak of poliomyelitis in a small urban community.
Lancet, **272**, 1323.
- PEART, A. F. W., 1949. An outbreak of poliomyelitis in Canadian Eskimos in winter time.
Canad. J. Publ. Hlth., **40**, 405.
- PEART, A. F. W., LAVERS, H. en NAGLER, E. P., 1953. A winter outbreak of poliomyelitis in Tatamagouche, Nova-Scotia, 1952.
Canad. J. Publ. Hlth., **44**, 400.
- PEETERS, H., 1938. Poliomyelitis.
Tijdschr. Soc. Geneesk., **16**, 223.
- PICHEL, J. I., 1950. The age incidence of poliomyelitis in Connecticut 1921—1947.
Yale J. Biol. Med., **22**, 327.
- PIERCE, W. F., 1958. Virologic and serologic studies in a family outbreak of poliomyelitis.
New. Engl. J. Med., **258**, 333.
- QUERSIN, L., DEKEGEL, D. en LECLERQ, J., 1956. Données de laboratoire sur l'épidémie de poliomyélite de 1955.
Bruxelles Médical, **36**, 920.
- RAMOS-ALVAREZ, M. en SABIN, A. B., 1958. Enteropathogenic viruses and bacteria.
J. Amer. Med. Ass., **167**, 147.
- RHODES, A. J., CLARK, E. M., KNOWLES, D. S., SHIMADA, F., GOODFELLOW, A. M., RITCHIE, R. C. en DONOHUE, W. L., 1950. Poliomyelitis virus in urban sewage.
Canad. J. Publ. Hlth., **41**, 248.
- RINDGE, M. E., 1957. Poliomyelitis in pregnancy, a report of 79 cases in Connecticut.
New Engl. J. Med., **256**, 281.
- VAN RIVER, H. E., 1956. Poliomyelitis 1956; the changing picture in the U.S. with Salk vaccin.
Pediat. Clin. N. America, May, 457.
- ROBBINS, F. C., ENDERS, J. F. en WELLER, T. H., 1950. Cytopathogenic effect of poliomyelitis viruses in vitro on human embryonic tissues.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.), **75**, 370.
- ROBBINS, F. C., WELLER, T. H. en ENDERS, J. F., 1952. Studies on the cultivation of poliomyelitis viruses in tissue culture.
J. Immunol., **69**, 673.
- RUSSELL, W. R., 1955. The management of acute poliomyelitis.
W. H. O. Monograph Series No. **26**, 137.
- SABIN, A. B., 1941. Flies as carriers of poliomyelitis virus in urban epidemics.
Science, **94**, 590.
- SABIN, A. B., 1947. The epidemiology of poliomyelitis problems of home and among the Armed Forces abroad.
J. Amer. Med. Ass., **134**, 749.
- SABIN, A. B. en WINSSER, J., 1953. Immunogenic effect of repeated ingestion of minute amounts of poliomyelitis virus.
Feder. Proc., **12**, 456.
- SABIN, A. B., 1955. Immunity in poliomyelitis with special reference to vaccination.
W. H. O. Monograph Series No. **26**, 297.
- SABIN, A. B., 1956. The significance of viruses recovered from the intestinal tracts of healthy infants and children.
Ann. N.Y. Acad. Sci., **66**, 226.

