

VERHANDELINGEN VAN HET
NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE
XXIV

HEPATITIS INFECTIONOSA
EEN EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE
(WITH A SUMMARY IN ENGLISH)

DOOR

Dr J. B. WILTERDINK



H. E. STENFERT KROESE N.V. - LEIDEN

In de serie

VERHANDELINGEN VAN HET NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE zijn de volgende
delen verschenen:

- | | | | |
|--------|--|--------------------|------|
| I. | Dr L. BIJLMER, Aetiologie der influenza. . . | ing. f | 4.40 |
| II. | L. A. M. VAN DER SPEK, Serologische diagnostiek van kwaadaardige gezwellen . . . | „ „ | 3.50 |
| III. | Prof. Dr S. T. BOK, De gedachtengang van de statistica, 2e druk . . . | „ „ | 5.— |
| IV. | Dr A. W. J. H. HOITINK, Vitamine C en arbeid . . . | „ „ | 6.— |
| V. | De bestrijding van de thans heersende epidemie van geslachtsziekten . . . | „ „ | 3.— |
| VI. | Dr J. D. VERLINDE, De vergelijkende histopathologie van de niet-etterige ontstekingen van het centrale zenuwstelsel. . . | „ „ | 4.— |
| VII. | J. A. R. VAN BRUGGEN, Studies on the influenza A-epidemic of Januari-March 1941 at Groningen (Holland) . . . | „ „ | 5.— |
| VIII. | De geestelijke volksgezondheid . . . | „ „ | 3.— |
| IX. | Selectie, scholing en omscholing. . . | <i>uitverkocht</i> | |
| X. | Dr Ir M. G. YDO, Plezier in het werk . . | <i>uitverkocht</i> | |
| XI. | Dr D. HOOGENDOORN, Over de diphtherie in Nederland. . . | ing. f | 7.— |
| XII. | De betekenis van de dierziekten voor de volksgezondheid . . . | „ „ | 3.— |
| XIII. | De hygiene van de volkshuisvesting. . . | „ „ | 3.— |
| XIV. | Dr A. E. H. M. KAMERBEEK, Het rubella-probleem in het licht van Nederlandse ervaringen . . . | „ „ | 7.— |
| XV. | L. M. DE SONNAVILLE, Een epidemie van mononucleosis infectiosa in de algemene praktijk. . . | „ „ | 7.— |
| XVI. | Dr A. A. BOTTER, Over de aetiologie van de strophulus infantum. . . | „ „ | 5.— |
| XVII. | Dr P. DE BAAN, Haemagglutinatatie door neurotrope virussoorten . . . | „ „ | 5.— |
| XVIII. | Dr W. WINSEMIUS, De psychologie van het ongevalsgebeuren . . . | „ „ | 6.— |
| XIX. | Dr H. A. E. VAN TONGEREN, Een experimenteel onderzoek over influenza en secundaire micrococcus bij de muis . . . | „ „ | 7.50 |

Wordt vervolgd op pag. 3 van het omslag.

HEPATITIS INFECTIOSA
EEN EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE

**Uit de Afdeling voor Bacteriologie en Experimentele Pathologie
van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde
Leiden**

VERHANDELINGEN VAN HET
NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE
XXIV

HEPATITIS INFECTIONOSA
EEN EPIDEMIOLOGISCHE STUDIE
(WITH A SUMMARY IN ENGLISH)

DOOR

Dr J. B. WILTERDINK

1953
H. E. STENFERT KROESE N.V. - LEIDEN

INHOUD

Inleiding	1
I. Geographische verspreiding. Morbiditeit en letaliteit. . .	6
II. Factoren, die het vóórkomen van hepatitis infectiosa be- invloeden	9
III. Duur van de incubatietijd	29
IV. Wijze van besmetting en verspreiding	34
V. Mate van contagiositeit en duur van de infectiositeit. . .	54
VI. Anicterische en subklinische gevallen. Gezonde virusdragers	58
VII. Dierexperimenten	63
VIII. Bespreking en conclusies	71
Samenvatting	79
Summary.	83
Literatuur.	87

INLEIDING

Het aantal publicaties over de infectieuze hepatitis, vroeger genoemd hepatitis epidemica, is de laatste tien tot vijftien jaren aanzienlijk toegenomen. De epidemieën, die zich in de tweede wereldoorlog alom voordeden, zowel in de oorlogvoerende legers als onder de burgerbevolking, zijn aanleiding geweest tot een intensieve bestudering van deze besmettelijke leveraandoening.

Ook in vroegere oorlogen was de ziekte reeds bekend, en blijkbaar zo typisch epidemisch optredend in militaire kampementen en tijdens veldtochten, dat in het Frans, Duits en Engels hiervoor de namen „jaunesse des champs”, „Soldatengelbsucht”, of „Kasernenkrankheit” en „jaundice of campaigns” gebruikt werden. Ook de benaming „die gelbe Batterie” is in dit verband veelzeggend.

In de Amerikaanse Burgeroorlog, de Napoleontische oorlogen, de Frans-Duitse oorlog van 1870, de Boerenoorlog en de eerste wereldoorlog zijn epidemieën van grote omvang beschreven.

De tweede wereldoorlog tenslotte kende de infectieuze hepatitis als een ziekte, die grote militaire problemen met zich bracht wegens het hoge percentage door de ziekte aangetaste en daardoor voor de strijd ongeschikte mannen. Het voorkomen van geelzucht in epidemische vorm in de tweede wereldoorlog wordt door diverse auteurs vermeld. (GÄNSSLEN ; DIETRICH ; GUTZEIT ; CAMERON ; HELLMANN ; DIXON ; HAVENS (56, 60); KIRK; GAULD (43).) Vooral in de gebieden rondom de Middellandse Zee, waar de ziekte endemisch voorkwam, werden vele niet uit die landen afkomstige militairen door de hepatitis infectiosa aangetast.

Echter ook in vreedstijd en onder de burgerbevolking kende men de epidemisch voorkomende hepatitis. Beschrijvingen van een explosief uitbreken van geelzucht in instituten en zomerkampen, dorpen en steden zijn door verschillende onderzoekers gegeven, (HALLGREN ; NEEFE en STOKES ; MURPHY, PETRIE en WORK ; READ, BANCROFT, DOULL en PARKER ; STOKES ; HARRISON ; OLIN ; LAURELL en LØFSTRØM ; FARQUAHAR, STOKES en SCHRACK ; KAUFFMANN, SBOROV, WASHINGTON en HAVENS), alsook van langzaam voortschrijdende epidemieën onder bevolkingsgroepen en in tehuizen (WALLGREN ; GLOVER en WILSON ; DEN HARTOG (54, 55); FORD (37); BTESH; COOKSON; EBEL ; OLITZKY, BACHI en KALLNER ; CAPPS en STOKES).

Uit het epidemisch voorkomen van deze ziekte zou men kunnen opmaken, dat er een zekere besmettelijkheid bestaat. Reeds Hippocrates vermeldde een icterus in epidemische vorm en ook schijnt paus Zacharias er in een brief aan zijn apostel bij de Germanen, Bonifacius in de achtste eeuw na Christus over te hebben gesproken. Een uitgebreide beschrijving danken wij aan Cleghorn, die in 1745 de ziekte op Minorca waarnam (VIERSMA).

De naam hepatitis epidemica, die men tot de tweede wereldoorlog bezigde, werd het eerst gebruikt door de Zweed Lindstedt in 1919. Later kwam en is nog steeds de benaming hepatitis infectiosa in zwang. VAN RAALTE definieert de hepatitis infectiosa als volgt : „Infectieuze hepatitis is vermoedelijk een door een nog onbekend filtreerbaar virus veroorzaakte infectieziekte, waarbij een ontsteking met necrobiose in verschillende stadia van het leverparenchym de belangrijkste afwijking is”.

Naast de hepatitis infectiosa onderscheidde men tot voor kort de icterus catarrhalis (BÜRGER; MANCKE en SIEDE (103,104)) een aandoening, die men zich ontstaan dacht door een afsluiting van de ductus choledochus door een prop (Virchow !), gevormd door gedesquameerde epitheelcellen en slijm, tengevolge waarvan een galstuwung zou ontstaan. VERBOOM en LICHTMANN spreken echter duidelijk uit, dat de essentiële laesies in het leverparenchym voorkomen. Thans wordt allerwegen de identiteit van icterus catarrhalis en hepatitis infectiosa aanvaard.

Korte tijd voor en vooral in de tweede wereldoorlog maakte men kennis met een andere vorm van virushepatitis, die zich voordeed na toedienen van bloed of bloedproducten (serum, plasma), vaccinaties, injecties van alle mogelijke geneesmiddelen, venapuncties e.d. Deze werd bekend onder de namen serumhepatitis, enthepatitis, spuitenhepatitis en postvaccinale hepatitis. Het bleek nu, dat het bloed van donores een agens kon bevatten, dat bij personen, aan wie dit bloed werd toegediend, na enige tijd een hepatitis kon veroorzaken ; ja, zelfs was het mogelijk, dit ziekmakende agens over te brengen met onvoldoende gesteriliseerde injectiespuiten, vaccinostyles enz. Vele „epidemieën” van deze hepatitis zijn sinds de ontdekking beschreven, bovendien ziet men vroegere gevallen van infectieuze hepatitis nu soms als per „spuit” overgebrachte serumhepatitiden. (LÜRMAN ; GRAHAM ; DROLLER ; SPURLING, SHONE en VAUGHAN ; MACKAY en DICK ; SCHEINBERG, KINNEY en JANEWAY ; MALMROSS ; LEEKSMA ; NIEVEEN).

Sindsdien zijn in de medische vakbladen vele waarschuwingen gegeven tegen het gebruik van onvoldoend gesteriliseerd materiaal (o.a. in het N.T.v.G. door HERMANS ; NIEVEEN en VOORHORST). Mogelijkerwijs is ook de z.g. salvarsanicterus in wezen een serumhepatitis.

Belangrijke verschillen tussen infectieuze hepatitis en serumhepatitis (Angelsaksische auteurs spreken van „homologous serumjaundice”) in klinische verschijnselen en histologisch beeld zijn er niet, zodat de differentiële diagnose zeer lastig kan zijn. Het meest waardevolle onderscheid ter diagnose is de lengte van de incubatietijd, die van infectieuze hepatitis twee tot zes weken en van serumhepatitis twee tot zes maanden zou bedragen. Een verder verschil tussen beide virushepatitiden is de wijze van overbrenging ; de serumhepatitis kan alleen parenteraal van de ene persoon op de andere worden overgebracht en is dus niet contagieus in de gewone zin. KUH en WARD wijzen echter op het bestaan van laboratoriuminfecties, waarbij zich gevallen van virushepatitis voordeden bij het personeel van een laboratorium, dat op grote schaal plasma en plasmaproducten verwerkt. Als besmettingswijzen veronderstellen zij : inademen van gedroogd besmettelijk plasma of het morsen van nog vloeibaar bloed of plasma op de handen, waarbij de porte d'entrée een klein wondje zou kunnen zijn. De laatste mogelijkheid lijkt het meest waarschijnlijk, temeer, waar het tot nu toe nog niet duidelijk gelukt is de serumhepatitis te reproduceren bij menselijke vrijwilligers door besmetting anders dan parenteraal. FINDLAY en MARTIN meldden echter in 1943 een geslaagde poging vrijwilligers intranasaal te besmetten met nasopharynxspoelsels (!) van vier patiënten, lijdende aan een hepatitis, die zich voordeed na vaccinatie tegen gele koorts ca tachtig dagen tevoren. Merkwaardig was, dat bij de drie van de vier vrijwilligers, waarbij het resultaat positief was, de eerste symptomen zich voordeden na respectievelijk 28, 30 en 50 dagen. Pogingen van anderen hadden niet het minste succes (NEEFE, GELLIS en STOKES ; MACCALLUM en BRADLEY).

Voorts zou er tussen de beide ziekten geen kruisimmunititeit bestaan.

Een identiteit dezer beide virussen, waarvoor MACCALLUM (94) de namen virus A (voor de hepatitis infectiosa) en virus B (voor de serumhepatitis) voorstelde, wordt in het algemeen niet aangenomen. (HAVENS ; PAUL, HAVENS, SABIN en PHILIP ; NEEFE, GELLIS en STOKES ; GAULD (43, 44) ; STOKES ; STOKES, BLANCHARD, NEEFE, GELLIS en WADE.) AYCOCK en OREN (6,7) vormen een uitzondering. Zij wijten het verschil in incubatietijd aan de verschillende besmettingswegen en nemen aan, dat in het bloed antilichamen aanwezig zijn, die het (serum) hepatitisvirus tijdelijk zouden kunnen neutraliseren. Verwonderlijk is, dat dit dan niet het geval is bij de infectieuze hepatitis, waar het bestaan van een viraemisch stadium overtuigend werd aangetoond (FRANCIS, FRISCH en QUILLIGAN) ; bovendien zijn de experimenten van FRANCIS en zijn medewerkers duidelijke argumenten voor de opvatting, dat ook infectieuze hepatitis met zijn incubatietijd van circa een maand per „spuit” kan worden overgebracht, terwijl er tevens „natuurlijke”, niet-experi-

mentele gevallen zijn beschreven van parenteraal overgebrachte infectieuze hepatitis. (CAPPS, SBOROV en SCHEIFFLEY.)

Over de vraag, hoe en onder welke omstandigheden hepatitis infectiosa zich verspreidt, bestaat geen eenstemmigheid.

Nu van 1951 af een verplichte aangifte voor deze ziekte in Nederland bestaat, is de mogelijkheid gegeven daaromtrent een onderzoek in te stellen. Deze mogelijkheid kon onmiddellijk worden benut, toen in de jaren 1951 en 1952 in de gemeente Leiden een epidemie van hepatitis infectiosa heerste.

Door de medewerking van de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst¹ kwamen wij in het bezit van de aangegeven gevallen van infectieuze hepatitis. Het onderzoek besloeg alle gevallen, die waren aangegeven tussen 1 Maart 1951 en 1 Maart 1953. Er kwamen gedurende deze twee jaren 82 aangiften van 1 Maart tot 31 December 1951, 203 aangiften over het gehele jaar 1952 en 14 aangiften gedurende de maanden Januari en Februari van 1953, d.i. in totaal 299 aangiften binnen.

Wij kregen de indruk, dat niet alle geelzuchtgevallen op deze wijze te onzer kennis kwamen, reden waarom getracht werd ook deze gevallen te achterhalen.

De G.G. en G.D. riep nu via haar schoolartsdienst¹ de medewerking in van de hoofden¹ van lagere scholen en kleuterscholen. Wij bezochten een zestigtal scholen, teneinde inlichtingen te verkrijgen omtrent het aantal verzuimen wegens geelzucht in de desbetreffende periode. Aldus kregen wij het inzicht, dat minstens 486 personen, wonende te Leiden, in deze twee jaar lijdende moeten zijn geweest aan hepatitis infectiosa. Hoogstwaarschijnlijk ligt dit getal nog enige tientallen hoger.

Al deze patiënten werden thuis bezocht tijdens of liefst enige weken na hun ziekte. Geïnformeerd werd naar de grootte van het gezin, terwijl geslacht, leeftijd, werkzaamheden of school van alle gezinsleden werden genoteerd. Voorts trachtten wij een indruk te krijgen van de hygiënische omstandigheden, waaronder het gezin leefde. Globaal werd nota genomen van de ziekteverschijnselen; er werd gevraagd naar eventuele contacten met hepatitis infectiosapatiënten. Tevens werd nauwkeurig navraag gedaan, of er tijdens de laatste zes maanden vóór het uitbreken van de ziekte bloedtransfusies, infusen van plasma of andere vloeistoffen, venapuncties, injecties van geneesmiddelen, reacties van Pirquet,

¹ Hartelijk dank brengen wij aan de G.G. en G.D. te Leiden, in het bijzonder aan de artsen L. W. VON LIEBENSTEIN en J. G. BAZUIN, de huisartsen, door wier aangifte dit onderzoek mogelijk werd en aan de hoofden van de Openbare en Bijzondere scholen voor Voorbereidend Onderwijs, L.O., V.G.L.O. en U.L.O. voor hun zozeer gewaardeerde medewerking.

Mantoux e.d. of andere medische ingrepen met injectiespuiten, vaccinostyles, „schnepers” of punctienaalden hadden plaats gevonden, kortom of er een „prik” was geweest in de anamnese. Deze vraag werd gesteld, teneinde een eventuele serumhepatitis te kunnen uitsluiten. Het aantal ziektegevallen per gezin werd genoteerd, bovendien werd geïnformeerd naar „abortieve” of anicterisch verlopende gevallen.

Met de diagnose bemoeiden wij ons niet, deze was reeds gesteld door de huisarts. Een twaalfstal patiënten werd van de lijst afgevoerd, aangezien het algemene beeld en de anamnese meer wezen in de richting van een serumhepatitis.

Wanneer in de loop van dit geschrift de term hepatitis gebruikt wordt, is steeds, tenzij uitdrukkelijk anders vermeld, de infectieuze hepatitis bedoeld.

I

GEOGRAPHISCHE VERSPREIDING. MORBIDITEIT EN LETALITEIT

Geographische verspreiding

Daar er geen specifieke diagnostische reactie bestaat voor de infectieuze hepatitis, is de preciese verspreiding van de ziekte niet bekend. Aangenomen mag worden, dat de ziekte over de gehele wereld verspreid voorkomt en dat er geen bepaalde klimatologische omstandigheden zijn, die het ontstaan van hepatitis infectiosa in de hand zouden kunnen werken.