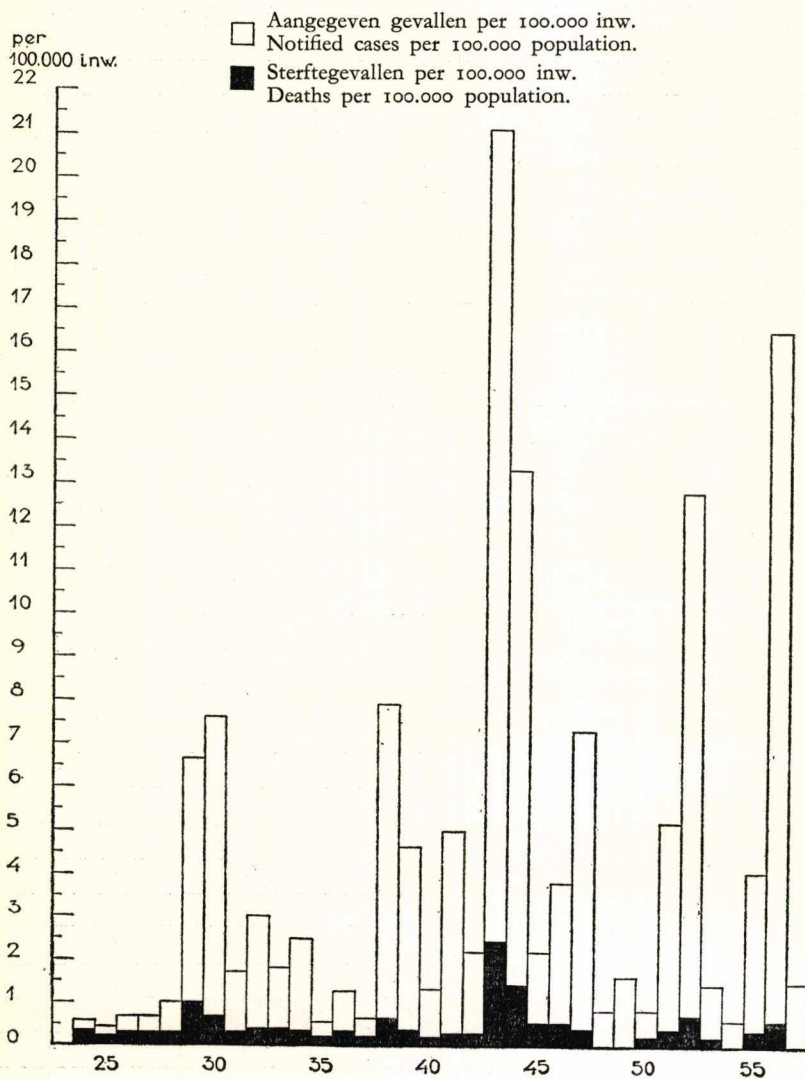
- SABIN, A. B., 1956. Present status of attenuated live virus poliomyelitis vaccine.
J. Amer. Med. Ass., **162**, 1589.
- SABIN, A. B., 1957. Properties and behaviour of orally administered attenuated poliovirus vaccine.
J. Amer. Med. Ass., **164**, 1216.
- SALK, J. E., 1956. Requirements for persistent immunity to poliomyelitis.
Amer. J. Med. Sci., **232**, 369.
- SALK, J. E., 1956. Antigenic potency of poliomyelitis vaccine. Influence on degree and duration of vaccine effect.
J. Amer. Med. Ass., **162**, 1451.
- SCHELTEMA, G., 1907. Mededeling over de poliomyelitis-opeenhoping 1905 en 1906 in Nederland.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **51**, 1673.
- SCHERER, W. F., SYVERTON, J. T. en GEY, G. O., 1953. Studies on the propagation in vitro of poliovirus.
J. Exp. Med., **97**, 695.
- SHWARTZMAN, G. en AARONSON, S. M., 1953. Poliomyelitis infection by parenteral routes made possible by cortisone.
Ann. N.Y. Acad. Sci., **56**, 793.
- SIEGEL, M. en GREENBERG, M., 1954. Variations in age distribution of poliomyelitis, comparative ratios of younger and older age groups.
J. Pediatr., **44**, 658.
- SIEGEL, M. en GREENBERG, M., 1954. Risk of paralytic and non-paralytic forms of poliomyelitis to household contacts.
J. Amer. Med. Ass., **155**, 429.
- SIEGEL, M. en GREENBERG, M., 1956. Poliomyelitis in pregnancy.
J. Pediatr., **49**, 280.
- SIEGEL, M., GREENBERG, M. en BODIAN, D., 1957. Presence of children in the household as a factor in the incidence of paralytic poliomyelitis in adults.
New Engl. J. Med., **257**, 958.
- SIEGENBEEK VAN HEUKELOM, 1918. Ziekte van Heine-Medin.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **54**, 1339.
- SPEIJER, N., 1946. De poliomyelitis epidemie in het kamp Westerbork, augustus—december 1943.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., **90**, 130.
- STEIGMAN, A. J. en SABIN, A. B., 1949. Antibody response of patients with poliomyelitis to virus recovered from their own alimentary tract.
J. Exp. Med., **90**, 349.
- STOKES, L. J. en MACRAE, A. D., 1957. Results of isolation by T.C. methods during 1956 of polio and other enteric viruses.
Monthly Bull. Min. Hlth. Publ. Hlth. Lab. Serv., **16**, 220.
- SUTHERLAND, I. N., 1956. Scottish data on the association between physical activity and severity of paralyses in poliomyelitis.
Brit. J. Prev. Soc. Med., **10**, 58.
- SVEDMYR, A., ENDERS, J. F. en HOLLOWAY, A., 1952. Complement fixation with Brunhilde and Lansing poliomyelitis viruses propagated in tissue culture.
Proc. Soc. Exp. Biol., **79**, 296.

- SVEDMYR, A., GULLMAR-ARVIDSON, M. en VON ZEIPPEL, G., 1958. Infections with poliovirus types II and III in day nurseries and an orphanage.
Acta Paediatr., 47, 46.
- SWIM, H. E. en PARKER, R. F., 1953. Method for establishing human cells in culture: susceptibility to poliomyelitis after prolonged cultivation.
Proc. Soc. Exp. Biol., 83, 577.
- SYVERTON, J. T. en SCHERER, W. F., 1952. Propagation of poliomyelitis viruses in vitro.
J. Exp. Med., 96, 355.
- TERBURGH, J. Th., 1930. De epidemiologie van de poliomyelitis in Nederland.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 74, 3528.
- THOORIS, G. en ROSEN, L., 1952. Aspect clinique d'une épidémie de poliomyélite en Océanie Française et importance des injections intramusculaires.
Presse Médicale, 60, 1712.
- TOP, F. H., 1958. Incidence of cranial nerve paralysis in poliomyelitis in relation to presence or absence of tonsils.
Paediatr., 21, 94.
- TOPLEY and WILSON's principles of bacteriology and immunity. 1956.
- TRASK, J. D., PAUL, J. R. en MELNICK, J. L., 1943. The detection of poliomyelitis virus in flies collected during epidemics of poliomyelitis.
J. Exp. Med., 77, 531.
- TURNER, T. B., HOLLANDER, D. H., BUCKLEY, S. en KOKKO, U. P., 1950. Age incidence and seasonal development of neutralizing antibodies to Lansing poliomyelitis virus.
Amer. J. Hyg., 52, 323.
- TYRELL, D. A. J., 1957. The incidence of infection with poliovirus and other viruses in cases of aseptic meningitis (non-paralytic polio) in Sheffield in 1954.
J. Hyg., 55, 457.
- VERJAAL, A., 1947. Poliomyelitis na vaccinatie en na verwonding.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 91, 3137.
- VERLINDE, J. D., 1953. Moderne opvattingen over het ontstaan en het beloop van de ziekte van Heine-Medin.
Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 97, 929.
- VERLINDE, J. D., KRET, A. en WIJLER, R., 1955. The distribution of poliomyelitis virus in cynomolgus monkeys following oral administration, tonsillectomy and intramuscular injection of diphtheria toxoid.
Arch. Ges. Virus Forsch., 6, 175.
- WALKER, A. J., 1956. Poliomyelitis in Kenya.
East. Afr. J. Med., 33, 169.
- WEHRLE, P. F. en HAMMON, W. M., 1957. Spread of poliovirus infection during an epidemic of unusual severity.
Amer. J. Hyg., 65, 386.
- WEHRLE, P. F., REICHERT, R., CARONARO, O. en PORTNOY, B., 1958. Influence of the prior active immunization on the presence of poliomyelitis virus in the pharynx and stools of family contacts of patients with paralytic poliomyelitis.
Paediatrics, 21, 353.
- WEINSTEIN, L., VOGEL, M. en WEINSTEIN, N., 1954. A study of the relationship of the absence of tonsils to the incidence of bulbar poliomyelitis.
J. Paediatr., 44, 14.

- WEINSTEIN, J., 1957. Influence of age and sex on susceptibility and clinical manifestations in poliomyelitis.
New Engl. J. Med., 257, 47.
- WELLER, T. H., ENDERS, J. F., ROBBINS, F. C. en STODDARD, M. B., 1952. The propagation of poliomyelitis viruses in suspended cell cultures of various human tissues.
J. Immunol., 69, 645.
- WENNER, H. A. en KAMITSUKA, P., 1957. Primary sites of virus multiplication of poliomyelitis virus in Cynomolgus monkeys.
Virology, 3, 429.
- VAN DER WEY, A. P., 1945. De poliomyelitis epidemie te Amsterdam in 1943.
Acad. Proefschrift Amsterdam
- WICKMAN, I., 1907. Beiträge zur Kenntniss der Heine-Medinsche Krankheit.
Berlin.
- WITKOP-OOSTENRIJK, G. A., 1955. Een onderzoek naar de invloed van endogene factoren bij de paralytische vorm van poliomyelitis anterior acuta.
Academisch proefschrift, Groningen.
- YOUNGNER, J. S., 1954. Monolayer tissue cultures, III Propagation of poliomyelitis viruses in cultures of dispersed monkey kidney cells.
J. Immunol., 73, 392.

Bijlage I Aangegeven gevallen van en sterfte aan poliomyelitis per 100.000 inwoners sinds 1924 in Nederland.

Appendix I Notified cases and lethality-rate of poliomyelitis per 100.000 population in the Netherlands since 1924.



Bron : Gen. Hoofdinspectie

Bijlage II b Poliomyelitis in Nederland. Morbiditeit in de provincies / 100.000 inwoners (1924-1957).
Appendix II b Poliomyelitis in the Netherlands. Morbidity rate per 100.000 population in the provinces, 1924-1957.

	Gron.	Friesl.	Dr.	Over.	Geld.	Utr.	N.-H.	Z.-H.	Zeel.	N.-Br.	Li.
1924	0.2	0.5	—	4.3	0.2	—	—	0.7	0.2	—	—
1925	0.7	0.5	—	1.0	0.6	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.4
1926	—	0.5	—	2.7	1.4	0.5	0.4	0.6	0.2	0.1	0.4
1927	0.2	0.5	0.4	0.6	1.5	—	1.2	0.2	—	0.8	0.4
1928	0.2	0.5	15.4	1	0.3	—	0.5	1	—	0.1	0.3
1929	9.2	2.7	8.6	4.6	3.6	5.5	4.6	6.3	10.5	5.3	19
1930	4.8	15.6	7.7	12.2	9.9	4.2	7.3	8.9	4	3.5	3.1
1931	1.7	3.8	2.7	2.1	0.6	2.2	1	1.5	2.4	1.3	4
1932	2.5	16	5	4.2	1.9	2.2	2.1	2	2.4	1.9	2.7
1933	0.2	1.4	1.2	1.2	1.4	1.3	1.6	3.4	0.8	0.6	1
1934	0.2	1.2	4.2	2.4	4.5	1.5	2.4	1.1	1.6	3.1	2.7
1935	2.2	0.7	0.8	1.2	0.2	0.6	0.2	0.5	0.8	0.5	0.5
1936	0.7	0.9	0.8	1.6	1.9	0.5	0.5	0.8	0.4	3.1	1
1937	0.2	0.4	0.4	—	0.9	1.3	1.1	0.3	1.5	0.5	1.1
1938	5.9	6.3	1.2	11.6	5.2	7.2	5.1	14.5	2.7	2.1	8.2
1939	2.6	6.1	4	1	16.1	2.5	4.1	2	1.1	6.3	1.1
1940	1.1	1.6	3.6	1.3	1.5	0.2	1.2	1.1	1.9	0.9	0.8
1941	49.4	4.0	16.6	3.6	3.3	0.6	1	2.4	0.3	3	3.2
1942	6.1	1.4	3.2	3.6	2.0	0.8	0.8	2.3	1.5	3	1.1
1943	8.8	74.3	37.5	7.2	10.6	14.5	58.8	9	2.6	3	1.9
1944	15.1	32	41.6	35.6	13.9	6.1	7.7	6.9	0.4	8.7	18.4
1945	3.6	2.2	1.5	2.7	2.2	1.7	1.8	1.3	—	1.9	6.0
1946	5.2	5	4.9	5.8	3	3	3.8	5	3.9	2.3	1.3
1947	21.5	19.6	14.7	12.5	5.7	8.4	7.1	6	1.7	1.5	2.8
1948	0.6	1.7	0.7	0.9	0.8	0.9	1.4	0.6	0.4	0.7	0.4
1949	2.1	2.1	1.7	1.1	1.2	1.1	1.9	1	0.7	2	1.8
1950	1.3	1.7	2.1	0.8	0.9	0.6	1	0.4	—	0.3	0.4
1951	0.6	6	2.1	9.9	13	1.5	3.3	7.9	2.2	2.8	2
1952	12.8	19	10.8	17.9	13.2	6.6	11	11.3	8.8	28.9	47.1
1953	0.8	1.7	1	1.7	1.7	0.6	1.5	1.7	1	1.3	1.9
1954	0.2	0.8	0.3	0.1	0.4	0.1	0.8	0.5	1	0.5	1.9
1955	3.2	2.3	1	7.9	8.1	1.9	2	4.5	2.5	6.6	2.4
1956	10.6	21	8	15.3	17.3	16.7	11.4	20.4	26	20.5	62.2
1957	3.2	2.1	7	1.7	0.3	1.4	2	1.4	2.8	2.1	1.7