Vaak merkt men op, dat in sommige gebieden, waar de ziekte endemisch voorkomt (de landen rondom de Middellandse Zee, vooral Noord-Afrika en het Midden-Oosten gelden als zodanig), onder bepaalde omstandigheden de ziekte een epidemisch karakter kan krijgen. Een duidelijk inzicht betreffende deze omstandigheden, die aanleiding kunnen zijn tot een „uitgroeien” tot een epidemie, bestaat evenwel niet. BJORNEBOE drukt zich stellig te vaag uit, wanneer hij het epidemisch voorkomen van de ziekte wijt aan een vermindering van de algemene weerstand van een bevolking.

Verschillen tussen het voorkomen van infectieuze hepatitis ten plattelande en in de stad zijn door verschillende onderzoekers waargenomen. ANDERSEN, die meent, dat hepatitis een alimentaire infectie met varkenshepatitisvirus is, ziet daardoor de door hem opgemerkte hogere frequentie op het platteland verklaard. Ook PICKLES (125, 127) en OLITZKI, BACHI en KALLNER namen op het platteland een hogere morbiditeit waar. Tenslotte zag MACFARLAN (97), lettend op de leeftijdsgroepen, die aan de ziekte leden, dat in de stad de meeste gevallen te vinden waren bij de 5—10-jarigen, terwijl in de dorpen en op het platteland vooral de kinderen van 10—15 jaar door de aandoening getroffen werden.

Morbiditeit

Deze wordt door de verschillende auteurs zeer verschillend opgegeven. Vaak waren het de explosief optredende epidemieën, die het hoogste morbiditeitscijfer opleverden, terwijl de rustig voortschrijdende epidemieën veel minder zieken telden.

Een enkel voorbeeld moge deze algemene indruk bevestigen. HALLGREN beschreef in 1943 een epidemie in een Zweeds sanatorium, ontstaan door drinkwaterbesmetting, waarbij 178 hepatitis-patiënten geteld werden, d.w.z. 32 % van het totaal aantal bewoners. STOKES beschreef een eveneens „waterborne” epidemie in een zomerkamp, waarbij van de 572 kampbewoners 61 % ziek werd. STOKES wijst verder op de ook bij de niet-explosieve epidemieën vrij hoge morbiditeit en noemt uit dien hoofde de infectieuze hepatitis de ziekte van de tweede wereldoorlog.

HELLMANN deelde mede, dat onder de Duitse troepen in Noord-Afrika vrij veel zieken waren, maar dat toch de „Einsatzfähigkeit” van de troepen niet ernstig was gestoord. DIXON nam de ziekte in 1939 op Malta waar; onder de Britten was 14 ‰ ziek, onder de Maltezer troepen waren slechts 0.24 ‰ patiënten. EBEL beschreef een epidemie in 1944 in een plattelandsdistrict van Palestina en telde op de 1590 inwoners 8 % zieken. DAVIS en HANLON beschreven een epidemie in een stadje in de staat Iowa; zij zagen 276 ziektegevallen, dat was 6.6 % van het totaal aantal inwoners.

GAULD, (43) die de infectieuze hepatitis onder de geallieerde troepen in het Middellandse Zeegebied gedurende de tweede wereldoorlog bestudeerde, bevond de morbiditeit zeer verschillend. Er waren onderdelen, waarvan 40—50 % der manschappen was uitgeschakeld door infectieuze hepatitis (en serumhepatitis).

MÜLLER beschreef een epidemie met hoge letaliteit, die zich voordeed te Bazel. De morbiditeit was 1.2 ‰. OLITZKI, BACHI en KALLNER vonden, dat vanaf 1923 100 per 10.000 inwoners van Palestina aan hepatitis hadden geleden. IPSEN, DONOVAN en JAMES beschreven een epidemie in een plattelandsdistrict in de staat New York. Zij vonden een morbiditeit van 5 %.

Het aantal gevallen van hepatitis infectiosa, dat wij in de periode van 1 Maart 1951 tot 1 Maart 1953 in Leiden zagen, bedroeg 486. Dit komt bij een bevolking van ruim 90.000 van de stad Leiden neer op een morbiditeit van 0.54 %. Het merendeel dezer gevallen zagen wij in de wintermaanden van 1951—1952. Dit percentage is zeer waarschijnlijk aan de te lage kant. De indruk bestaat namelijk, dat door onvoldoende aangifte door de huisartsen en door de omstandigheid, dat bij deze epidemie vele anicterische gevallen aan de aandacht van de behandelende arts zijn ontsnapt, een getal van 486 zeker met een 80—100 gevallen verhoogd zal kunnen worden. Dit zou dan de morbiditeit brengen op 0.65 %.

Men kan in het algemeen zeggen, dat de morbiditeit in verschillende gevallen zeer uiteenlopend is. Dit is waarschijnlijk afhankelijk van de omstandigheden.

Letaliteit

De letaliteit, het aantal sterfgevallen per 100 zieken, is laag. De sterfte wordt geschat op 0.2—0.4 %. Aldus delen onder meer CULLINAN, JERSILD (74) en CAPPS en STOKES mede.

GAULD (43) vond onder de geallieerde legers een letaliteit van ongeveer 0.2 %, doch zag de hepatitis toch als de belangrijkste doodsoorzaak tengevolge van andere omstandigheden dan oorlogsverwondingen en ongevallen, dit vanwege de hoge morbiditeit.

Er zijn echter enige epidemieën beschreven met hoge sterfte. De meest frappante gegevens komen van MÜLLER en van JERSILD (74).

MÜLLER zag in Bazel in 1946 57 gevallen met dodelijke afloop, d.i. een letaliteit van 20 %. JERSILD beschreef een epidemie, die zich in de winter van 1944—1945 te Kopenhagen voordeed met 61 % letaal verlopende gevallen. Opmerkelijk was, dat onder de 123 patiënten slechts één man was.

POLAK onderzocht in Nederland de gezamenlijke sterfte aan „icterus catarrhalis” en „acute gele leveratrophie” in de jaren 1941—1949 aan de hand van de aangiften der doodsoorzaken. Hij vond over het algemeen een stijgende sterfte, vooral bij oudere volwassenen, hetgeen z.i. een oorzaak kan vinden in een toeneming van serumhepatitis.

Bij de door ons in Leiden bestudeerde gevallen van hepatitis infectiosa zagen wij geen enkel dodelijk verlopend geval.

II

FACTOREN, DIE HET VÓÓRKOMEN VAN HEPATITIS INFECTIOSA BEINVLOEDEN

Zoals bij iedere infectieziekte zijn er ook hier factoren werkzaam, die de verspreiding van de ziekte vergemakkelijken door momenten, die gunstig inwerken op het overdrachtsmechanisme of die in een individueel geval de besmetting doen volgen door een uitbreken van de ziekteverschijnselen.

Verder zijn er bepaalde bevolkingsgroepen, waar men de ziekte meer of minder frequent zal zien optreden.

De belangrijkste van deze factoren worden aan een beschouwing onderworpen.

Jaargetijde

Reeds lange tijd ziet men de infectieuze hepatitis als een typische winterziekte. Het gehele jaar door zal men vaak sporadisch endemische gevallen kunnen aantreffen, doch in de herfstmaanden ziet men reeds een lichte stijging in het aantal gevallen, waarbij dan in de winter de top van de curve bereikt wordt. Daarna treedt weer een daling op, waarna de ziekte gedurende de zomer geheel kan wegblijven of zich in verspreide gevallen blijft voordoen.

WALLGREN, die een epidemie bestudeerde, welke zich te Gothenburg in Zweden in 1925 voordeed, vond een top in het aantal gevallen in herfst en in de winter.

GUTZEIT (49, 50) zag vooral veel hepatitis onder de Duitse legers in September en October en ongeveer in Maart weer een nieuwe top. Deze curve leek hem typisch voor deze virusaandoening.

HELLMANN nam in Libye het grootste aantal zieken ook in September en October waar. VIERSMA meent, dat de ziekte gaat beginnen in de nazomer en het hoogtepunt reeds in October bereikt. Gedurende de winter blijft het aantal gevallen wat hoog, om in het voorjaar weer snel af te nemen. Hij wijst er op, dat ook op het Zuidelijk halfmond een voorkeur bestaat voor de wintermaanden, met name van Februari tot Juni.

SPOONER zag veel hepatitis onder de geallieerde troepen in het Middellandse Zeegebied; hij nam waar, dat de stijging in October begon

en de ziekte zijn hoogtepunt bereikte omstreeks December. MACFARLAN (96) zag op Sicilië een top in de curve in November 1943 en hij voegt daaraan toe, dat het grootste aantal gevallen van hepatitis in de wintermaanden valt, evenals bij diphtherie en scarlatina. GAULD (43) gaat nog verder en meent uit de epidemische curve, die zo treffend overeenkomt met die van aandoeningen der bovenste luchtwegen, de conclusie te mogen trekken, dat de verspreiding van hepatitis door contact geschiedt en wel door druppeltjesinfectie.

FORD (37, 38); EBEL; LISNEY; DAVIS en HANLON zijn allen van mening, dat het grootste aantal gevallen van infectieuze hepatitis voorkomt gedurende de wintermaanden. MACCALLUM, MACFARLAN, MILES, POLLOCK en WILSON komen, na een bestudering van de infectieuze hepatitis in negen districten in Oost Engeland gedurende de jaren 1943—1947, tot dezelfde vaststelling.

KIRK daarentegen beschreef een epidemie in Egypte onder Nieuw-Zeelandse troepen met het grootste aantal gevallen in Augustus en September.

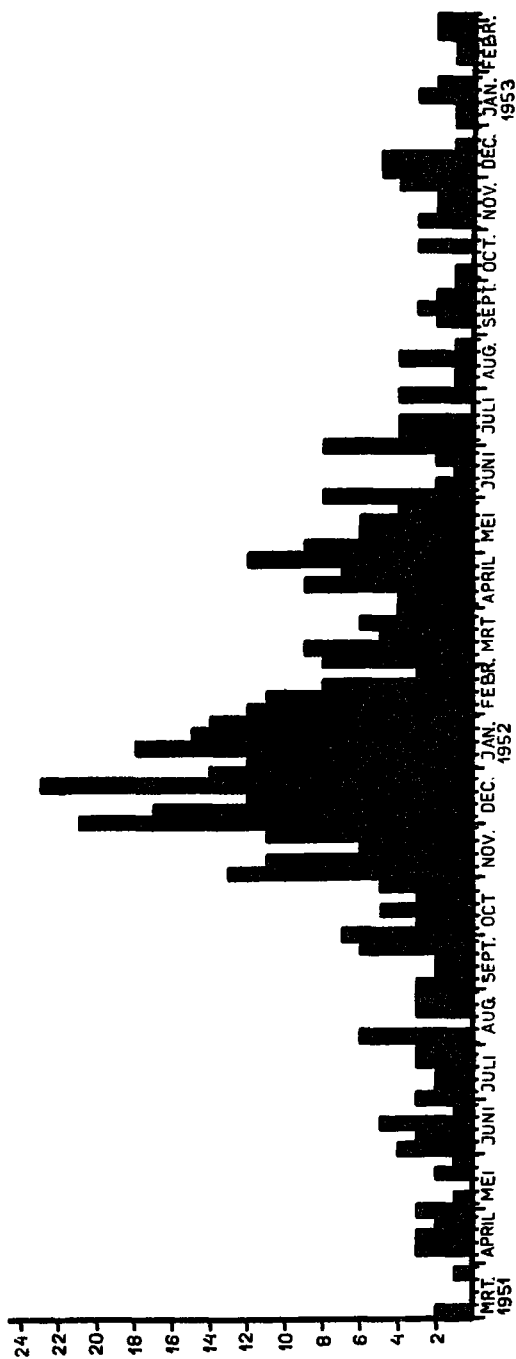
Bij ons eigen onderzoek zagen wij een duidelijke top omstreeks de jaarwisseling van 1951 en 1952. Reeds in November begon het aantal gevallen op te lopen vanaf 3 à 6 per week tot 10 à 13 per week. De hoogste top werd bereikt omstreeks 20 December, toen zelfs 23 nieuwe gevallen per week gezien werden. Daarna nam de hepatitis weer snel af, tot zich eind April een nieuw topje voordeed. De rest van het jaar 1952 en het begin van 1953 lieten geen bijzondere stijgingen zien. (Grafiek I, blz. 11).

Constitutie

Het is vrij moeilijk na te gaan, welke constitutionele of raseigenschappen invloed hebben op de frequentie van infectieuze hepatitis. Bevredegende verklaringen voor eventuele verschillen betreffende de vatbaarheid voor hepatitis zijn niet gegeven. Vele auteurs beperken zich tot het signaleren van het soms opvallende verschijnsel, dat niet alle rassen of bevolkingen even vatbaar bleken voor deze virusziekte. Vaak zijn het niet eens rasverschillen, die een verschil in frequentie doen zien, doch tussen vrij nauw verwante groepen ziet men soms een frappant onderscheid. Teneinde deze totaliteit van eigenschappen onder één hoofd te vatten, noemden wij deze tezamen constitutie.

In het door ons verrichte onderzoek hebben wij constitutionele en eventuele rasverschillen niet opgenomen. Er zijn echter vele onderzoekers geweest, die hiertoe beter in de gelegenheid waren.

WITTS merkte op, dat de Amerikaanse negertroepen meer resistent waren tegen de infectieuze hepatitis dan de blanke soldaten, terwijl Fox en medewerkers meedeelden, dat voor de postvaccinale hepatitis



Grafiek 1

bij de Braziliaanse negers een mindere vatbaarheid bestond dan bij de blanke troepen.

FINDLAY (31) zag bij de epidemieën in West Afrika in 1928 en 1944 een hogere sterfte onder de autochthone bevolking dan onder de aldaar wonende Europeanen.

GUTZEIT (49, 50) en CULLINAN veronderstellen verschillen in vatbaarheid bij de verschillende rassen, terwijl NEEFE meent, dat er geen duidelijke resistentie bestaat bij een bepaald ras.

GAULD (43) vernam van officieren van het Braziliaanse expeditieleger in Italië, dat de ziekte voor hen geen probleem vormde. Ook onder de Frans-Arabische troepen waren vrijwel geen gevallen in de jaren 1943 en 1944, toen de andere geallieerden juist zoveel hepatitis zagen in hun legers.

HELLMANN zag in Noord Afrika een hoger percentage zieken onder de Duitse troepen dan onder de Italianen, terwijl ook de Arabieren, die allerlei diensten in het leger verrichtten, slechts zelden door de ziekte werden aangetast. Ook onder de Indische en Maori-troepen op Sicilië waren procentsgewijs veel minder hepatitislijders dan onder de Britse troepen (SPOONER).

DIXON zag op Malta relatief een veel hogere hepatitisfrequentie onder de Britse troepen dan onder de Maltezer leden van het garnizoen.

EBEL en KLIGER, BTESH en KOCH namen in Palestina veel meer zieken waar onder de immigranten dan onder de Palestijnse bevolking, terwijl BTESH, die de hepatitis bestudeerde onder het Palestijnse politiepersoneel, relatief veel meer zieken zag onder de Britten en Joden dan onder de Arabische politiemannen.

Geslacht

In het algemeen is de hepatitis infectiosa een ziekte, die beide geslachten gelijkelijk treft. PICKLES (124); FORD (37); LISNEY; OLIPHANT; NEEFE en STOKES; DAVIS en HANLON zagen geen verschillen in ziektefrequentie en dus in vatbaarheid tussen de sexen.

Een uitzondering is de epidemie, beschreven door JERSILD (73, 74), die zich in Kopenhagen voordeed. Van de 123 patiënten behoorden 122 tot het vrouwelijk geslacht. Ook MÜLLER, die een epidemie met hoge sterfte te Bazel bestudeerde, zag enig verschil; onder de ziektegevallen waren tweemaal zoveel vrouwen als mannen. Bij het onderzoek te Leiden verricht waren onder de 486 gevallen 278 vrouwen en 208 mannen, dat zijn percentages van respectievelijk 57 % en 43 %.

Leeftijd

Door vele auteurs wordt de ziekte beschouwd als een typische kinderziekte. Bij ettelijke gelegenheden is echter gebleken, dat ook volwassenen van alle leeftijden kunnen lijden aan infectieuze hepatitis. In vele ge-

vallen zijn immers epidemieën onder militairen beschreven. Dat de ziekte een voorkeur heeft voor de lagere leeftijdsgroepen, mag echter wel als vaststaand worden aangenomen. WALLGREN ; VON BORMANN ; FORD (37); en LISNEY zien vooral de leeftijd tussen 5—10 jaar als de meest getroffen. VIERSMA; MACFARLAN (97); DAVIS en HANLON; MACCALLUM, MACFARLAN, MILES, POLLOCK en WILSON nemen de grens iets ruimer en noemen de schoolleeftijd de meest vatbare. NEEFF en STOKES, die een „waterborne” epidemie in een zomerkamp beschreven, waarbij iedereen gelijkelijk was blootgesteld aan besmetting, vonden de 6-25-jarigen als de meest getroffen groep.

GAULD (43) ziet in zoverre een invloed van de leeftijd, dat er een dalend percentage ziektegevallen is in de hogere leeftijdsgroepen. PICKLES is van mening, dat alle leeftijdsgroepen zonder onderscheid kunnen worden aangegrepen door een epidemie. In de practijk ziet men echter de meeste gevallen onder kinderen van de schoolleeftijd, omdat op de scholen de gelegenheid tot besmetting het grootst is.

CAMERON deelt mede, dat de hepatitis in Palestina in milde vorm bij kinderen voorkomt, waarna immuniteit ontstaat, zodat hij slechts weinig volwassen Palestijnse patiënten kon waarnemen. Ook vele andere schrijvers zoeken hun verklaring voor het feit, dat zij de ziekte uitsluitend dan wel voornamelijk bij kinderen waarnemen, in de richting van een verworven immuniteit.

Ons lijkt de veronderstelling gewettigd, dat inderdaad een zekere immuniteit zal ontstaan na een aanraking met het hepatitisvirus. De voorkeur van de ziekte voor de lagere leeftijdsgroepen is een argument voor deze opvatting en het vrijblijven der ouderen zou dan kunnen berusten op een verworven immuniteit. Wij krijgen ook de indruk, dat deze immuniteit zo niet levenslang, dan toch een groot aantal jaren kan blijven bestaan. Hierover zijn echter de meningen der talrijke onderzoekers verdeeld.

GAULD (43,44) vond bij uitgebreide „field-studies” in het Middellandse Zeegebied, dat de immuniteit na een klinisch duidelijke aanval blijkbaar bij sommigen niet blijvend is, terwijl anderen reeds een definitieve weerstand krijgen gedurende een voorafgaande epidemie, zonder dat ze klinisch ziek waren geweest. Zo vond hij bij uit de U.S.A. aangekomen versterkingen in het Middellandse Zeegebied steeds een hogere ziektefrequentie dan bij de troepen, die daar reeds enige tijd geweest waren. Personen, die blootgesteld zijn aan de ziekte, ontwikkelen dus kennelijk een zekere resistentie.

Verder vond GAULD, dat het aantal gevallen van infectieuze hepatitis onder hen, die tevoren een „post vaccination jaundice” hadden gehad na inenting tegen gele koorts, steeds hoger was dan onder hen, die nooit tevoren geelzucht hadden gehad. Dit wijst erop, dat na een aanval

van serumhepatitis zich geen immuniteit ontwikkelde voor infectieuze hepatitis — tussen beide ziekten bestaat dus geen kruisimmuniteit —, maar dat immuniteit t.o.v. infectieuze hepatitis resulteerde uit klinische en subklinische aanvallen van deze ziekte.

CAMERON concludeerde op grond van vele gevallen, die hij onder Britse troepen in Palestina zag, dat één aanval reeds tot levenslange immuniteit leidde. In Palestina leverde immigratie steeds vele niet-immune personen op, zodat binnen enige maanden na aankomst van een groep immigranten weer vele nieuwe gevallen van hepatitis infectiosa werden waargenomen. Hetzelfde verschijnsel zag hij bij verse troepen, die arriveerden in een gebied, waar reeds geelzucht was.

Ook KLIGER, BTESH en KOCH deden soortgelijke waarnemingen. De immigranten in Palestina telden percentsgewijs meer hepatitisgevallen dan de autochthone bevolking.

GUTZEIT veronderstelde een zekere natuurlijke weerstand en een waarschijnlijk levenslange immuniteit na een eenmaal doorstaan der ziekte.

MACFARLAN (97) is minder positief in zijn beweringen. Wel acht hij het mogelijk een immuniteit te verkrijgen na een aanval met icterus, maar of subklinische of anicterische aanvallen een immuniserend vermogen hebben, trekt hij in twijfel.

VIERSMA veronderstelde na een eenmaal doorstaan van de ziekte een immuniteit voor het leven en voegde er aan toe, dat het om die reden overwegend een ziekte van jonge mensen is.

Verder wijzen ook epidemiologische waarnemingen van FINDLAY, MARTIN en MITCHELL (34); MACFARLAN en CHESNEY op een zekere immuniteitsvorming na een eenmaal doorstaan van de infectie.

Een verschijnsel, dat ook wijst op een immuniteitsvorming, is het volgende: uit waarnemingen van STOKES en NEEFE; STOKES, BLANCHARD, NEEFE, GELLIS en WADE is gebleken, dat menselijk gammaglobuline beschermende factoren herbergt tegen infectieuze hepatitis. Gammaglobuline, ingespoten in de incubatietijd, zou een beschuttende werking hebben tegen hepatitis infectiosa, doch het uitbreken van serumhepatitis hoogstens kunnen vertragen. Ook dit zou er weer op kunnen wijzen, dat serumhepatitis en infectieuze hepatitis door verschillende virussen veroorzaakt worden.

Uit de literatuur is ons slechts één geval bekend van een serumhepatitis, uitgebroken na inspuiting met gammaglobuline. KULSDOM beschreef een geval van een 3-maanden gravide vrouw, die een gammaglobuline-inspuiting was toegediend wegens rubeola. 7 maanden later kreeg zij hepatitis. O.i. is het zeer de vraag, of dit na deze zo lange incubatietijd een serumhepatitis is geweest.

De epidemiologische waarnemingen van het ontstaan van een zekere

weerstand na het doorstaan van een infectie met het hepatitis infectiosa-virus worden gesteund door het experiment.

Menselijke vrijwilligers bleken na herstel van een infectie met het virus van de infectieuze hepatitis zeker één jaar (langer werd niet nagegaan) resistent tegen herbesmetting met hetzelfde virus. (NEEFE, STOKES, REINHOLD en LUKENS; NEEFE, STOKES en GELLIS; NEEFE, GELLIS en STOKES; HAVENS (59).)

Verder kregen normale vrijwilligers, die parenteraal zonder succes waren besmet met het virus, ook geen hepatitis na besmetting per os. NEEFE, GELLIS en STOKES concludeerden hieruit, dat deze vrijwilligers door een vroeger opgelopen onbemerkte besmetting blijkbaar immuun waren geworden.

Het is evenwel niet uitgesloten, dat ook personen van hogere leeftijd door de ziekte worden getroffen.

Zo is de epidemie in Kopenhagen, door JERSILD (73) beschreven, van afwijkend karakter. Het betrof hier voornamelijk vrouwen, die in of na de menopauze waren.

Te Leiden deed zich de infectieuze hepatitis voornamelijk als kinder-ziekte voor. De zwaarst getroffen leeftijd bleek die van 5—9 jaar te zijn. Overigens was de jongste patiënt, die wij zagen, 20 maanden en de oudste 72 jaar oud. De leeftijdsspreiding is te zien in tabel 1.

TABEL 1

Vóórkomen van infectieuze hepatitis bij de verschillende leeftijdsgroepen en geslachten

	Vr.	M.	Totaal
0— 4 jaar	39	27	66
5— 9 jaar	123	109	232
10—14 jaar	40	33	73
15—19 jaar	19	9	28
20—24 jaar	20	7	27
25—29 jaar	11	8	19
30—34 jaar	12	7	19
35—39 jaar	9	6	15
40—44 jaar	1	—	1
45—49 jaar	1	1	2
50—54 jaar	—	1	1
55—59 jaar	—	—	—
60—64 jaar	2	—	2
65—69 jaar	—	—	—
70—74 jaar	1	—	1
	278	208	486

Opvallend is het verschil in ziektefrequentie tussen de beide geslachten in de leeftijdsgroepen van 15—19 en 20—24 jaar. Een mogelijke verklaring hiervoor is het feit, dat bij deze leeftijdsgroepen vrij veel meisjes zijn, die onderwijzeres, kleuteronderwijzeres of in opleiding daarvoor zijn.

Aangezien de school, zoals later (blz. 75) zal worden besproken, een belangrijke rol heeft gespeeld bij de verspreiding van de ziekte bij de Leidse epidemie en gebleken is, dat vooral de leeftijdsgroepen der 5—9-jarigen een zekere vatbaarheid voor het virus bezit en ook de meeste zieken telt, is de expositie van deze vrouwen van 15—24 jaar — op kleuterscholen en in de laagste klassen van de lagere scholen heeft men over het algemeen vrouwelijk personeel — veel groter dan bij de overeenkomstige mannelijke leeftijdsgroepen.

Een aantal der in deze studie voorkomende tabellen werd aan een statistische bewerking onderworpen. Toegepast werden de volgende X^2 -toetsen :

- (a) Twee kolommen volgens Brand en Snedecor (Fisher).
- (b) Twee kolommen en twee rijen (dubbele dichotomie) (Fisher).
- (c) Voorts werd eenmaal wegens een lage frequentie in een van de vier vakken van een dubbele dichotomie, de z.g. exacte methode, toegepast. (Fisher).

Volgens toets (a) is het verschil tussen leeftijd en geslacht niet significant.

Een zuiverder beeld van de vatbaarheid der verschillende leeftijdsgroepen krijgt men uit tabel 2.

TABEL 2

Vergelijking van de aantallen blootgestelde en zieke personen in 309 gezinnen, ingedeeld naar de leeftijd

Leeftijd	Blootgesteld aan besmetting	Ziek geworden	Percentage zieken
0— 4 jaar	201	27	13.4 %
5— 9 jaar	210	66	31.4 %
10—14 jaar	133	26	19.5 %
15—19 jaar	89	8	8.9 %
20—24 jaar	66	3	4.5 %
25—29 jaar	47	2	4.3 %
30—34 jaar	116	8	6.9 %
35—39 jaar	176	10	5.7 %
ouder dan 40 jaar	259	—	0.0 %
Totaal	1297	150	11.6 %

Hier werd een vergelijking gemaakt tussen de aantallen blootgestelde personen en zieken in een aantal gezinnen. Aangenomen werd, dat de mate van expositie in een gezin bij benadering voor alle gezinsleden even groot was. Steeds werd zowel van het aantal blootgesteld als van het aantal zieken van elk gezin de eerste zieke afgetrokken, omdat deze personen niet allen onder vergelijkbare omstandigheden konden zijn blootgesteld en ziek geworden.

Volgens toets (a) (blz. 16) is het verband tussen leeftijd en ziekte binnen het leeftijdsinterval van 15—39 jaar niet significant. Daarom werd dit interval in tabel 2a samengenomen.

TABEL 2a

Leeftijd	Blootgesteld	Ziek	% Ziek	Significantie
0—4 jaar	201	27	13	
5—9 jaar	210	66	31	* *
10—14 jaar	133	26	19	*
15—39 jaar	494	31	6	* *
40 jaar en ouder	259	0	0	* *

Telkens werden twee opvolgende leeftijdsklassen getoetst volgens (b) (blz. 16), behalve de beide laatste, waarop toets (c) (blz. 16) werd toegepast. Alle verschillen zijn significant. Significantie bij een onbetrouwbaarheidsdrempel van 1 % is aangegeven door * *, bij een drempel van 5 % door *. De conclusie is, dat bij een reeds aanwezige gezinsinfectie de kans op ziek worden voor 5—9-jarigen groter is dan voor 0—4-jarigen of voor 10—14-jarigen en dat voor 15—39-jarigen de kans kleiner is dan voor 10—14-jarigen, maar groter dan voor 40-jarigen en ouderen.

Maatschappelijke stand

Er zijn weinig publicaties bekend over deze aangelegenheid. De meeste komen van militaire artsen, die nagegaan hebben, of er een verschil in voorkomen van infectieuze hepatitis bestond tussen officieren en militairen van lagere rang. Zo vond GAULD (43) in het Amerikaanse leger geen duidelijk verschil. Engelse auteurs echter wijzen op een duidelijk aanwijsbaar onderscheid. SPOONER en CULLINAN vermelden, dat in het Midden-Oosten de Britse officieren circa $4\frac{1}{2}$ maal zoveel aan hepatitis leden als hun minderen. Ook MACFARLAN(96) vond op Sicilië meer ziektegevallen bij officieren. Als verklaring poogt men aan te voeren het hogere alcoholgebruik door officieren. GAULD (43) poogt het verschijnsel

aldus te verklaren: volgens hem is er voor officieren een grotere besmettingskans gelegen in het feit, dat zij bij hun maaltijden gebruik maken van gemeenschappelijk tafelgerei, terwijl de lagere manschappen elk hun eigen „mess-tin” hebben en onder hun beheer houden. In de burgermaatschappij vond Ford (38) bij een epidemie in Wembley de meeste zieken in de arbeidersklasse.

Bij ons onderzoek hebben wij nagegaan, of de ziekte een voorkeur had voor een bepaalde maatschappelijke klasse. De classificatie, die wij gebruikten, volgt in grote lijnen de door het Rijksarbeidsbureau samengestelde beroepenclassificatie.

TABEL 3

Invloed van de maatschappelijke klasse op het vóórkomen van hepatitis infectiosa

Maatschappelijke stand	Aantal gezinnen	Aantal gezinsleden	Aantal zieken	Percentage zieken
1	116	629 (gem. 5.4)	186	29.5 %
2	175	860 (gem. 4.9)	265	30.8 %
3	12	64 (gem. 5.3)	20	31.2 %
4	6	31 (gem. 5.2)	9	29.0 %
	309	1584	480	30.3 %

Dit is een classificatie, waarbij de beroepen zijn ingedeeld naar het vereiste niveau van verstandelijke aanleg in 7 beroepenklassen, welke, beginnend met de laagste, zijn aangeduid met de codecijfers 1 t/m 7. Om praktische redenen voegden wij de klassen 1, 2 en 3 samen tot klasse 1, de klassen 4 en 5 tot klasse 2 en noemden we de klassen 6 en 7 resp. klasse 3 en klasse 4.

De 309 gezinnen, waarin de geelzucht voorkwam, werden nu in deze vier klassen ondergebracht, waarbij het beroep van het hoofd van het gezin bepalend was.

In klasse 1 werden ingedeeld de beoefenaren van de beroepen, waarvan de uitoefening in het algemeen hoogstens een lagere schoolpeil verlangt. Hiertoe rekent men o.m. het beroep van fabrieksarbeider, veedrijver, sjouwerman, kruier, loopknecht, magazijnbediende, portier, concierge, cafékellner.

In klasse 2 horen de beroepsbeoefenaren thuis, die een Ambachtschool of U.L.O.-school hebben doorlopen. Aldus ziet men hier de timmerman, metselaar, kapper, huisschilder, schoenmaker, bakker, slager, kruidenier, laborant, politie-agent enz.

In klasse 3 hebben de beroepsbeoefenaren een M.T.S.-, H.B.S.- of Gymnasiumopleiding gehad. Zij bekleden beroepen als analyst, apo

thekersassistent, gemeente-ontvanger, onderwijzer, fabrieksdirecteur e.d.

Tenslotte zijn in klasse 4 de academisch gevormden ondergebracht of zij, die een daarmee gelijkstaande opleiding hebben genoten.

In tabel 3 ziet men, hoe de hepatitis infectiosa zich in deze beroepklassen heeft voorgedaan.

Volgens toets (a) (blz. 16) is het verband tussen stand en ziekte niet significant.

Voedingstoestand

Van vele zijden wordt gewezen op het belang van de voedingstoestand. Vooral STRAUB ziet in ondervoeding een factor, die het ontstaan van virushepatitis kan vergemakkelijken. Hij wijst er op, dat de onschuldige epidemie onder de goed gevoede geallieerde soldaten in het Midden-Oosten in de tweede wereldoorlog zich ontwikkelde uit het virus-reservoir van de deficient gevoede plaatselijke bevolking. Verder vermeldt hij hoe de oorlogsellende in Birma aan de hepatitisendemie zijn kwaadaardig karakter gaf.

Interessant zijn in dit verband de experimenten van Himsworth en medewerkers (HIMSWORTH ; HIMSWORTH en GLYNN (67,68); GLYNN en HIMSWORTH ; GLYNN, HIMSWORTH en NEUBERGER), die bij ratten een acute massale levernecrose verkregen, wanneer ze deze dieren enige weken hielden op een eiwitloos dieet. Deze levernecrose, waarvan het histologisch beeld treffend gelijkt op dat van de acute gele leveratrophie, is te voorkomen door de ratten voldoende cysteine en methionine te geven.

Experimentele besmettingen van proefdieren met het hepatitisvirus, die over het algemeen moeilijk te verwezenlijken zijn, geschieden waarschijnlijk gemakkelijker, wanneer men deze op een deficient dieet zet. Zo beweerde ANDERSEN ondervoede biggen besmet te hebben met het hepatitisvirus, terwijl VERLINDE en BOER specifieke veranderingen in de lever bij cavia's, die een oorlogsdieet hadden, wisten te verwekken. Merkwaardig was, dat een poging, deze proeven na de oorlog te herhalen, niet slaagde.

Ook MACCALLUM (94) boekte geen succes met zijn proeven op ondervoede ratten.

FINDLAY (31) vermeldt bij hepatitisepidemieën in West-Afrika een hogere sterfte onder de autochthone bevolking. Hij oppert de veronderstelling, dat de voedingstoestand hier van invloed is. CAMERON, die een hogere morbiditeit zag bij de Britse troepen in het Middellandse Zeegebied dan bij de in Engeland achtergebleven troepen veronderstelt, dat hierbij mede de diëten met lagere voedingswaarde te velde van invloed zijn.

Bij ons onderzoek te Leiden werden over de voedingstoestand der hepatitispatiënten geen exacte gegevens verkregen.

Conditie

Hieronder verstaan wij de toestand van het ogenblik van een individu of groep. Deze toestand kan van moment tot moment veranderen in tegenstelling tot de constitutie, waarin zich de permanente verhoudingen weerspiegelen. Er zijn velerlei factoren werkzaam, die de algemene weerstand kunnen verzwakken. Zo meent BJORNEBOE, dat het ontstaan van een epidemie uit een endemisch voorkomen van infectieuze hepatitis kan worden geweten aan een vermindering van de algemene weerstand van een bevolking, zonder zich te verdiepen in de vraag, waardoor deze weerstandsverlaging dan veroorzaakt zou zijn.

De voedingstoestand als zodanig werd reeds genoemd. Ook de alcohol heeft men als belangrijke factor willen zien. Lichamelijke inspanning en vermoeidheid worden naar voren geschoven door CAMERON. HELLMANN zag een hogere morbiditeit dichter bij de frontlijn. Waarnemingen van GAULD (43) zijn hiermee niet in overeenstemming.

Bij ons onderzoek vonden wij twee gevallen, waar lichamelijke inspanning en vermoeidheid een rol kunnen hebben gespeeld. Beide gevallen betreffen militairen.