De per jaar vet gezette cijfers geven aan welke 2 provincies in dat jaar de hoogste morbiditeit vertoonden

Bijlage III De poliomyelitis aangiften in Nederland in de verschillende epidemische jaren, naar leeftijd en geslacht over de provincies verdeeld.
Appendix III Notified cases of poliomyelitis in the Netherlands per age-group and sex in the provinces during 9 epidemic years.

EPIDEMIE VAN 1929 IN NEDERLAND

Provincie	0 jaar		1-4 jaar		5-9 jaar		10-14 jaar		15-19 jaar		20-24 jaar		25-29 jaar		30-39 jaar		40-49 jaar		50 jaar e.o.		Totaal	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Groningen	—	2	10	14	3	5	—	—	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	15	22
Friesland	1	—	3	4	1	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	6
Drenthe	—	—	8	7	1	—	1	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	9
Overijssel	2	2	7	4	4	1	1	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14	10
Gelderland	—	2	15	7	—	1	1	—	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	19	11
Utrecht	—	—	6	3	7	3	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	14	8
Noord-Holland	1	—	26	17	11	8	3	—	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	42	27
Zuid-Holland	8	3	43	32	12	15	1	3	2	1	1	1	1	—	—	—	1	—	—	—	67	56
Zeeland	3	2	5	3	8	3	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	17	9
Noord-Brabant	7	3	12	12	4	6	1	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	25	22
Limburg	8	3	34	39	7	3	4	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	54	49
Nederland	29	17	169	143	58	46	14	12	7	7	1	2	1	1	1	1	1	1	1	—	282	229
Totaal	46		312		104		26		14		3		2		2		1		1		511	

EPIDEMIE VAN 1930 IN NEDERLAND

Provincie	0 jaar		1-4 jaar		5-9 jaar		10-14 jaar		15-19 jaar		20-24 jaar		25-29 jaar		30-39 jaar		40-49 jaar		50 jaar e.o.		Totaal		
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
Groningen	—	1	8	5	1	1	1	1	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	12	7	
Friesland	1	—	22	11	12	6	2	3	1	—	—	2	1	—	1	—	1	—	—	—	42	24	
Drenthe	—	—	5	6	1	3	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	9	
Overijssel	—	1	20	23	5	6	3	1	2	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	31	32	
Gelderland	1	4	26	18	12	7	4	—	3	2	2	1	—	—	1	—	—	—	—	—	49	32	
Utrecht	2	—	5	5	—	1	2	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	10	7	
Noord-Holland	3	6	31	25	21	10	7	3	—	4	3	—	1	—	2	—	—	—	—	—	68	48	
Zuid-Holland	2	10	64	37	19	14	4	7	3	2	1	2	—	1	1	1	—	—	—	1	95	74	
Zeeland	1	2	3	1	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	4	
Noord-Brabant	3	2	7	13	2	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12	19	
Limburg	1	1	3	4	1	4	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	7	10	
Nederland	14	27	194	149	76	55	24	16	12	9	8	5	2	2	7	1	1	—	1	3	1	340	266
Totaal	41	—	343	—	131	—	40	—	21	—	13	—	4	—	8	—	1	—	4	—	606	—	