Een 22-jarige militair vertoefde in het buitenland van 15—31 Jan. 1952 voor militaire oefeningen. Tijdens de terugreis overzee op 31 Jan. werd hij ernstig misselijk, hij schreef dit toe aan zeeziekte. Op 13 Febr. trad opnieuw nausea op, hij kreeg koorts en sinds 15 Febr. was er icterus. De urine was zeer donker gekleurd en de ontlasting was grijswit. De arts constateerde infectieuze hepatitis. Contacten met hepatitispatiënten kon hij niet opgeven. Er was geen „prik” in de anamnese.

Het andere geval betreft een 23-jarige militair. Hij kwam op 5 Juli 1952 ziek thuis met weekendverlof, had anorexie en sterke nausea, maar vrijwel geen temperatuursverhoging. Op 7 Juli ontwikkelde zich een vrij sterke icterus en ook urine en ontlasting toonden de voor hepatitis kenmerkende afwijkingen. Deze jongeman had op 6 Juni een bezoek gebracht aan zijn verloofde, die enige dagen tevoren hepatitis had gekregen. De militair was toen zeer vermoeid door nachtelijke wachtdiensten. In het voorjaar was bij hem de reactie van Pirquet verricht.

KLIGER, BTESH en KOCH, die twee epidemieën beschreven in 1940 en 1941 in vluchtelingenkampen in Palestina voor personen, die waren uitgeweken uit Centraal-Europa, zien de ontberingen, die deze mensen hebben geleden tijdens hun vlucht als mogelijk belangrijk voor het uitbreken van de epidemieën.

SCHALM (136) stelt vast, dat rijkdom aan glycogeen het leverweefsel weerstandskrachtiger maakt tegen schadelijke inwerkingen. Het is aldus mogelijk, dat de vele „epidemieën” van serumhepatitis, beschreven in

diabetespoliklinieken, niet alleen veroorzaakt zijn door de verhoogde expositie aan medische ingrepen met z.g. „schnepers” en venapunctie-naalden. Ook de veelal na arsenotherapie optredende icterus komt hierdoor in een ander licht te staan. Men heeft dan naast de expositie aan het serumhepatitisvirus de toxische inwerking op het leverparenchym.

Hormonale invloeden worden geopperd door JERSILD (73, 74) bij de te Kopenhagen opgetreden epidemie, die voornamelijk vrouwen in het climacterium trof.

Een optreden van hepatitis tijdens de zwangerschap wordt beschreven in een correspondentie in de J.A.M.A. Hierin wordt een onderzoek vermeld van ZONDEK en BROMBERG in Palestina, die menen, dat de aandoening in ieder geval verergert tijdens de zwangerschap. Een onderbreking der graviditeit achten zij niet geïndiceerd. Schade voor de vrucht wordt niet aangenomen, hetzij doordat de chorionbarrière niet te passeren is voor het virus, hetzij door onvoldoende circulatie in het bloed van het kind om een infectie te veroorzaken. EBEL zag bij een epidemie, dat elf van de vijftien aan besmetting blootgestelde gravide vrouwen hepatitis kregen. Van deze elf brachten er vier de zwangerschap tot een goed einde, terwijl twee na respectievelijk zeven en acht maanden termineerden en vijf een abortus kregen.

Bij ons eigen onderzoek ontmoetten wij een 28-jarige vrouw, die zwanger was en sinds 15 November 1952 „donkere” urine produceerde en over maagpijn klaagde. Zij had geen koorts gehad. Haar faeces waren enige malen grijsig van kleur geweest. Op 28 November werd een dochter geboren na een zwangerschap van zeven maanden. Op diezelfde dag werd bij de moeder icterus geconstateerd. Of er een verband bestaat tussen de infectieuze hepatitis en deze partus praematurus is moeilijk na te gaan.

Er was bij onze onderzoeken geen aanleiding een verhoogde vatbaarheid bij gravidæ te veronderstellen.

Het verband tussen andere infectieziekten en infectieuze hepatitis zal later (zie blz. 27) worden besproken.

De voedingstoestand als medewerkende omstandigheid werd reeds aan een beschouwing onderworpen.

Hygiëne

Dat slechte hygiënische omstandigheden, vele infectieziekten in de hand kunnen werken, is een bekend feit. Vele onderzoekers wijzen er op, dat ook voor infectieuze hepatitis slechte hygiënische toestanden een begunstigende factor zijn.

PAUL en GARDNER stellen vast, dat, waar de hygiënische omstandigheden ongunstig te noemen zijn, de kans op het verspreiden van de hepatitis groot is.

Onder „hygiënische toestand” gelieve men te verstaan niet alleen de properheid van een bepaald individu of groep, doch ook een goede huisvesting, bestrijding van ongedierte, bereiding van voedsel, de woonruimte per gezinslid, enz.

Zo menen KLIGER, BTESH en KOCH, dat de door hen beschreven epidemieën in vluchtelingenkampen mede door overbevolking veroorzaakt zijn. Ook HELLMANN ziet dit als een factor van belang. Dichter bij de frontlijn was de morbiditeit hoger; naast vele andere is volgens hem ook een mogelijke verklaring „das engere kameradschaftliche Zusammenleben”.

KIRK beschreef een door vliegen overgebrachte epidemie in Noord-Afrika. Hem viel op, dat achter de frontlijn in hospitalen en gevangenkampen, waar de „sanitation” beter was, geen epidemieën voorkwamen.

GUTZEIT is ook van mening, dat „Verschmierung” een belangrijke besmettingsmogelijkheid is.

Verder zijn de vele beschreven „waterborne”, „milkborne” en „foodborne” epidemieën evenzovele argumenten, die pleiten voor de opvatting, dat de hygiënische omstandigheden een invloedrijke factor zijn. Vooral een verspreiding van het hepatitisvirus door middel van drinkwater, waaraan een faecale besmetting van dat water moet zijn voorafgegaan, is moeilijk voor te stellen, wanneer de hygiënische omstandigheden niets te wensen overlaten.

Bij ons onderzoek hebben wij gepoogd de invloed van deze factor „hygiëne” zo exact mogelijk uit te drukken. Bij onze ondervragingen, die vrijwel steeds (op ons verzoek) in de huiskamer of aan het bed van de patiënt plaats vonden, trachtten wij ons een indruk te vormen van de hygiënische omstandigheden, waaronder het desbetreffende gezin leefde. Wij letten op de properheid van de gezinsleden, die we te zien kregen en vooral op de netheid van eventueel aanwezige kleine kinderen (vuile nagels, vieze neuzen); kortom, wij probeerden, zo objectief mogelijk onze mening te funderen. Aldus kwamen wij tot een indeling in 3 klassen.

Klasse I omvatte die gezinnen, waar de hygiënische omstandigheden naar ons oordeel goed tot zeer goed waren te noemen. In klasse III zijn de gezinnen ondergebracht, waar de hygiënische toestand slecht tot zeer slecht was. Deze groep is vrij klein. De grootste groep is klasse II, waarbij de gezinnen, wier hygiënische omstandigheden varieerden van „matig tot redelijk”, zijn ingedeeld.

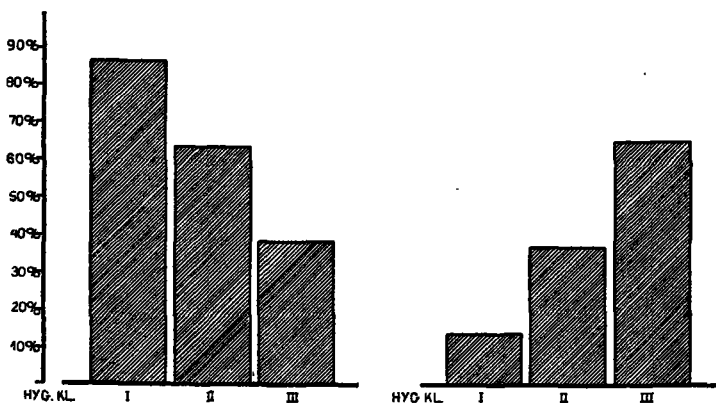
Bij het vaststellen der criteria voor deze classificatie gingen wij aldus te werk.

We letten op de volgende factoren:

- a. properheid van de ons te woord staande personen (verzorging van haar en handen).

- b. properheid van de aanwezige kleine kinderen (neuzen).
- c. verzorgdheid van de kleding der gezinsleden.
- d. verzorgdheid van het huisraad.
- e. „luchtjes” in huis (W.C., etenslucht, asbakjes, luiers).
- f. aanwezigheid en gebruik maken van een wasgelegenheid nabij de toiletten.

Werden van deze zes factoren er vijf onvoldoende bevredigend geacht (in die zin, dat netheid en properheid van de gezinsleden te wensen overlieten (a, b, c), het huisraad er onverzorgd en stoffig uitzag (d), een aantal „geurtjes” in huis te bemerken viel (e), de wasgelegenheid te ver van het toilet verwijderd was of een schone handdoek daarbij ontbrak (f)), dan werd het desbetreffende gezin gerangschikt in hygiëne-klasse III, zijnde de laagste klasse. Hierbij dient opgemerkt, dat de zes factoren ongeveer gelijk gewaardeerd werden.



Grafiek II

Werden van deze factoren er vijf als voldoende gequalificeerd, dan belandde het gezin in klasse I, waar de hygiënische omstandigheden goed te noemen waren.

In alle andere gevallen tussen deze uitersten, d.w.z. waar 2, 3 of 4 factoren (niet) bevredigend werden geacht, werden de gezinnen in de grote middengroep II ondergebracht.

Hoewel wij getracht hebben bij onze beoordeling een zo objectief mogelijke maatstaf aan te leggen, zijn wij er ons van bewust, dat een zekere subjectiviteit niet steeds te vermijden was. Zo kan in de stemming van het ogenblik van de onderzoeker een foutenbron gelegen zijn.

Nagegaan werd, of er een verband bestond tussen de hygiënische omstandigheden, heersende in een bepaald gezin en de mate van besmetting van dat gezin vanuit een eerste geval van hepatitis infectiosa.

Vaak zagen wij meerdere gevallen tegelijkertijd optreden in één gezin. Pas dan, wanneer een termijn van 2 tot 6 weken tussen het begin der gevallen was aan te geven, werd het tweede geval beschouwd als te zijn veroorzaakt door het eerste.

De resultaten van dit onderzoek zijn te vinden in tabel 4. Het percentage van de gevallen, die in een bepaalde „hygiëneklasse” beperkt bleven tot een enkelvoudig eerste geval en die aanleiding waren tot het ontstaan van meerdere gevallen, volgend op het eerste in een gezin, werd mede aangegeven. Deze gegevens werden grafisch uitgezet in grafiek II.

TABEL 4

Vergelijking van de aantallen „enkelvoudige gevallen” en „verdere besmettingen” in 309 gezinnen, ingedeeld naar de hygiëne„klasse”

Hyg. kl.	Aantal gezinsleden en aantal gezinnen	Gemidd. gezinsgrootte	Enkelv. gevallen en percentage	Verdere besmetting en percentage	Totaal aantal zieken
I	461 (98)	4.7	85 (86.7 %)	13 (13.3 %)	120
II	1031 (194)	5.3	123 (63.4 %)	71 (36.6 %)	318
III	114 (17)	6.7	6 (35.3 %)	11 (64.7 %)	42
	1606 (309)	—	214 (—)	95 (—)	480

Uitgaande van tabel 4 werd nagegaan de invloed van de hygiëne op het voorkomen en de verspreiding van de infectieuze hepatitis, met het gezin als statistische eenheid.

Tabel 4a

Hygienekl.	Aantal gezinnen	Uitbreiding	% Uitbr.	Significantie
I	98	13	13%	* *
II	194	71	37%	
III	17	11	65%	

Verschillen tussen opvolgende klassen werden getoetst volgens (b) (blz. 16) en bleken significant te zijn. Als men hieruit wil concluderen, dat bij betere hygiëne de kans voor de enkeling om ziek te worden daalt, dan staat deze conclusie o.i. enigszins zwak, omdat de gezinnen in klasse I gemiddeld het kleinste en in klasse III gemiddeld het grootste zijn. De gemiddelde gezinsgrootten per hygiëneklasse kunnen op deze wijze statistisch niet behoorlijk in rekening worden gebracht.

Daartoe werd nagegaan de invloed van de hygiëne op de verbreiding van de infectieuze hepatitis met de persoon als statische eenheid. Het totaal aantal aan besmetting blootgestelde en ziek geworden personen

per hygiëneklasse werd vastgesteld, steeds met aftrek van één zieke per gezin.

Tabel 4b

Hygienekl.	Blootgest.	Ziek	% Ziek	Significantie
I	363	19	5.2%	**
II	837	109	13.0%	
III	97	22	22.7%	

Verschillen tussen opvolgende klassen werden getoetst volgens (b) en bleken significant te zijn. Men kan nu veilig concluderen, dat bij betere hygiëne de kans voor de enkeling in een besmet gezin om ziek te worden, daalt.

Het is opmerkelijk, dat dit resultaat zo sterk verschilt van de analyse voor de maatschappelijke standen. Het verband tussen hygiëne en stand is blijkbaar minder groot dan men zou verwachten; hierop wijzen ook reeds de verschillen in gemiddelde gezinsgrootten in de tabellen 3 en 4.

In de 309 bezochte gezinnen werd tevens geïnformeerd naar de toiletten. 231 gezinnen hadden de beschikking over een w.c. met waterspoeling, terwijl de overige 78 of een closetpot zonder spoeling of — in het merendeel der gevallen — een ouderwets houten toilet met deksel, dat als z.g. „stilletje” in huis was ingebouwd, dan wel zich achter het huis in de tuin of op een binnenplaatsje bevond, bezaten.

Ook in verband met deze w.c.'s werd nagegaan, of er een correlatie bestond tussen het bezit van een gemakkelijk te reinigen toilet en de verspreiding van infectieuze hepatitis. Men zie hiervoor tabel 5.

TABEL 5

Invloed van de aard der toiletten op de verspreiding van de infectieuze hepatitis binnen een gezin.

	Enkelvoudige gevallen	Percentage	Gezins-infecties	Percentage	Totaal
Met waterspoeling ...	165	71.8 %	66	28.2 %	231
Zonder waterspoeling .	49	62.8 %	29	37.2 %	78
Totaal	214	—	95	—	309

Er is geen significantie.

Gezinsgrootte

Hoewel enigszins verband houdend met het vorige onderwerp, willen wij dit toch afzonderlijk bespreken.

LAL en MATHEN hebben statistisch nagegaan, van welke invloed de gezinsgrootte was op de kans, die gezinsleden liepen besmet te worden, indien een lid van het gezin lijdende was aan een of andere besmettelijke ziekte. De infectieuze hepatitis werd niet in hun beschouwingen opgenomen, wel waren er mazelen, pokken, influenza, diarree, dysenterie, malaria enz. Zij kwamen tot de conclusie, dat de kans een besmetting op te lopen, in de grotere gezinnen het grootst is voor typhus en paratyphus, doch betrekkelijk laag voor dysenterieën en diarrheën, die toch op dezelfde wijze worden overgedragen. De ziekten, verspreid door druppelinfecties, stoorden zich weinig aan de gezinsgrootte, terwijl de verspreiding van malaria het minst beïnvloed werd door de grootte van het gezin.

Of de grootte van het gezin op zichzelf een factor van betekenis is voor de verspreiding van de infectieuze hepatitis, is aan enige twijfel onderhevig. Wel zal de verhouding tussen het aantal gezinsleden en de grootte van de woning een rol kunnen spelen, doch daar de door ons bestudeerde hepatitisepidemie voor het overgrote deel de arbeidersbevolking en de zogenaamde „kleine” middenstand trof, die merendeels klein behuisd zijn, zagen wij de factor „grootte van de woning” wegvallen. Het verband tussen de gezinsgrootte en de verdere besmetting, waarmede bedoeld is het veroorzaken van meerdere gevallen door het eerst voorkomende geval van hepatitis, is aangegeven in tabel 6.

TABEL 6
Invloed van de gezinsgrootte op de verspreiding van infectieuze hepatitis

Gezinsgrootte	Aantal gezinnen waarin infectieuze hepatitis voorkwam	Aantal gezinnen waar een „eerste” geval aanleiding was tot verdere besmetting	Percentage verdere besmettingen	Totaal aantal zieken
2	7	1	14.3 %	8
3	34	3	8.5 %	36
4	73	22	30.1 %	97
5	86	23	26.7 %	136
6	47	17	36.2 %	82
7	28	15	53.6 %	51
8	14	5	35.7 %	32
9	11	6	54.6 %	22
10 en meer	9	3	33.3 %	18
Totaal	309	95	—	482

Volgens toets (a) (blz. 16) is het verband tussen gezinsgrootte en het voorkomen van hepatitis infectiosa niet significant.