EPIDEMIE VAN 1938 IN NEDERLAND

Groningen	4	1	5	6	2	1	1	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	13	12
Friesland	2	1	9	11	2	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13	14
Drenthe	—	—	1	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	1	
Overijssel	5	2	14	18	10	11	3	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	34	33	
Gelderland	2	1	13	8	9	3	4	3	1	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	30	18	
Utrecht	3	1	8	9	6	3	1	1	—	1	—	1	1	—	—	—	—	—	—	19	16	
NNoord-Holland	2	5	29	24	9	8	4	2	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	46	41	
Zuid-Holland	9	21	84	75	34	43	13	9	7	3	3	4	1	1	5	3	1	—	—	157	159	
Zeeland	—	—	—	5	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	5	
N Noord-Brabant	1	2	8	5	1	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	12	
Limburg	5	4	13	12	7	6	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	27	23	
Nederland	33	38	184	174	82	80	28	19	13	9	4	7	3	3	5	4	1	—	—	352	335	
Totaal	71	—	358	—	162	—	47	—	22	—	11	—	6	—	9	—	1	—	—	—	687	

EPIDEMIE VAN 1939 IN NEDERLAND

Provincie	0 jaar		1-4 jaar		5-9 jaar		10-14 jaar		15-19 jaar		20-24 jaar		25-29 jaar		30-39 jaar		40-49 jaar		50 jaar e.o.		Totaal	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Groningen	—	—	2	5	—	1	1	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	6
Friesland	3	1	5	7	6	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15	11
Drenthe	1	1	3	—	3	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	2
Overijssel	—	—	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	1
Gelderland	6	3	42	39	19	21	8	7	2	—	1	1	—	—	1	—	—	—	—	—	79	71
Utrecht	2	3	3	1	—	3	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	7	7
Noord-Holland	1	1	19	15	7	8	1	2	4	—	2	3	2	1	—	—	—	—	—	—	36	34
Zuid-Holland	3	4	7	9	7	4	3	3	1	2	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	21	23
Zeeland	—	—	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	2
Noord-Brabant	2	1	25	26	3	5	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	31	35
Limburg	—	3	2	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	5
Nederland	18	17	122	105	46	44	15	17	10	8	3	4	3	2	2	—	—	—	—	—	209	197
Totaal	35	—	217	—	90	—	32	—	18	—	7	—	5	—	2	—	—	—	—	—	406	—

EPIDEMIE VAN 1943 IN NEDERLAND

Groningen	—	3	17	12	3	2	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	22	17
Friesland	14	11	78	76	39	45	20	17	9	—	3	5	6	6	1	3	—	—	—	—	175	161
Drenthe	6	2	23	17	8	5	5	3	3	3	2	5	—	—	4	1	5	2	3	1	51	48
Overijssel	2	4	6	8	11	3	4	2	1	1	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	26	19
Gelderland	2	1	23	24	11	16	10	6	3	6	1	1	1	2	—	2	—	—	—	—	54	54
Utrecht	2	1	22	11	12	9	2	4	1	—	1	2	—	—	2	3	—	3	1	—	46	30
Noord-Holland	41	27	236	201	124	80	50	56	43	26	12	24	6	15	16	12	1	6	5	2	534	449
Zuid-Holland	3	1	45	38	22	31	12	8	9	5	1	4	5	2	4	1	—	—	—	—	101	90
Zeeland	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	1
Noord-Brabant	2	1	8	7	4	5	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	20	15
Limburg	—	—	7	3	—	2	—	—	—	1	—	—	—	—	—	3	—	—	—	—	7	6
Nederland	72	51	466	397	238	198	104	97	72	46	23	43	19	25	33	20	7	10	7	3	1041	890
Totaal	123	—	863	—	436	—	201	—	118	—	66	—	44	—	53	—	17	—	10	—	1931	—

EPIDEMIE VAN 1944 IN NEDERLAND

Provincie	0 jaar		1-4 jaar		5-9 jaar		10-14 jaar		15-19 jaar		20-24 jaar		25-29 jaar		30-39 jaar		40-49 jaar		50 jaar e.o.		Totaal ♂ ♀	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀		
Groningen	3	4	15	11	8	9	4	3	3	2	3	1	—	—	—	1	—	—	—	36	31	
Friesland	9	3	28	27	25	15	14	4	4	4	2	3	3	—	—	2	1	—	—	86	58	
Drenthe	5	2	36	29	10	6	6	4	—	4	4	1	1	1	1	—	—	—	—	63	47	
Overijssel	7	10	54	56	32	20	12	8	3	5	4	5	—	2	2	1	—	—	1	113	108	
Gelderland	5	5	27	14	15	19	8	10	7	3	6	—	—	2	2	3	—	—	9	79	64	
Utrecht	1	—	8	7	6	2	1	4	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	18	14	
Noord-Holland	7	2	16	24	17	13	11	4	9	6	3	3	2	6	4	1	1	—	1	71	59	
Zuid-Holland	3	4	33	22	24	14	8	13	6	9	3	2	2	2	1	—	—	—	1	81	66	
Zeeland	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	
Noord-Brabant	4	3	29	25	10	7	7	10	2	1	1	—	1	—	—	—	—	—	—	54	46	
Limburg	6	4	45	42	6	8	3	2	3	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	64	59	
Nederland	50	37	291	257	153	113	74	62	38	38	27	16	9	13	9	8	2	—	12	9	665	553
Totaal	87		548		266		136		76		43		22		17		2		21		1218	