Andere infectieziekten

Er zijn verscheidene infectieziekten vele malen in verband gebracht met hepatitis infectiosa, en wel om drie redenen :

1. Men heeft verwekkers van andere infectieziekten aangezien voor aetiologische agentia van infectieuze hepatitis.
2. Er zijn ziekten bekend, die de algemene weerstand verzwakken of door hun hepatotropie de vatbaarheid van de levercel verhogen en daardoor het organisme als geheel gemakkelijker toegankelijk maken voor het hepatitisvirus.
3. Een verband tussen verschillende andere infectieziekten en hepatitis infectiosa is door vele onderzoekers gelegd, omdat zij menen aldus het probleem van de wijze van besmetting te kunnen oplossen.

ad 1. In sommige gevallen van icterus catarrhalis (= sporadisch voorkomende hepatitis infectiosa) zijn vroeger micro-organismen gevonden, behorende tot de groep der Salmonellae, doch dit zijn betrekkelijke uitzonderingen gebleven. Een samengaan met Salmonella- en Shigella-infecties is echter ook in latere jaren nog wel gezien (VAN RAALTE). Oorspronkelijk heeft men ook gedacht aan de leptospira icterohaemorrhagiae als aetiologisch agens, doch later heeft men de ziekte van Weil voldoende van de hepatitis infectiosa kunnen differentiëren.

ad 2. HELLMANN wijst op de voor het tot stand komen van de hepatitis aanwezige begunstigende factoren, zoals de in Noord-Afrika wijd verbreide dysenterie. Ook CAMERON herinnert aan het belang van bijkomende factoren, die de lever vatbaarder maken, zoals de in Palestina veel voorkomende zandvliegkoorts. CAMERON veronderstelt verder, dat deze bijkomende factoren de lengte van de incubatietijd kunnen beïnvloeden.

WILLCOX zag reeds in de eerste Wereldoorlog bij de krijgsv verrichtingen aan de Dardanellen en in Mesopotamië, dat een top in de epidemische curve van hepatitis infectiosa voorafgegaan wordt door een drie weken eerder optredende epidemie van dysenterie. Ook is er vaak in de jongste anamnese van hepatitispatiënten een dysenterie te vinden.

Bij ons eigen onderzoek vonden wij slechts twee gevallen met een dysenterie-achtige aandoening in de jongste anamnese.

ad 3. GAULD (43) heeft gewezen op de opmerkelijke overeenkomst van de epidemische curven van hepatitis infectiosa en aandoeningen van de bovenste luchtwegen en trok hieruit de conclusie, dat ook in het geval van hepatitis infectiosa de besmetting tot stand komt door middel van druppeltjes. MACFARLAN (95, 97) zag mazelen en hepatitis naast elkaar voorkomen en in een militaire eenheid verkoudheden en infectieuze hepatitis naast elkaar. COOKSON zag een samengaan van hepatitis en een stomatitis epidemie.

Bij onze onderzoeken vonden wij slechts in een incidenteel geval bij patiënten keelpijn aan het begin van hun ziekte. Een drietal malen vermeldde patiënten, dat zij een „absces” in hun mond hadden gehad vlak voor de ziekte begon.

THORNE en ESTABROOK merkten een verband op, evenals WILLCOX dat reeds vóór hen gedaan had, tussen dysenterie en infectieuze hepatitis.

In het algemeen is er dus door sommige auteurs een verband opgemerkt tussen hepatitisepidemieën en aandoeningen der bovenste luchtwegen, terwijl anderzijds een samengaan gezien is tussen het optreden van infectieuze hepatitis en besmettelijke darmaandoeningen.

III

DUUR VAN DE INCUBATIETIJD

De incubatietijd van hepatitis infectiosa is door vele onderzoekers geschat.

WALLGREN noemde een tijd van 2 tot 4 weken ; dezelfde tijdsduur wordt opgegeven door GUTZEIT en GAULD (43). Aan DEN HARTOG (54,55), die een epidemie in een Groningse plattelandspraktijk zag, was opgevallen, dat in verschillende gezinnen de gezinsleden met tussenpozen van 2—4 weken na elkaar ziek werden. Hij taxeerde de incubatietijd op 2 tot 4 weken en achtte deze stellig niet korter dan 10 dagen.

MACCALLUM (90) noemt een periode van 2 tot 5 weken, later in samenwerking met MACFARLAN, MILES, POLLOCK en WILSON 20 tot 40 dagen en in 1952 in een publicatie 15 tot 40 dagen (92).

PAUL en GARDNER zagen bij hepatitisgevallen onder de militairen van het Amerikaanse bezettingsleger in Duitsland een incubatietijd van 16 tot 30 dagen. HELLMANN veronderstelde in Libye een termijn van 2 tot 5 weken. CAPPS en STOKES zagen een incubatietijd van 20 tot 40 dagen, doch hielden perioden van 15 tot 85 dagen niet voor onmogelijk. MACFARLAN (96) noemt ook een incubatietijd van 20 tot 40 dagen ; DAVIS en HANLON schatten de periode op 25 tot 35 dagen en FORD (37) bij gelegenheid van een epidemie in Londen op 14 tot 37 dagen. PICKLES (124) bestudeerde epidemieën op het Engelse platteland en noemde een incubatietijd van 26 tot 35 dagen. ERDHEIM neemt deze termijn iets ruimer en geeft 25 tot 39 dagen aan. NEWMAN taxeerde de incubatieperiode op ongeveer 40 dagen, terwijl LISNEY deze op circa één maand stelde.

NEEFE kwam in een uitgebreid overzicht van de onderzoekingen op het gebied van de epidemiologie van hepatitis infectiosa tot de slotsom, dat de incubatietijd kon variëren van 2 tot 6 weken. Volgens hem zijn er factoren, die de incubatietijd kunnen verlengen. Hij veronderstelt, dat misschien de hoeveelheid smetstof als bepalende factor werken kan.

Ook CAMERON, die incubatietijden waarnam van circa 32 dagen, achtte langere perioden mogelijk. Hij suggereerde, dat in het algemeen deze tijdsduur bepaald wordt door een of andere bijkomende factor, die de lever vatbaar maakt.

KIRK, die een epidemie beschreef onder Nieuwzeelandse troepen aan het Noordafrikaanse front, waarbij vliegen als vectoren optraden, zag deze epidemie uitbreken 34 tot 40 dagen, nadat de troepen in een bepaalde sector van het front waren aangekomen. Een sterke daling van het aantal ziektegevallen trad eerst op 35—40 dagen nadat men de „besmette” frontsector weer had verlaten.

CAPPS, SBOROV en SCHEIFFLEY deden mededeling van een per „spuit” overgebrachte epidemie van infectieuze hepatitis. De patiënten hadden allen op dezelfde dag tetanustoxoid ontvangen volgens de „multiple dose per syringe” techniek. De incubatietijd varieerde bij 21 gevallen van 21 tot 31 dagen en was 15 en 16 dagen bij 2 andere gevallen.

HALLGREN beschreef een explosieve epidemie van hepatitis in een Zweeds sanatorium. Een klein aantal bewoners werd geïnfecteerd door het drinken van besmet water. Zij bleken op hun beurt in staat andere personen, die aanvankelijk niet ziek waren geworden, ook weer indirect te infecteren. De incubatietijd was 28 tot 52 dagen.

Een eveneens „waterborne” epidemie werd beschreven door FARQUAHAR, STOKES en SCHRACK. Hier werd verdere verbreiding door middel van direct contact waargenomen. Het interval tussen de verschillende gevallen was ongeveer 30 dagen. Er werd in één geval een opmerkelijk lange incubatietijd gevonden van 52 dagen. Er was geen reden te veronderstellen, dat dit een serumhepatitis was.

KAUFMANN, SBOROV, WASHINGTON en HAVENS beschreven een epidemie na het nuttigen van besmet voedsel. Een kok in een militair kamp werd ziek, doch bleef nog vijf dagen doorwerken alvorens zich ziek te melden. 23 tot 36 dagen later deden zich 14 gevallen van hepatitis voor in een barak, ressorterende onder de keuken, waar de bewuste kok werkzaam was. 22 dagen na het optreden van het laatste geval ontstond een nieuw geval, dat zeer waarschijnlijk werd veroorzaakt door een der vroegere gevallen.

HAVENS, WARD, DRILL en PAUL besmetten experimenteel menselijke vrijwilligers met icterogeen materiaal. Een groep van drie vrijwilligers werd intracutaan besmet met virusbevattend serum. Resp. 56, 65 en 70 dagen na de injectie ontwikkelde zich een hepatitis. Hetzelfde serum bleek per os geen ziekte te veroorzaken. Waarschijnlijk hebben de onderzoekers hier een stam van het serumhepatitisvirus in handen gehad.

Serum van een tweede geval werd per os gegeven aan een andere groep vrijwilligers. Twee van hen kregen hepatitis met sterke icterus na 30 dagen en een derde proefpersoon kreeg na 84 (!) dagen een milde subicterische hepatitis.

Weer andere vrijwilligers kregen per os faecesextracten en urine. Er kwamen bij hen twee gevallen van hepatitis voor 20 en 22 dagen

na de besmetting. In het instituut, waar de experimenten gedaan werden, was verder een „spontaan” optredend geval van infectieuze hepatitis 51 dagen na het begin der proeven en 31 dagen na het optreden van het eerste experimenteel opgewekte geval.

NEEFE, GELLIS en STOKES zagen bij vrijwilligers, die zij per injectie besmetten, na 25 tot 35 dagen de eerste verschijnselen van een hepatitis.

FRANCIS, FRISCH en QUILLIGAN namen een geval van infectieuze hepatitis waar 11 dagen na een bloedtransfusie. Van deze patiënt werd virusbevattend serum subcutaan ingespoten bij een aantal vrijwilligers („inmates of a prison !”). Zij stelden hierbij een incubatietijd vast, gemeten tot aan het begin van de icterus, van 42 tot 47 dagen.

Ook bij ons eigen onderzoek hebben wij getracht de duur van de incubatietijd vast te stellen. Dit was uiteraard alleen mogelijk bij de secundaire gevallen. Steeds werd pas dan een genoemd contact met een hepatitispatiënt in beschouwing genomen ter berekening van de incubatieperiode, wanneer dit lag binnen een termijn van één week tot twee maanden vóór het begin van de ziekte van de ondervraagde persoon. Als ziektebegin wordt aangeduid het verschijnen van de eerste symptomen van het prae-icterische stadium, zoals de anorexie, nausea en eventuele vomitus.

Er waren onder hen, die contacten met hepatitispatiënten aangaven, drie categorieën te onderscheiden.

I. De gevallen, die slechts eenmaal contact hadden gehad met een hepatitispatiënt, of met een persoon, die nog in het prae-icterische stadium verkeerde. Dit was dan meestal een bij name genoemd persoon en ook het tijdstip van het contact was tot op de dag nauwkeurig bekend. Het vaststellen van de incubatietijd leverde in deze gevallen niet de minste moeilijkheden op.

II. Moeilijker werd het, wanneer door schoolkinderen of door hun ouders werd medegedeeld, dat in de schoolklasse van patiënt(e) geelzuchtgevallen voorkwamen. Pas dan werd overgegaan tot het bepalen van de incubatietijd, wanneer de zieke klasgenoot, waardoor de besmetting van deze bepaalde patiënt was teweeggebracht, was opgespoord en zijn (haar) ziekteperiode vastgelegd.

III. In vele gezinnen werden na het optreden van een eerste geval meer geelzuchtgevallen gezien, die dan dikwijls na elkaar voorkwamen met tussenpozen van enige weken. Op deze „serial incidence” in gezinnen is vooral door PICKLES (125) gewezen. Dikwijls bleek het tijdsinterval tussen het begin der ziekte van de eerste en van de volgende personen in duur fraai te kloppen met de elders gevonden incubatieperioden. Soms echter werden veel langere termijnen gezien, langer althans dan met een redelijk aanneembare incubatietijd kon overeenkomen.

De enig mogelijke conclusie in een dergelijk geval, mits aangenomen dat de bron van besmetting binnen het gezin gelegen was, is, dat de besmetting van het volgende geval niet heeft plaats gevonden bij het begin van de ziekte van de eerste patiënt, doch op een later tijdstip.

In hoofdstuk V wordt op deze aangelegenheid nader ingegaan.

TABEL 7

Bepaling van de incubatietijd

Duur van de incubatietijd in dagen	Contacten waarvan preciese tijdstip bekend is	Z.g. school-contacten	Tijdsduur verstreken tussen eerste en verdere gevallen in een gezin	Totaal
13	1	—	3	4
14	2	—	3	5
15	1	4	5	10
16	2	3	2	7
17	4	4	8	16
18	2	1	9	12
19	2	2	7	11
20	3	6	5	14
21	5	2	3	10
22	—	1	1	2
23	2	1	6	9
24	1	1	4	6
25	3	1	11	15
26	4	4	1	9
27	1	2	5	8
28	2	3	7	12
29	1	1	10	12
30	1	1	6	8
31	4	3	5	12
32	1	2	5	8
33	—	1	2	3
34	2	2	1	5
35	—	2	2	4
36	1	5	4	10
37	—	3	2	5
38	—	2	3	5
39	1	—	2	3
40	—	1	3	4
41	—	1	1	2
42	—	—	2	2
langer dan 42	—	—	19	19

In tabel 7 zijn in de vierde kolom aangegeven de termijnen, verstreken tussen het ziektebegin van het eerste geval en de daarop volgende gevallen binnen de kring van het gezin. In de tweede en de derde kolom zijn de incubatietijden, bedoeld in categorie I en II aangegeven.

Daar in de tweede en derde kolom geen langere tijden voorkomen dan 41 dagen hebben wij de zes weken als uiterste grens aangenomen.

De tweede kolom, waarin het tijdstip van besmetting en ziektebegin precies bekend is, is het meest geschikt om tot een vaststelling van de lengte van de incubatietijd te komen.

Wij menen dan ook deze te mogen stellen op 2—5 weken, doch houden rekening met de mogelijkheid, dat ook perioden van circa 40 dagen kunnen voorkomen.

IV

WIJZE VAN BESMETTING EN VERSPREIDING

Een met het hepatitis infectiosavirus besmet individu heeft de smetstof doorgaans per os binnengekregen. Voor deze opvatting, die vrijwel algemeen aanvaard is, wordt als belangrijkste argument aangevoerd, dat dit de gemakkelijkst voorstelbare wijze van besmetting is. Bovendien bleek deze wijze van besmetting bij experimenten op vrijwilligers gemakkelijk uit te voeren.

Meestal vindt de besmetting plaats door contact van een voor de ziekte vatbaar persoon met een individu, dat het virus herbergt; dit is, voorzover bekend, in de meeste gevallen een lijder aan infectieuze hepatitis.

Een epidemie, veroorzaakt op de beschreven wijze, dus door contact, toont een typisch karakter. Is een bepaald individu lijdende aan infectieuze hepatitis, dan kan hij in zijn omgeving een aantal personen besmetten. Deze secundaire gevallen worden na een periode van ongeveer vier weken manifest. Deze zieken veroorzaken dan op hun beurt in hun directe omgeving weer nieuwe gevallen. Aldus breidt een epidemie zich langzaam over een groter oppervlak uit, waarbij met tussenpozen van bepaalde duur — de incubatietijd — steeds nieuwe gevallen worden gesignaleerd. Op deze typische seriële opbouw, kenmerkend voor een epidemie, welke zich door direct contact verbreidt, werd vooral gewezen door PICKLES (125) en LISNEY.

Dikwijls kan men de „weg” van het virus door een bevolkingsgroep of een schoolgemeenschap op de voet volgen. De intervallen tussen de op elkaar volgende gevallen geven dan de duur van de incubatietijd aan. Vaak ziet men dan, hoe een volgende patiënt telkens weer meer dan één persoon besmet, waardoor een langzaam stijgende epidemische curve ontstaat. Volgens GUTZEIT sluit dit type van curve water- en voedselinfecties vrijwel uit. Toch zijn ook explosief optredende epidemieën beschreven en theoretisch ook zeer goed voor te stellen, maar persoonlijk contact is de meest voorkomende wijze van besmetting. (PICKLES (125), VIERSMA, HELLMANN, MACFARLAN (96), DAVIS en HANLON, PAUL en GARDNER, MACCALLUM, MACFARLAN, MILES POLLOCK en WILSON, CAPPS en STOKES, IPSEN, DONOVAN en JAMES).

PAUL en GARDNER zijn van mening, dat op enigerlei wijze het in-

testinaal-orale circuit bij de contactbesmetting stellig een rol speelt. HELLMANN noemt het op zijn minst onwaarschijnlijk, dat het hierbij alleen om druppeltjesbesmetting gaat. Volgens hem is ook een indirecte besmetting door middel van levenloze voorwerpen mogelijk. VIERSMA, die de wijze van besmetting ziet als nauwelijks anders te verklaren dan door contactbesmetting, acht een schatting van de incubatietijd toch moeilijk, omdat de mogelijkheid van gezonde contactpersonen, atypische niet herkende infecties en besmetting vanuit meer dan een bron, volgens hem ook kan bestaan.

MACCALLUM, MACFARLAN, MILES, POLLOCK en WILSON menen, dat ook gezonde virusdragers bij de wijze van besmetting betrokken kunnen zijn. Verder zijn er epidemiologische aanwijzingen, die volgens hen suggereren, dat pharynxsecrēt en faeces de infectie zowel direct als indirect kunnen overdragen.

LISNEY wees op de „serial infection of cases”. Soms viel het hem moeilijk de keten geheel gesloten te krijgen, maar dit was dan te wijten aan de subklinische en abortieve gevallen, die niet herkend werden als hepatitis infectiosa en toch een belangrijke schakel vormden. Vanwege deze „missing links” hebben onderzoekers, die de keten verbroken zagen, getwijfeld aan de seriële opbouw van een epidemie en zij meenden, dat de ziekte werd overgebracht door voedsel, water, melk of een andere vector.

PICKLES (125) gaf de schuld van het niet herkennen van contactbesmetting als de belangrijkste wijze van verspreiding door vroegere onderzoekers aan het feit, dat deze geen rekening hielden met een zo lange incubatietijd.

MACFARLAN(96), die epidemieën van hepatitis infectiosa onder de Britse troepen op Sicilië in 1943 bestudeerde, hield ook voornamelijk rekening met een verspreiding van geval tot geval. De door hem waargenomen verhoogde ziektefrequentie onder officieren trachtte hij te verklaren door te wijzen op de meer aanwezige gelegenheid (?) voor contact bij de officieren dan bij de lagere manschappen.