EPIDEMIE VAN 1947 IN NEDERLAND

Groningen	2	3	29	10	5	10	7	4	8	4	3	2	1	1	2	—	1	—	1	57	38
Friesland	3	1	9	11	9	10	4	7	8	5	3	2	6	5	3	1	—	1	1	46	43
Drenthe	2	2	8	5	3	9	—	1	3	1	2	—	—	—	1	1	—	—	—	20	19
Overijssel	4	—	8	14	8	9	9	7	4	3	6	2	1	—	1	1	—	—	—	42	36
Gelderland	2	3	13	6	8	5	4	1	2	3	4	2	2	—	1	1	—	—	1	36	22
Utrecht	1	—	3	3	1	4	3	1	7	4	4	1	4	3	2	2	1	—	—	26	18
Noord-Holland	2	2	18	10	8	6	11	6	8	10	7	6	9	1	7	4	—	—	1	74	46
Zuid-Holland	1	2	20	15	13	7	6	3	14	12	9	6	6	2	12	—	1	—	—	82	47
Zeeland	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	3	1
Noord-Brabant	1	1	5	2	3	1	—	1	—	1	—	—	1	—	—	—	1	1	—	11	7
Limburg	2	1	5	4	3	2	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12	7
Nederland	20	15	119	81	62	63	45	31	55	43	38	21	31	12	29	12	8	2	4	409	284
Totaal	35		200	125		76	98	59	43	41	10	6	6	693							