MACCALLUM (92) zag wel contactbesmetting als een zeer belangrijke wijze van verspreiding, doch meende, dat slechts 6—9 % der gevallen contacten wisten aan te geven.

Bij onze eigen onderzoeken gaven van de 486 patiënten 252 een duidelijk contact aan, dat is ongeveer 52 %. Deze opgaven waren zo duidelijk, dat ze konden worden gebruikt voor het vaststellen van de incubatieperiode. Buiten deze 52 % gaf nog ongeveer 7 % betrekkelijk vage contacten aan met patiënten, waarvan de ziekteperiode niet precies kon worden vastgelegd. In totaal wisten dus bijna 60 % van de hepatitisgevallen aan te geven, door welke patiënt(e) zij meenden te zijn geïnfecteerd.

De intensiteit van het contact, noodzakelijk voor het bewerkstelligen van een besmetting, vormt een probleem op zichzelf. PICKLES (125) is stellig van mening, dat nauw contact noodzakelijk is voor het teweegbrengen van een besmetting. Zo nam hij bij een epidemie waar, hoe een klein meisje, dat steeds bij haar zusje in hetzelfde bed sliep, dit kind wel wist te besmetten, doch geen enkele van de overige toch zo talrijke gezinsleden infecteerde. Ook meent hij, dat vrouwen steeds hun echtgenoten besmetten, doch veel minder vaak hun kinderen.

Bij ons onderzoek konden wij hierin in gezinnen geen regelmaat bespeuren. Wel menen wij, dat nauw contact stellig een besmetting zal vergemakkelijken.

Ter illustratie diene het volgende. Onder het onderwijzend personeel der door ons bezochte scholen zagen wij 14 zieke onderwijzeressen en geen enkele onderwijzer, die ziek geworden was. Hun leeftijd varieerde van 17—27 jaar. Onder hen waren er twee, die les gaven op een lagere school en wel in de laagste klassen. De overige 12 waren verbonden aan kleuterscholen of in opleiding voor kleuteronderwijzeres. Zij allen gaven de school aan als plaats van besmetting. Men mag o.i. aannemen, dat het contact van de onderwijzeressen met kinderen van de leeftijd van 4—8 jaar veel nauwer is dan in de hoogste klassen der lagere school gebruikelijk. Wij zien in deze hoge ziektefrequentie onder het personeel van kleuterscholen een argument voor onze opvatting, dat nauw contact de besmetting stellig zal vergemakkelijken.

CULLINAN en NEWMAN menen, dat bij een vluchtig en slechts terloops contact reeds een overdracht van smetstof kan plaats vinden. IPSEN, DONOVAN en JAMES beschrijven, hoe bij een epidemiologisch onderzoek een hunner enquêteurs na een zeer kortdurend bezoek aan een woning, waar een geval van infectieuze hepatitis was, geelzucht kreeg.

Bij ons onderzoek vonden wij bij een man, van beroep vertegenwoordiger van een vleeswarenfabriek, als enig contact in zijn anamnese een vluchtig ambtshalve bezoek aan een winkelier, in wiens gezin gevallen van geelzucht voorkwamen. Ruim drie weken later werd hij ziek.

Welke secreta en excreta van het menselijk lichaam vooral in aanmerking komen voor het overbrengen van de besmetting, is onderwerp van veler studie geweest.

Door middel van proeven op menselijke vrijwilligers is komen vast te staan, dat gal, duodenumvocht, faeces en bloed zeker het virus bevatten tijdens een bepaalde phase van de ziekte, waardoor zij in staat geacht kunnen worden een besmetting te veroorzaken. Dier- en ei-proeven met dit materiaal gaven slechts in enkele gevallen een vermeend positief resultaat.

Of urine en pharynxsecret virus bevatten, is op grond van experimenten zeer onzeker. Er zijn enkele experimentele aanwijzingen (menselijke vrijwilligers), doch te gering in aantal om een conclusie op te kunnen bouwen, terwijl de dierproeven zeer dubieus zijn en niet gereproduceerd konden worden.

WALLGREN meent, dat het virus wordt uitgescheiden met de gal, waardoor het in de faeces kan voorkomen.

SIEDE en MEDING slaagden erin, door suspensies van eivliezen die met virusbevattend materiaal waren geënt in te spuiten bij menselijke vrijwilligers, het virus aan te tonen. Zij gebruikten hiervoor duodenaalvocht, afkomstig van personen, die leden aan hepatitis infectiosa.

Ook ESSEN en LEMBKE deelden mede het virus gekweekt te hebben op bebroede kippenieren uit gal en duodenumvocht. VÖGT liet proefpersonen bacterievrij duodenumsap drinken en zag bij hen na verloop van tijd geringe leverfunctiestoornissen ontstaan.

De veronderstelling van WALLGREN, dat het virus na uitscheiding met de gal in de faeces kan worden gevonden, wordt gesteund door de experimenten van tal van onderzoekers.

HAVENS, WARD, DRILL en PAUL gaven faecessuspensies van patiënten aan vrijwilligers en verwekten aldus het klinische beeld van een infectieuze hepatitis. NEEFE, GELLIS en STOKES onderzochten faecesmateriaal van patiënten op vrijwilligers en ook hier bleken de faeces infectieus te zijn. Nog herhaalde malen werd het virus aangetoond in de ontlasting van geelzuchtpatiënten, waarbij het er niet toe deed, of deze per os dan wel parenteraal werden besmet. (HAVENS (60); MACCALLUM en BRADLEY; FINDLAY en WILLCOX; NEEFE, STOKES en REINHOLD).

Ook de louter epidemiologische onderzoeken, die op de betekenis van de hygiëne voor de verspreiding van de ziekte wijzen, duiden de faeces (en de urine?) aan als virusbevattend materiaal. Ook ons onderzoek wijst zoals in hoofdstuk II is uiteengezet, in deze richting.

HAVENS, WARD, DRILL en PAUL zagen, dat icterogeen serum bij vrijwilligers ziekte veroorzaakte, zowel per os als na inspuiting. Dit serum was afkomstig van bloed, afgenomen van patiënten acht dagen na het begin van de icterische periode.

FRANCIS, FRISCH en QUILLIGAN toonden het virus aan in het bloed van patiënten aan het einde van de incubatietijd. PAUL, HAVENS, SABIN en PHILIP isoleerden het virus uit het bloed van patiënten, die in het prae-icterische en het icterische stadium van de ziekte verkeerden. Ook NEEFE, STOKES en REINHOLD meldden positieve resultaten van proeven op menselijke vrijwilligers met bloed. Tenslotte is ook aan NEEFE,

GELLIS en STOKES, VÖGT en HAVENS (60) gelukt het virus aan te tonen tijdens de eerste stadia van de actieve ziekte in het bloed.

VERLINDE en medewerkers meldde een succesvolle overdracht van het virus op cavia's, een resultaat, dat echter bij latere proeven niet herhaald kon worden. ESSEN en LEMBKE meenden het virus uit patiëntenbloed te hebben overgebracht en gekweekt op kippeneieren.

Een ander argument voor het voorkomen van het virus in het bloed vormen de spontane gevallen van infectieuze hepatitis per „spuit” overgebracht. Onder meer vermelden CAPPS, SBOROV en SCHEIFFLEY een aantal dergelijke gevallen na een inspuiting met tetanustoxoid volgens de „multiple dose per syringe” techniek. De incubatietijd bedroeg 15—31 dagen.

Bij het aantal patiënten, dat wij te Leiden zagen, was een geval, waar een overdracht per „spuit” van het virus van de infectieuze hepatitis tot de mogelijkheden behoort. Het betreft hier een 31-jarige man, die in de maand Augustus van 1951 voor enige weken werd opgenomen in een ziekenhuis voor een operatie. Na zijn ontslag in begin September gevoelde hij zich op 15 September plotseling wat „griepig”. Hij was misselijk, kouwelijk en wilde graag naar bed. Enige dagen later produceerde hij donkerbruine urine, was zijn ontlasting grijswit van kleur en ontstond er een sterke algehele icterus. De huisarts stelde de diagnose infectieuze hepatitis. In het ziekenhuis had hij vele „prikken” gekregen, naar hij meedeelde. Enige tijd later, n.l. op 3 October werd zijn 2-jarig dochttertje koortsig, haar urine werd donker en haar faeces licht van kleur. Een icterus heeft zij niet vertoond. Haar vader hervatte zijn werk op 20 October. In de anamnese van deze man was geen enkel contact met een hepatitisgeval te vinden.

Op grond van de feiten, dat de 31-jarige patiënt geen enkel contact met geelzuchtlijders vermocht aan te geven en tijdens zijn verblijf in het ziekenhuis vele malen injecties ontving en om andere redenen werd „geprik”, is een spuitenhepatitis waarschijnlijk. De incubatietijd zou dan — gezien de periode, die ligt tussen het verblijf in het ziekenhuis en de ontwikkeling van het ziektebeeld — $2\frac{1}{2}$ —6 weken moeten bedragen. Deze korte incubatietijd en het feit, dat het dochttertje 18 dagen na het ziektebegin van haar vader ziekteverschijnselen vertoonde, die wezen op een lichte hepatitis — naar alle waarschijnlijkheid werd zij door haar vader besmet — pleiten tegen een serumhepatitis, die immers door langere incubatietijden gekenmerkt is ; bovendien is een besmetting, anders dan parenteraal voor een serumhepatitis niet goed denkbaar.

De experimenten van VÖGT en van FINDLAY en WILLCOX schijnen te wijzen op de aanwezigheid van virus in de urine van hepatitispatiënten tijdens een bepaalde fase van de ziekte. Zij deden hun proeven op

menselijke vrijwilligers. VERLINDE en medewerkers meenden het virus in de urine te hebben aangetoond door middel van de dierproef. Een poging deze proeven te herhalen faalde evenwel.

Behalve deze min of meer suggestieve resultaten zijn pogingen van anderen om het virus van de infectieuze hepatitis aan te tonen in de urine tijdens de actieve fase van de ziekte, ook wanneer hierbij menselijke vrijwilligers werden gebruikt, nimmer gelukt. (MACCALLUM en BRADLEY ; NEEFE en STOKES ; NEEFE, GELLIS en STOKES ; HAVENS (58).)

Het is slechts in één geval gelukt (MACCALLUM en BRADLEY) het virus tijdens de actieve fase van de ziekte aan te tonen in de nasopharynx. Pogingen van NEEFE en STOKES, NEEFE, GELLIS en STOKES, HAVENS (59) en vele anderen faalden volkomen. NEEFE merkte echter terecht op, dat conclusies omtrent het ontbreken van infectiositeit van nasopharyngeaalsecreet in de incubatietijd hieruit niet mogen worden getrokken.

Er zijn verscheidene epidemiologische aanduidingen, dat wel degelijk een besmetting van uit de neuskeelholte kan worden teweeggebracht.

WALLGREN onderzocht de epidemie van 1925 in Gothenborg in Zweden en veronderstelde, dat het virus voorkwam in neus- en keelslijm, waardoor besmetting door de lucht mogelijk werd. De keel als porte d'entrée toont echter geen ziekteverschijnselen.

PICKLES (124,127) achtte druppelinfectie vanuit de keel het meest waarschijnlijk, hij voerde hiervoor echter geen argumenten aan. VIERSMA vond de algemene opvatting, dat de besmetting door een druppelinfectie zou geschieden, niet overtuigend. Volgens hem zou er tegen pleiten, dat men zo weinig febriele catarrhen ziet, voorafgaand aan een hepatitis infectiosa. VAN ROOYEN en GORDON concludeerden uit in Egypte opgedane ervaringen, dat het reservoir van de ziekte de mens is en dat vandaar de ziekte verspreid wordt door middel van druppeltjes. Aan FORD (37) leek bij een epidemie in Wembley overdracht door middel van druppeltjes zeer waarschijnlijk, doch tevens bleef hij faecale besmetting door middel van de vingers overgebracht voor mogelijk houden.

SPOONER nam een epidemie waar onder geallieerde militairen in het Midden-Oosten. Hem leek druppeltjesbesmetting niet zo waarschijnlijk. Hij zag n.l. bij tankbemanningen, dat slechts zeer zelden binnen een voertuig meer dan één man ziek werd.

MACFARLAN (96,97) zag overdracht door druppeltjes vanuit de tractus respiratorius als zeer wel mogelijk. Hij achtte deze opvatting gesteund door de herfst-winter-piek in de epidemische curve en door de klaarblijkelijke besmettingsmogelijkheid bij slechts zeer vluchtig contact. MACFARLAN houdt dus rekening met een aerogene besmetting, een opvatting, die door slechts weinigen wordt gesteund.

GAULD (43) vond de vorm van de epidemische curve met de typische

herfst-winter-top een sterk argument voor de theorie, dat de besmetting door middel van druppeltjes zou plaats hebben. Verder viel hem op het verschil in ziektefrequentie tussen de zogenaamde „headquarter-troops” en de aan het front strijdende troepen. Onder de laatste waren percentsgewijs veel minder zieken. Hij merkte verder op, zonder conclusies te trekken, dat in het algemeen binnenskamers op kantoren en bureaux de gelegenheid voor respiratoire overdracht gunstiger is dan buiten in het vrije veld.

MACFARLAN (95,96) had geconstateerd, dat de eerste stadia van de ziekte dikwijls samengingen met aandoeningen van de bovenste luchtwegen en met mazelen. Dit zou volgens hem, samen met de seizoensspreiding van de infectieuze hepatitis wijzen op een druppeltjesbesmetting.

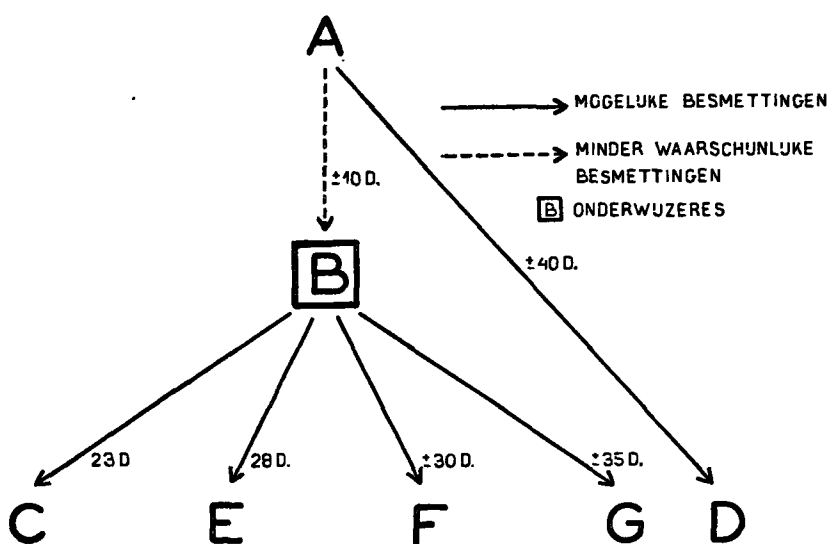
MADSEN (100,101) vond na een uitgebreide enquête een supermorbidity onder artsen. Hij achtte het opmerkelijk, dat verpleegsters, die toch in nauw contact komen met infectieuze materialen als faeces, urine, e.d. een veel lagere morbiditeit vertonen. MADSEN zag de hepatitis als een belangrijke bron, maar oordeelde ook hoesten en eventuele vomitus mogelijk als een infectiebron. O.i. kan het verschil in morbiditeit tussen verpleegsters en artsen gemakkelijk verklaard worden door de omstandigheid, dat artsen — en vooral huisartsen — bij de patiënten worden geroepen, wanneer deze nog in het begin van de ziekte, als de infectiositeit het hoogst is, verkeert, terwijl verpleegsters eerst met de patiënt in aanraking komen bij opname in het ziekenhuis, dus tijdens de latere fasen van de ziekte. Overigens wordt een geelzuchtpatiënt slechts zelden gehospitaliseerd.

Hoewel wij de grootste betekenis aan de faecale besmetting toekennen, vinden wij ook bij ons onderzoek epidemiologische aanwijzingen voor een overdracht van de smetstof door middel van druppeltjes.

Op een kleuterschool deed zich een aantal geelzuchtgevallen voor, die onze belangstelling wekten. In hetzelfde schoolgebouw is een lagere school gevestigd op de eerste verdieping. De kleuterschool bevindt zich op de begane grond. De scholen hebben een afzonderlijke ingang en elk een eigen speelplaats. Binnendoor is wel een verbinding mogelijk, doch hiervan wordt hoogst zelden gebruik gemaakt en dan slechts door het onderwijzend personeel.

Er deden zich op de „boven”school en de „beneden”school in de periode van begin November 1951 tot einde Januari 1952 resp. 2 en 7 gevallen van hepatitis infectiosa voor. De beide gevallen op de lagere school betroffen meisjes van 8 jaar en 13 jaar. Een onderling verband kon niet worden gevonden tussen deze gevallen.

De 7 gevallen van de kleuterschool worden hieronder in het kort besproken : (zie figuur 1)



Figuur 1

1. Patiënte A., 5 jaar, was begin November wat hangerig, zij had weinig eetlust en klaagde over hoofdpijn. Verder produceerde zij „donkere” urine en ontkleurde faeces en vertoonde zij icterische sclerae en conjunctivae. De huisarts constateerde infectieuze hepatitis op 14 November. Patiënte gevoelde zich weinig ziek en was voor het einde van de maand geheel genezen. Haar moeder wist geen contacten te noemen. In de anamnese waren geen „prikken”.

2. Patiënte B., onderwijzeres, 22 jaar, had sinds 12 November nausea, vomitus, buikpijn en waarschijnlijk wat febris. Zij bleef op 14 November thuis van school en haar huisarts constateerde op die dag geelzucht. Zij vertoonde de bekende urine- en ontlasting-verschijnselen en had icterische sclerae. De ziekte duurde 4 weken. Er was geen „prik” in de anamnese. Als plaats van besmetting noemde zij de school.