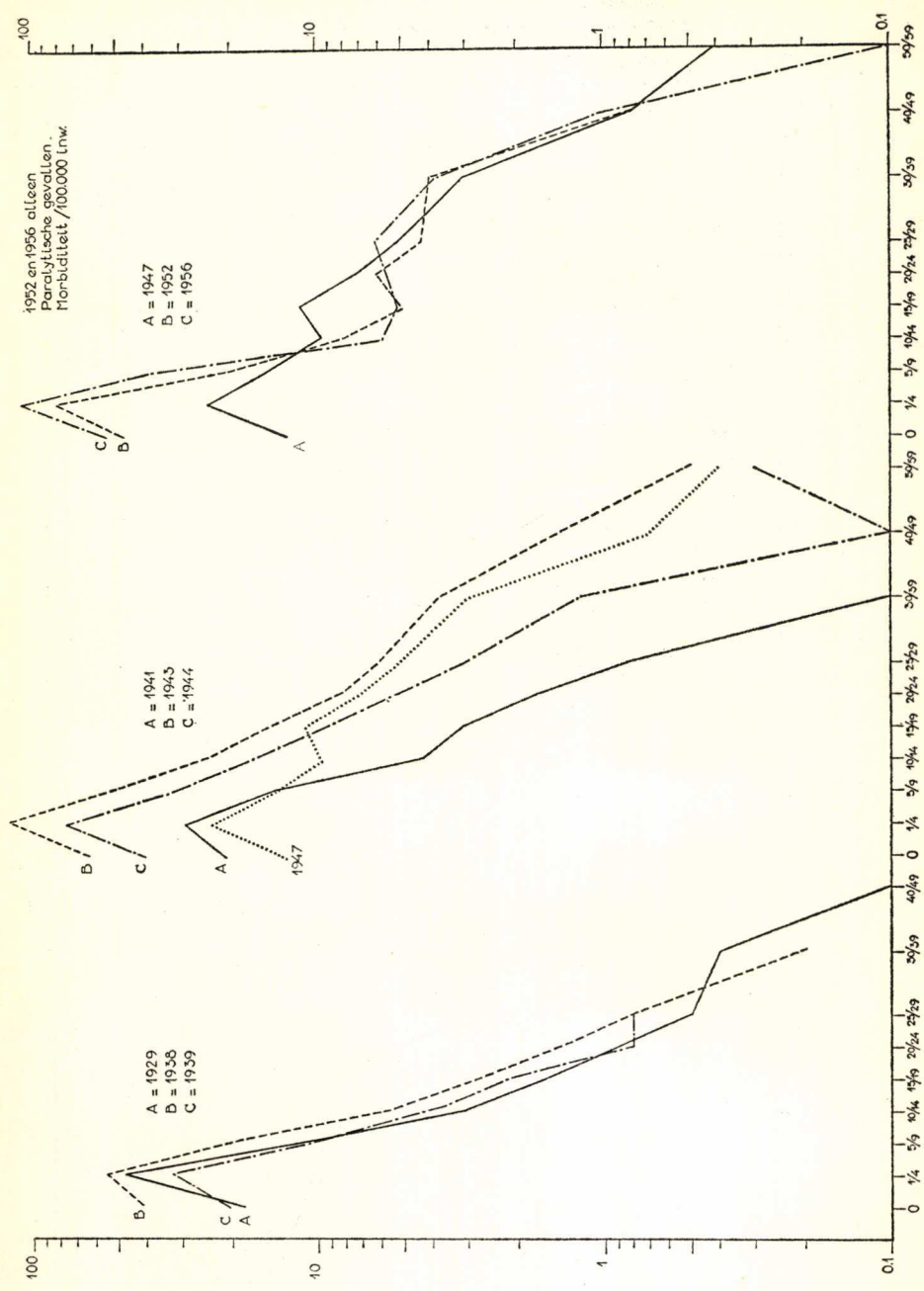
EPIDEMIE VAN 1952 IN NEDERLAND

Provincie	o jaar		1-4 jaar		5-9 jaar		10-14 jaar		15-19 jaar		20-24 jaar		25-29 jaar		30-39 jaar		40-49 jaar		50 jaar e.o.		Totaal	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Groningen	1	1	10	7	14	8	3	2	6	1	—	2	—	1	1	1	1	—	—	—	36	23
Friesland	1	1	26	19	11	11	4	3	3	1	1	3	3	—	1	—	—	—	1	—	51	38
Drenthe	1	1	13	3	1	3	2	—	1	1	2	1	—	—	—	1	1	—	—	—	21	10
Overijssel	5	6	29	24	11	10	7	5	4	5	2	2	3	2	2	3	—	—	1	1	64	58
Gelderland	6	2	42	31	20	14	5	3	2	2	1	2	1	2	5	5	2	1	—	—	84	62
Utrecht	—	—	9	7	8	6	—	3	2	—	—	—	—	1	—	2	1	—	—	—	20	19
Noord-Holland	5	4	61	35	24	20	8	5	3	3	4	10	3	5	9	4	2	1	1	—	120	87
Zuid-Holland	8	9	70	54	30	21	10	13	7	6	8	5	8	6	8	7	3	1	—	—	152	122
Zeeland	—	1	7	5	1	4	1	1	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	10	13
Noord-Brabant	13	19	115	102	35	30	8	14	4	4	5	3	2	1	6	3	—	—	1	2	189	178
Limburg	20	11	114	110	42	18	5	6	3	2	2	7	2	1	2	3	1	2	—	—	191	160
Nederland	60	55	496	397	197	145	53	55	35	26	26	36	22	19	34	29	11	5	4	3	938	770
Totaal	115		893		342		108		61		62		41		63		16		7		1708	

EPIDEMIE VAN 1956 IN NEDERLAND

Groningen	5	—	12	8	7	5	2	1	1	2	—	1	3	—	2	1	—	—	—	—	32	18
Friesland	1	4	24	25	11	14	3	2	—	3	1	3	3	3	3	1	—	1	—	—	46	53
Drenthe	—	—	11	5	5	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	17	7
Overijssel	4	1	24	32	24	13	1	3	2	1	4	—	—	—	1	2	—	—	—	—	61	52
Gelderland	8	7	58	35	25	21	9	6	7	3	2	6	3	2	4	2	—	—	1	—	117	82
Utrecht	2	5	34	14	16	9	5	3	—	4	2	2	2	2	2	1	—	—	—	—	63	40
Noord-Holland	5	10	63	45	32	20	6	4	5	3	4	2	4	8	3	6	1	2	1	1	124	101
Zuid-Holland	13	19	128	128	85	60	13	13	2	3	3	7	10	11	17	3	5	—	1	—	277	244
Zeeland	1	2	22	20	14	5	3	—	—	—	1	—	—	—	3	2	—	—	—	—	44	29
Noord-Brabant	11	11	81	83	42	29	5	4	1	4	4	2	3	2	1	3	—	—	—	1	148	139
Limburg	22	10	149	114	81	49	18	8	8	5	14	3	7	7	8	2	2	1	—	—	308	200
Nederland	72	69	606	509	342	227	65	44	26	28	35	26	35	33	46	22	6	5	4	2	1237	965
Totaal	141		1115		569		109		54		61		68		68		11		6		2202	

Bylage IV Morbiditeit per leeftijdsgroep in 9 epidemische jaren.
 Appendix IV Morbidity rate per 100.000 population by age-group in 9 epidemic years (1952 and 1956 paralytic cases only).