3. Patiënt C., 5 jaar. Sinds 5 December was hij „hangerig”, des avonds vertoonde hij steeds wat temperatuursverhoging en hij had weinig eetlust. Hij bleef echter de school bezoeken tot 17 December. Op die dag was zijn urine zeer donker van kleur. Op 18 December gaf hij vele malen over en ging naar bed. Daarna heeft hij enige malen acholische faeces gehad en werden zijn sclerae licht icterisch getint. Zijn moeder deelde, naar contacten gevraagd, mede, dat mej. B. verscheidene kinderen, waaronder haar zoontje heeft besmet. Ongeveer 20 Januari hervatte patiënt zijn schoolbezoek.

4. Patiënt D., 5 jaar, had sinds midden December pijn in de maagstreek, diarrhee en nausea. Ook had hij enige malen gevomeerd. De temperatuur was subfebriel. Op 31 December werd de huisarts geconsulteerd, die hepatitis infectiosa vaststelde. Zijn urine was „donker”, zijn faeces acholisch en hij had een lichte totale icterus. Op 15 Januari was de patiënt weer geheel genezen. Er was geen „prik” in zijn anamnese en als infectiebron werd de kleuterschool genoemd.

Vanaf 20 Januari lag zijn 3-jarig zusje $3\frac{1}{2}$ week te bed wegens infectieuze hepatitis.

5. Patiënt E., $4\frac{1}{2}$ jaar is sinds 10 December „hangerig”. De temperatuur is niet bepaald. De sclerae vertoonden omstreeks 13 December een lichte icterus. De huisarts constateerde geelzucht. Er waren urine- en faecessymptomen. Nog in dezelfde maand was patiënt weer geheel genezen. Als contact wordt mej. L. aangeduid. In de anamnese was geen „prik”.

Op 8 Januari werd zijn 27-jarige vader ziek. De voornaamste symptomen waren anorexie, subfebrile temperatuur, „bruine” urine, matige totale icterus, „stopverf” faeces en sterke jeuk. De duur der ziekte was ca 5 weken. Ook hier was geen „prik” in de anamnese.

6. Patiënt F., $4\frac{1}{2}$ jaar. Op de eerste Kerstdag werd door de huisarts geelzucht geconstateerd. Reeds „lange” tijd had patiënt anorexie, nausea en vomitus. Temperatuur werd niet opgenomen. De faeces zijn eenmaal ontleurd geweest. Op de urine is geen acht geslagen en er was geen icterus. Patiënt ging omstreeks 15 Januari weer naar school. Als mogelijke plaats van besmetting werd de kleuterschool genoemd. Er was geen „prik” in de anamnese.

7. Patiënte G., 5 jaar, is ruim een week voor Kerstmis misselijk geworden. Zij gaf over en klaagde over hoofd- en buikpijn. Zij had de bij infectieuze hepatitis behorende faeces- en urineverschijnselen en een lichte algehele icterus. Op 10 Januari was zij weer geheel genezen. Als contact werd mej. B. genoemd. In de zomer van 1951 is patiënte door de huisarts tegen kinkhoest ingeënt.

Van deze kinderen was dus A. eerder dan mej. B. ziek geworden. Alle andere kinderen kwamen daarna. Patiënte A. en patiënt D. zaten niet in het klasje van mej. B., doch wel bij elkaar in de klas. Aangenomen mag worden, dat patiënt D. door patiënte A. besmet is geworden. A. komt minder in aanmerking de andere kinderen te hebben besmet, die behalve D. allen in de klasse van mej. B. zaten. Over het algemeen heeft elke klas zijn eigen w.c.'s en is er tussen de klassen onderling weinig contact. Vooral gedurende het winterseizoen spelen de klassen zelden gezamenlijk en tegelijkertijd op de speelplaats.

Het is zeer wel mogelijk, en zelfs zeer waarschijnlijk, dat de patiënten C., E., F. en G. door mej. B. zijn besmet. De incubatietijden zouden

dan 3—5 weken bedragen. Faecale besmetting is moeilijk aan te nemen in dit geval, waar kinderen door hun onderwijzeres zijn geïnfecteerd. Wij menen dit aldus te mogen stellen, daar in de tegenwoordige tijd aan de opleiding tot kleuteronderwijzeres zeer veel aandacht wordt besteed. Met name worden vele uren van de theoretische lessen gewijd aan de schoolhygiëne.

Een besmetting van onderwijzend personeel door hun leerlingen door middel van met faeces of andere excreta besmeurde handen of kleding is — vooral op kleuterscholen — zeer wel mogelijk.

Ook een indirecte faecale besmetting met de w.c. als intermedium is uitgesloten te achten, aangezien het onderwijzend personeel over een eigen, af te sluiten toilet beschikt. Een besmetting door middel van druppeltjes wordt hier dus wel zeer waarschijnlijk. Mej. B. deelde desgevraagd nog mede, dat zij in de periode van 12—14 November geen enkele maal op school heeft overgegeven, zodat een contact van één der kinderen met uitgebraakte gal ook niet waarschijnlijk is.

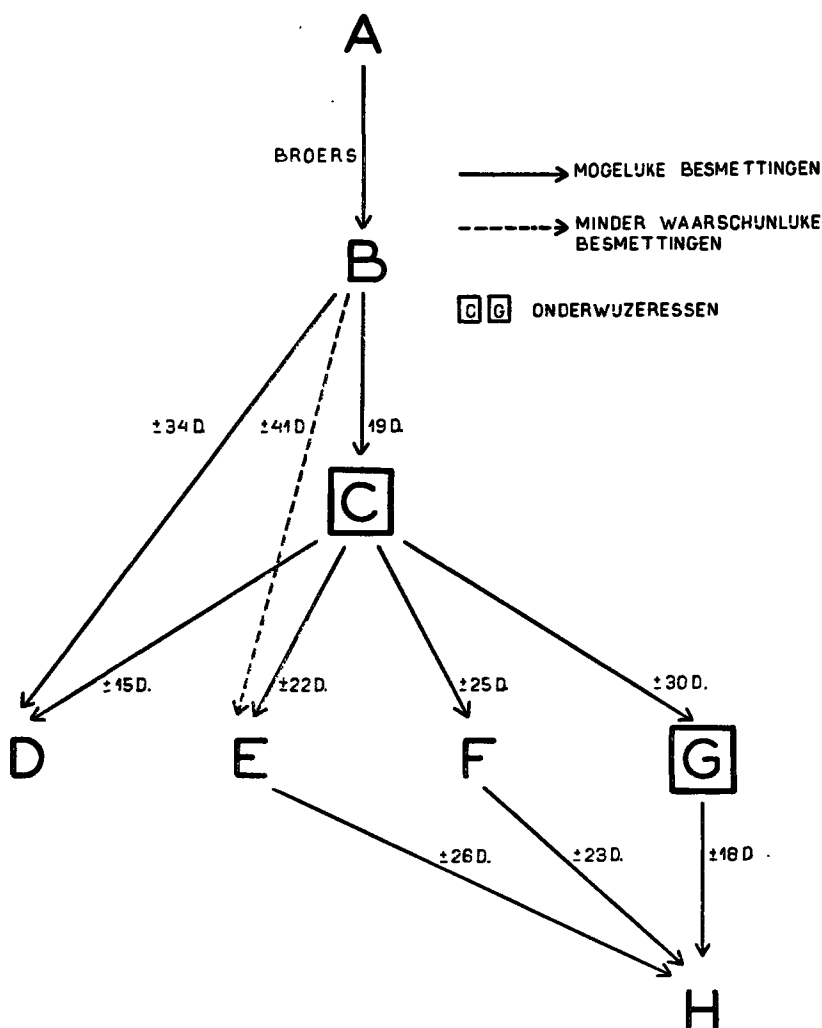
Een merkwaardig verschijnsel is hier, dat C., die van 5—17 December de school nog bezocht en gedurende die periode reeds „ziek” was en dus toen waarschijnlijk in zijn meest infectieuze periode verkeerde, geen verdere gevallen heeft veroorzaakt op deze school, of het zouden symptoomloos verlopende moeten zijn geweest.

Een andere verklaring is misschien, dat het contact tussen C. en de overige leerlingen weinig intensief is geweest. Aanknopingspunten hiervoor zijn echter niet gevonden.

Op een andere kleuterschool zagen wij een dergelijke suggestieve serie gevallen. Ook hier is in hetzelfde schoolgebouw een lagere school gevestigd en hebben de scholen een afzonderlijke ingang en speelplaats en is een doorgang binnendoor mogelijk, die evenwel meestal is afgesloten. Het betreft hier een achttal geelzuchtgevallen in de periode van einde April tot einde Augustus van 1951. Op de „boven”school kwam in dit tijdsbestek geen enkel geval van hepatitis infectiosa voor. Op de kleuterschool waren de volgende gevallen (zie figuur 2):

1. Patiënt A., 5 jaar, verzuimde van school van 23 April—23 Mei. Via een anorexie, nausea en subfebrile temperaturen ontwikkelde zich het volledige beeld van een infectieuze hepatitis met urine- en faecesverschijnselen en een matige totale icterus. Contacten vermocht de moeder niet te vermelden. Er was geen „prik” in de anamnese.

2. Patiënt B., 6 jaar, broer van de vorige patiënt, was ziek van 11 Juni—15 Juli. De verschijnselen waren in grote lijnen dezelfde als bij zijn broer. De moeder veronderstelde een besmetting door het broertje.



Figuur 2

3. Patiënte C., onderwijzeres, 22 jaar, was de gehele eerste week van Juli „hangerig”. Zij had spierpijnen, nausea, buikpijn, hoofdpijn en lichte temperatuursverhoging. Op school gaf zij eenmaal over. Op 9 Juli bleef zij thuis en ging zij naar bed. Haar sclerae waren toen icterisch, haar faeces acholisch en er was bilirubinurie. Tevens had zij sterke jeuk. Op 3 Augustus ging zij weer naar school. Er was geen „prik” in de anamnese en als waarschijnlijke bron van besmetting vermeldt zij de beide patiënten A. en B.

4. Patiënte D., 5 jaar. Omstreeks 16 Juli werd zij misselijk en gaf vele malen over. Soms had zij wat temperatuursverhoging. Zij heeft donkerbruine urine en slechts een enkele maal „stop-verf” faeces gehad. Er was geen icterus. Zij gevoelde zich weinig ziek en bleef tot 23 Augustus „lopend” patiënt. Toen was zij weer geheel genezen. Naar contacten gevraagd, deelde haar moeder mede, dat op de school gevallen van geelzucht waren. Er was geen „prik” in de anamnese.

5. Patiënte E., 6 jaar, verzuimde 23 Juli voor het eerst van school. Zij was toen ernstig misselijk en daarna werden haar sclerae geel, haar urine bruin, en haar faeces grijswit van kleur. Pas op 2 September was zij weer geheel genezen. Contacten werden niet vermeld en een serumhepatitis was op grond van de anamnese niet waarschijnlijk.

6. Patiënte F., 6 jaar, moest einde Juli enige malen sterk overgeven. Zij was enige dagen tevoren reeds erg hangerig en had geen eetlust. Op 29 Juli kreeg zij koorts, daarna sterke icterus en acholie der faeces. Zij lag ruim 4 weken ziek te bed. Als plaats van besmetting wordt de school genoemd. Een serumhepatitis is niet waarschijnlijk.

Van 15—17 Augustus was haar moeder ernstig misselijk, zij gaf driemaal over en klaagde over hoofdpijn.

7. Patiënte G., 27 jaar, hoofd der kleuterschool. Begin Augustus had zij hoofdpijn, buikpijn en een lichte anorexie. Daarna kreeg zij icterus, haar urine werd donkerbruin en de faeces acholisch. Zij had zeer sterke jeuk tijdens de icterische phase. Zij verzuimde van school van 6 Augustus—1 October. Als bron van infectie noemde zij de school. Injecties van geneesmiddelen of venapuncties e.d. heeft zij het laatste halfjaar voor haar ziekte niet gehad.

8. Patiënte H., 5 jaar, is sinds ongeveer 20 Augustus „hangerig” en bijzonder prikkelbaar. Verder had zij enige dagen later subfebriele temperatuur, nausea en vomitus. Op 27 Augustus ging zij naar bed; zij vertoonde toen een sterke icterus, vooral van de sclerae en produceerde donkerbruine urine en ontkleurde faeces. Omstreeks midden October was zij weer geheel genezen. Contacten werden niet opgegeven en er waren geen „prikken” in de anamnese.

Van al deze beschreven gevallen zitten de patiënten A., B. en D. bij mej. C. in de klas. De patiënten E., F. en H. zitten in de klas van mej. G.

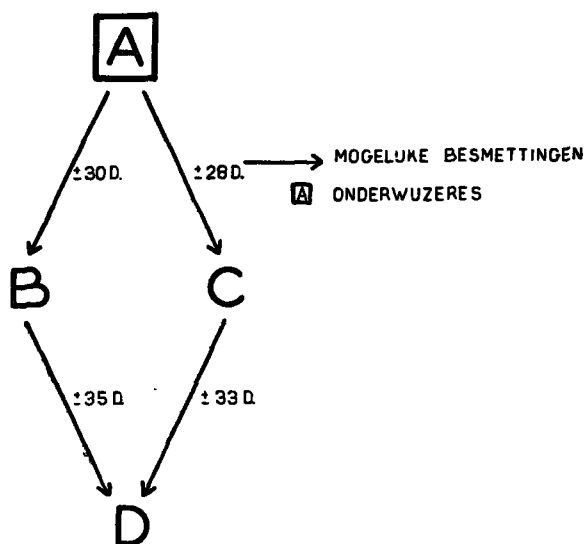
De mogelijkheid bestaat, dat mej. C. de besmetting heeft opgelopen van B. Daarna heeft mej. C. hoogstwaarschijnlijk de kinderen D. (uit haar eigen klas), E. en F. (uit de klas van mej. G.) geïnfecteerd met een incubatietijd van 2—4 weken. Bovendien heeft zij naar alle waarschijnlijkheid mej. G. besmet, die op haar beurt patiënte H. ziek maakte. (Incubatietijd ongeveer $2\frac{1}{2}$ week.) Ook is niet uitgesloten, dat D. besmet is geworden door patiënt B. (klasgenoten) en patiënt H. door E. of F. (klasgenoten).

Doch in elk geval komt voor het infecteren van de patiënten E. en F. op deze school vrij zeker niemand anders in aanmerking dan mej. C., al zou betreffende E. nog het standpunt te verdedigen zijn, dat deze is besmet door B. De incubatietijd behorende bij dit geval kan dan gesteld worden op ± 41 dagen. Wij achten een dergelijke lange incubatieperiode, hoewel niet principiëel onmogelijk, toch vrij zeldzaam, reden waarom wij niet aannemen, dat E. door B. geïnfecteerd geworden zou zijn. Dat mej. C. juist kinderen besmet heeft, die niet in haar klas zitten, moge enige bevreemding wekken. Men bedenke echter, dat op deze school tijdens de zomer de speeltijden door de gehele schoolbevolking gezamenlijk worden doorgebracht op het ommuurde speelplaatsje achter het gebouw. Hierbij bemoeien de onderwijzeressen zich stellig even intensief met andere kinderen als met hun „eigen”, naar zij ons nadrukkelijk verzekerden.

Een faecale besmetting is in dit geval moeilijk aan te nemen om redenen, die wij bij de kleine epidemie op de vorige kleuterschool reeds noemden en die hier ook gelden. Op epidemiologische gronden menen wij dan ook te mogen aannemen, dat deze bevindingen zeer suggestief zijn voor het aanvaarden van een besmetting door middel van druppeltjes.

Bij de besmetting van mej. G. door haar collega kan een faecale besmetting (personeels-W.C.) moeilijk worden uitgesloten.

Tenslotte werd op een derde kleuterschool een epidemietje aangetroffen, waarin een kwekelinge betrokken was (figuur 3).



Figuur 3

In de periode van begin April tot de zomervacantie van 1951 deden zich hier vier geelzuchtgevallen voor ; deze betroffen een kwekelinge van 18 jaar en drie kinderen van 5 jaar, waarvan er twee naar alle waarschijnlijkheid door haar werden geïnfecteerd.

1. Patiënte A., 18 jaar, was reeds vanaf begin April 1951 niet „goed”. Zij had geen eetlust en was nu en dan misselijk. Omstreeks 17 Mei gaf zij enige malen over en had zij pijn in de maagstreek. De volgende dag ging zij naar bed. Enige dagen later ontwikkelde zich een lichte totale icterus en werd haar urine donker van kleur. Ook zijn haar faeces enige keren ontkleurd geweest. Zij bleef in bed tot omstreeks 20 Juni en hervatte haar werkzaamheden op 1 Juli. Een serumhepatitis kan onwaarschijnlijk worden geacht op grond van de anamnese. In haar omgeving leden in de maanden Maart en April enige personen aan geelzucht, met wie zij in die tijd in contact is geweest.

2. Patiënt B., 5 jaar, werd begin Mei ziek. Hij had een anorexie en een sterke nausea, en binnen enkele dagen had zich het volledige klinische beeld van een virushepatitis ontwikkeld. Er was geen „prik” in zijn anamnese. Als mogelijke infectiebron werd de kleuterschool genoemd.

3. Patiënt C., 5 jaar, leed aan infectieuze hepatitis van 30 April tot begin Juni. Contacten met geelzuchtlijders zijn de moeder niet bekend en ook zijn er geen „prikken” in de anamnese. Op 20 Mei werden zijn vader en een 12-jarige broer door de ziekte aangetast.