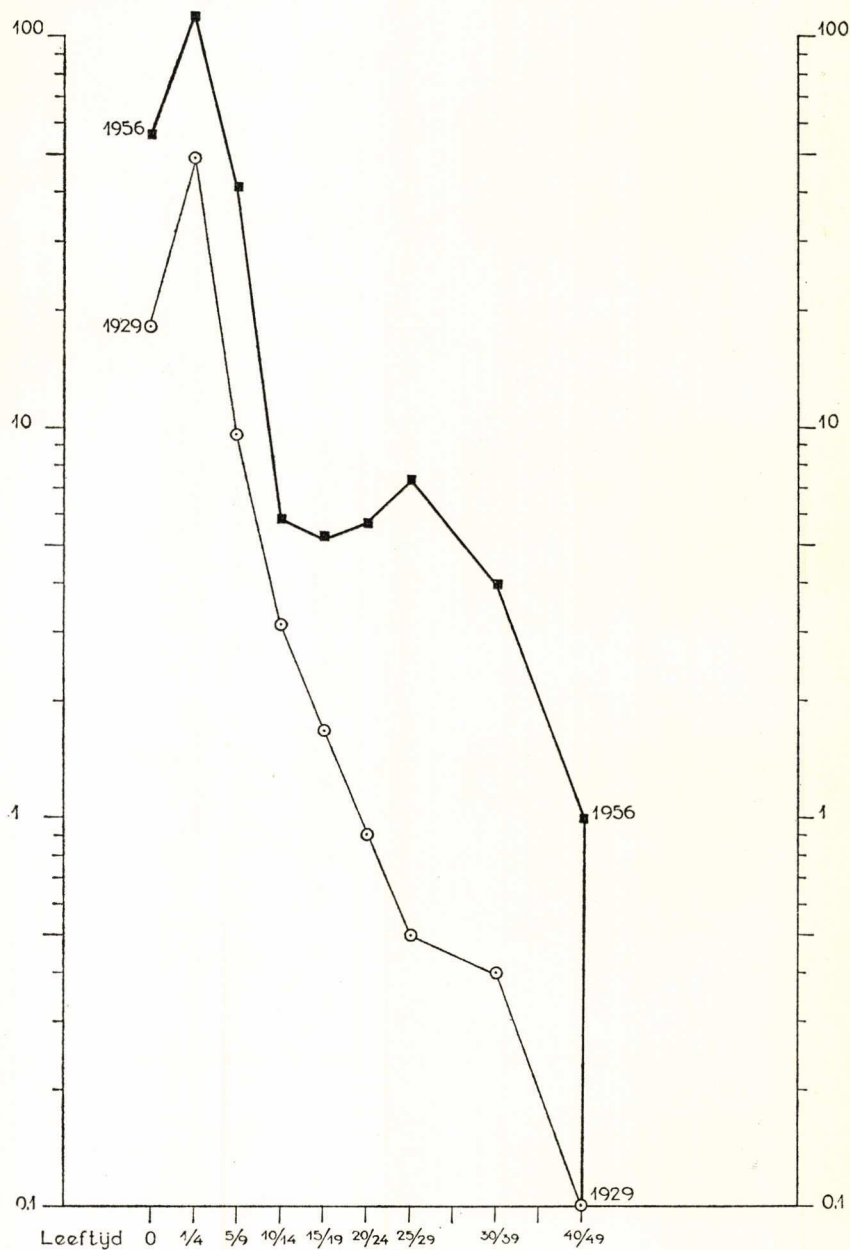


Bijlage V Poliomyelitis.

Morbiditeit per 100.000 per leeftijdsklasse in 1929 en 1956

Appendix V Poliomyelitis in the Netherlands.

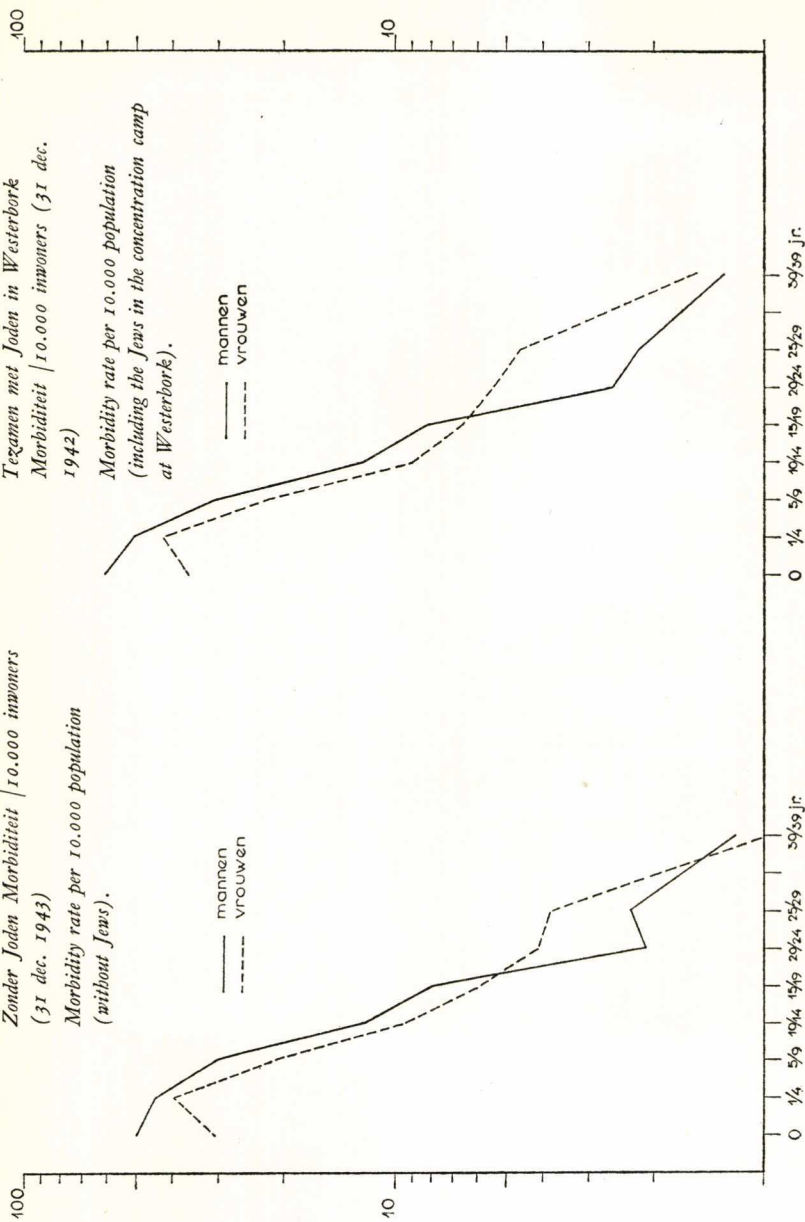
Morbidity rate per 100.000 population in 1929 and 1956.



Bijlage VI Poliomyelitis epidemic Amsterdam 1943

Appendix VI Poliomyelitis epidemic at Amsterdam, 1943.

Zonder Joden Morbiditeit | 10.000 inwoners
(31 dec. 1943)
Morbidity rate per 10.000 population
(without Jews).



Tegamen met Joden in Westerbork
Morbiditeit | 10.000 inwoners (31 dec.
1942)
Morbidity rate per 10.000 population
(including the Jews in the concentration camp
at Westerbork).

— mannen (men)
--- vrouwen (women)