4. Patiënt D., 5 jaar, was ziek in de maanden Juni en Juli. Ook hij vertoonde alle verschijnselen van een virushepatitis. Redenen om een serumhepatitis te veronderstellen waren er niet. Als mogelijke bron van besmetting werd de kleuterschool genoemd.

Waarschijnlijk heeft mej. A. tijdens haar wel uitzonderlijk lange praeciterische stadium de kinderen B. en C. besmet. Tijdens de onderzaging uitte zij zelf reeds vermoedens in deze richting. Beide kinderen zitten n.l. vooraan in het klasje zeer dicht bij deze kwekelinge. Patiënt D. kan heel goed daarna door één der beide andere leerlingetjes zijn geïnfecteerd.

Ook hier vonden we dus weer, evenals op de beide vorige kleuterscholen, dat gezien de lengte van de incubatietijd en de periode van ziek zijn een welhaast automatische selectering van voor het veroorzaken van een besmetting in aanmerking komende personen geschiedt, waardoor slechts de onderwijzeres degene kan zijn, die de kinderen heeft besmet.

Op grond van de reeds eerder in dit hoofdstuk toegepaste redenering menen wij ook hier een faecale besmetting te mogen uitsluiten en het infectieus zijn van het pharynxsecret tijdens een bepaalde fase van de ziekte te mogen veronderstellen.

Ook zijn epidemieën beschreven, die een enigszins explosief karakter hadden. De seriële opbouw, zo kenmerkend voor een epidemie door contactbesmettingen veroorzaakt met een geleidelijk stijgend aantal ziektegevallen, was vrijwel niet terug te vinden, vooral niet onmiddellijk na het uitbreken van de epidemie. Men zag een vrij groot aantal gevallen ongeveer tegelijkertijd optreden. Dit patroon deed dan sterk denken aan een besmetting vanuit een gemeenschappelijke infectiebron. Als zodanig gelden vooral drinkwater en voedsel.

Door HALLGREN werd een interessante „waterborne” epidemie beschreven. Deze was veroorzaakt door verontreinigd drinkwater en waarbij contact, in tegenstelling tot wat men gewoonlijk aanneemt een zeer ondergeschikte rol heeft gespeeld.

Een korte beschrijving volgt hieronder :

Op 7 December 1940 werd patiënte A. opgenomen in een sanatorium in Noord-Zweden wegens pleuritis exsudativa. Zij had bovendien maag-darmklachten en kwam uit een inrichting, waar gevallen van hepatitis infectiosa waren geweest. Zij is zelf niet icterisch geweest, doch faecesfiltraten, ingespoten bij een muis (!) brachten daar levernecroses teweeg. Tussen 11 en 22 Januari 1941 deden zich onder patiënten en personeel 25 gevallen van infectieuze hepatitis voor, daarna werden gedurende enige weken slechts enkele nieuwe gevallen gemeld, maar einde Maart was er een snelle uitbreiding van de epidemie. Op een totale bevolking van het sanatorium van 550 waren er 178 hepatitisgevallen.

Het explosieve karakter van de epidemie deed denken aan een infectie door middel van drinkwater. Bij uitvoerig onderzoek bleek een der beide bronnen, waaruit het sanatorium zijn drinkwater betrok, sterk te zijn besmet met *E. coli* tengevolge van een lek in de riolering nabij het pompstation van het sanatorium. Op 16 Maart werd deze bron uitgeschakeld en 34 dagen later was de epidemie tot stilstand gekomen. Van de 188 nieuwe patiënten en personeelsleden, die in de maanden na de 16de Maart in het sanatorium kwamen en toen in contact kwamen met de niet geïsoleerde hepatitislijders kreeg er niet één geelzucht.

Naar men aanneemt, heeft patiënte A. in lichte mate het water besmet, zodat een klein aantal mensen ziek werd. Deze veroorzaakten op hun beurt een sterkere besmetting van het water, die de grotere uitbreiding van de epidemie tengevolge had.

STOKES beschreef een explosieve epidemie in een zomerkamp, waar van de 572 kampbewoners er 350 vrijwel tegelijkertijd infectieuze hepatitis kregen. Na onderzoek bleek men ook hier te doen te hebben met een epidemie, veroorzaakt door besmetting van drinkwater.

NEEFE, STOKES, BATY en REINHOLD vonden, dat de gebruikelijke

concentraties van chloor niet in staat waren het virus te doden. Op grond daarvan zagen zij water als een mogelijke vector.

In Pensylvanië kwam in een geïsoleerd bergachtig gebied een explosieve epidemie voor, die eveneens door besmet drinkwater was veroorzaakt. (FARQUAHAR, STOKES en SCHRACK.)

„Milkborne” epidemieën komen veel minder voor; er is er één beschreven door MURPHY, PETRIE en WORK.

ANDERSEN sprak als veronderstelling uit, dat de ziekte bekend als infectieuze hepatitis in wezen een alimentaire infectie is met varkensgeelzuchtvirus. Hij zag aldus een verklaring voor de hogere frequentie van hepatitis ten plattelande, in tegenstelling tot de druppelinfecties als mazelen, roodvonk en diphtherie, die meer in de stad gezien worden.

Een explosieve „foodborne” epidemie is beschreven door READ, BANCROFT, DOULL en PARKER.

KAUFMANN, SBOROV, WASHINGTON en HAVENS zagen in een militair kamp een epidemie, veroorzaakt door een aan infectieuze hepatitis lijdende kok. Een aantal militairen werd vrijwel tegelijkertijd ziek. Zij allen hadden door deze kok bereid voedsel gegeten.

Ook wij zagen in een kindertehuis en in een internaat voor meisjes gevallen van hepatitis optreden.

Het kindertehuis is een z.g. kleuterdagverblijf, waar jonge, nog niet schoolgaande kinderen — vooral uit de arbeidersstand — gedurende de dag vertoeven en verzorgd worden. 's Nachts zijn de kinderen thuis bij hun ouders. Een zestal kinderen heeft, in de periode van 1 Maart 1951 tot 1 Maart 1953 geleden aan hepatitis infectiosa, evenals één der voor de verzorging der kinderen aangestelde personeelsleden. Dit was een 17-jarig meisje, dat ziek werd circa een maand na het ziektebegin van één der onder haar hoede gestelde kinderen. Bij de andere patiënten kon in geen enkel geval een onderling verband worden gevonden; wel werden bij de zieke kinderen in vier van de zes gevallen contacten gevonden in de huisgezinnen, waaruit zij afkomstig waren. Van de overige twee was geen besmettingsbron bekend.

In het meisjesinternaat kwamen in de periode van October '51 tot Mei '52 7 gevallen van geelzucht voor. Het internaat is verbonden aan een opleidingsschool voor kleuteronderwijzeressen. Deze school wordt bezocht zowel door de meisjes, die het internaat bewonen als door hen, die uit de stad en de onmiddellijke omgeving afkomstig zijn. Deze laatste groep meisjes is dus extern. De beide groepen komen uitsluitend op de school overdag met elkaar in contact. Steeds worden alle meisjes in opleiding uitgezonden naar diverse kleuterscholen in de stad, teneinde daar hun theoretische kennis te toetsen aan de praktijk.

De volgende ziektegevallen deden zich voor :

1. Mej. A., 18 jaar (extern), werd ziek op 16 Oct. 1951 en toonde het volledige klinische beeld van een infectieuze hepatitis. Op grond van de anamnese was een serum-hepatitis niet waarschijnlijk. Zij heeft gedurende deze maand op een kleuterschool gewerkt, waar gevallen van geelzucht voorkwamen.

2. Bij Mej. B., 18 jaar (intern), werd hepatitis geconstateerd op 20 October. Ook hier was een spuithepatitis niet waarschijnlijk. Als mogelijke infectiebron noemt zij dezelfde kleuterschool als Mej. A.

3. Mej. C., 20 jaar (extern), was ziek vanaf 10 April 1952. Ook zij leed aan infectieuze hepatitis. Injecties van geneesmiddelen e.d. heeft zij niet gehad, evenwel wist zij ook geen contacten aan te geven.

4. Mej. D., 18 jaar (intern), werd ziek op 12 April. Zij geeft als besmettingsbron een kleuterschool aan, waar zij contact had met geelzuchtpatiëntjes.

5. Bij Mej. E., 19 jaar (extern), werd hepatitis geconstateerd op 26 April. Zij is op de school in contact geweest met Mej. C.

6. Mej. F., 19 jaar (intern), werd ziek op 27 April. Als enige hepatitispatiënt in haar omgeving is haar bekend Mej. D (nr 4), met wie zij evenwel slechts zelden in contact komt.

7. Mej. G., 17 jaar (extern), was lijdende aan hepatitis sinds 9 Mei. Als contacten noemt zij de nrs 4 en 6.

Van deze zeven gevallen menen er dus drie hun besmetting te hebben opgelopen van leeftijdgenoten. Van deze drie geven de twee buiten het internaat wonende meisjes contacten aan met resp. een buiten het internaat en een in het internaat wonende collega.

Het derde meisje, dat „intern” is, meent geïnfecteerd te zijn door een andere internaatbewoonster.

Van de vier anderen, waarvan er twee intern en twee extern zijn, geven drie meisjes contacten aan op kleuterscholen.

Zowel bij de gevallen van het kindertehuis als op dit internaat is geen sprake geweest van een explosief optredende epidemie. Wij menen dan ook, dat hier ook geen sprake kan zijn van een besmetting door middel van water of voedsel, doch dat het hier om een gewone contact-besmetting gaat.

Bovendien treden de explosieve epidemieën bij voorkeur op in besloten en geïsoleerde gemeenschappen. Ook hiervan is bij de door ons genoemde instituten geen sprake. Integendeel, een geregeld en intensief contact met de buitenwereld is in beide inrichtingen mogelijk en zelfs gebruikelijk.

In verschillende gezinnen zagen wij dikwijls meer dan één gezinslid tegelijk ziek worden. Deze plaatselijke explosietjes hoeft men stellig niet te zien als besmetting door middel van een of ander medium,

doch kunnen heel goed verklaard worden door gelijktijdig contact met dezelfde patiënt. Het meest treffende geval zagen wij in een gezin van 11 personen ; het eerste geval was een meisje van 6 jaar en 3½ tot 4 weken later werden 7 andere kinderen, in leeftijd variërend van 5—18 jaar, ziek. Slechts de ouders en het jongste kind van 2 jaar bleven vrij.

Volgens HELLMANN is verspreiding door een zeer bepaald insect beslist uit te sluiten. Wel meent hij, dat allerlei vliegen als overbrengers zouden kunnen fungeren door vervoer van menselijke excreta aan hun pootjes.

CAMERON experimenteerde met de kleeerluis als eventuele vector. Hij liet deze bloed zuigen bij geelzuchtlijders en zette ze daarna over op de buikhuid van vrijwilligers. Zijn proeven waren geheel negatief.

Hier in Nederland hebben o.i. insecten en ook vliegen als toevallige overbrengers slechts een zeer geringe of in het geheel geen epidemiologische betekenis. De hepatitis infectiosa is immers bij uitstek een winterziekte, terwijl het aantal vliegen in dit jaargetijde vrijwel nihil is.

Van KIRK is echter een fraaie beschrijving afkomstig van een vrijwel zeker door passieve overbrenging door vliegen veroorzaakte epidemie onder geallieerde militairen in Egypte.

De tweede Nieuw-Zeelandse divisie was gelegerd in een gebied in Syrië en in de Westelijke woestijn. Er was een percentage hepatitispatiënten overeenkomend met dat in andere eenheden. Op 22 Juli 1942 werd de divisie in drie delen gesplitst :

1. Twee brigades werden gelegerd in de voorste frontlijn in de woestijn nabij El Alamein.
2. Reserve- en ondersteuningseenheden kwamen te liggen tien mijl achter de eerste linie.
3. Een brigade infanterie bleef op zijn basis achter.

De groepen 2 en 3 bleven vrij van geelzucht, terwijl groep 1 met een ernstige epidemie had te kampen. Einde Juli kwam deze groep in stelling en 35—40 dagen later brak de epidemie uit. Deze bleef voortduren tot 35—40 dagen, nadat de troepen dit gebied weer hadden verlaten.

De Nieuw-Zeelandse eenheid lag aan de uiterste Zuidpunt van de zogenaamde Alameinlinie. De stellingen tussen de Nieuw-Zeelanders en de zee werden ingenomen door Britse en Indische troepen, die pas veel later in het seizoen een epidemie te verwerken kregen.

De hier bedoelde epidemie was dus beperkt tot een vrij klein gebied, dat zich in geen enkel opzicht wat terreingesteldheid en klimatologische omstandigheden aangaat, onderscheidde van de door meer Noordelijk gelegen troepen bezette sectoren. Ook was de inspanning en strijd, die de Nieuw-Zeelanders te leveren hadden, niet zwaarder dan die van hun Britse en Indische collega's. Het

enige duidelijke verschil was, dat de frontsector der Nieuw-Zeelanders pas op de Duitsers en Italianen na zware gevechten was veroverd. De Nieuw-Zeelanders waren nooit speciaal vatbaar gebleken en ook tijdens de overtocht vanuit Syrië kan zich geen verandering in de vatbaarheid hebben voorgedaan. Deze omstandigheden zijn immers voor de beide Nieuw-Zeelandse „contrôle”groepen dezelfde. Versterkingen en aflossingstroepen voor deze sector werden eveneens door de epidemie getroffen.

Tegen druppeltjes-infectie pleitte, dat er geen speciale luchtweg-catarren werden gezien, dat de door de ziekte aangetaste mannen in groepjes van drie tot vier zaten met weinig communicatie met andere groepen en dat bezoekers aan de frontlijn de ziekte nooit mee terug namen naar hun eigen eenheden.

Een speciaal insect als vector leek niet erg waarschijnlijk.

Er moest een wijze van verspreiding zijn, waardoor het virus meerdere gevallen tegelijkertijd opriep onder vele kleine groepjes, verspreid over een gebied van 5 vierkante mijl.

Nu waren er bijzonder veel vliegen in dit gebied en de grond lag bezaaid met faeces en onvoldoende begraven lijken van vijandelijke soldaten. Van patrouilles en gevangenen was bekend, dat in de gelederen van de Astroepen een epidemie was geweest juist tegenover de Nieuwzeelandse sector en dat vele, zelfs icterische patiënten in de eerste linie hadden gestaan.

KIRK neemt nu aan, dat vliegen de infectie overbrachten van de faeces en lijken der Duitse en Italiaanse militairen op personen, die niet in staat waren hun voedsel, eet- en drinkgerei en hun handen in voldoende mate te beschermen tegen de horden vliegen. Hij wordt in deze opvatting gesterkt, doordat in het achterland in gevangenenkampen en hospitalen, waar voldoende bescherming tegen vliegen bestaat, een lage, normale morbiditeit voorkwam en geen sprake was van epidemieën.

Toen de ziekte er eenmaal was onder de Nieuw-Zeelanders, onderhielden zij de epidemie zelf. De besmetting sloeg niet over naar meer Noordelijk gelegen gebieden, daar de wind doorgaans uit Noordwestelijke richting woei.

Epidemieën, waarbij het vermoeden bestaat, dat huisdieren een rol hebben gespeeld, zijn zeldzaam, en zelden beschreven.

O.i. is de epidemiologische betekenis van ratten en muizen vrijwel nihil, daar ze experimenteel zeer moeilijk of in het geheel niet te besmetten zijn.

Over de betekenis van katten en honden is weinig bekend. Men kan deze betekenis moeilijk onderschatten.

ANDERSEN en TULINUS (3,4) vermeldten een besmetbaarheid van biggen, zodat deze volgens hen een rol van betekenis bij epidemieën ten plattelande kunnen spelen.

CAMERON trachtte paarden experimenteel te besmetten ; hij bereikte echter geen resultaten.

In een Russische publicatie verdenkt VISKOVSKY ratten ervan bij het beleg van Leningrad een epidemie van hepatitis infectiosa te hebben veroorzaakt.

Daar aangenomen moet worden, dat het virus van de infectieuze hepatitis tegen indroging bestand is en buiten het lichaam zijn virulentie behoudt, is een besmetting vanuit levenloze bronnen (stof !) mogelijk. Over het algemeen meent men echter, dat deze theoretische mogelijkheid weinig in de praktijk gezien wordt.

HELLMANN acht overdracht door levenloze voorwerpen niet onmogelijk, terwijl GUTZEIT een geval meedeelt, waarbij een militair tijdens zijn verlof besmet werd door het kinderspeelgoed van zijn zieke dochtertje.

Het zal zeer moeilijk zijn een besmetting door levenloze (met deze aanduiding zijn nadrukkelijk geen voedingsmiddelen of dranken bedoeld) voorwerpen uit te sluiten bij een epidemiologisch onderzoek. Zolang men echter vele andere overdrachtmechanismen in aanmerking ziet komen, behoeft men o.i. niet in de allereerste plaats met deze wijze van verspreiding rekening te houden.

V

MATE VAN CONTAGIOSITEIT EN DUUR DER INFECTIOSITEIT

FORD(37) en PICKLES(124) achten de besmettelijkheid op grond van epidemiologische waarnemingen niet hoog. Naar hun inzicht is nauw contact noodzakelijk voor het doen plaats vinden van een smetstofoverdracht. Er zijn echter gevallen beschreven, waarbij een zeer vluchtig contact reeds een besmetting tot gevolg scheen te hebben.

Naar het ons voorkomt, hangt de mate van besmettelijkheid in de eerste plaats af van de wijze van besmetting. Zo zal in het algemeen een faecale besmetting een nauwer contact vergen — en daardoor minder besmettelijk zijn — dan, zo deze wijze van transmissie bestaat, overdracht door middel van druppeltjes vanuit de tractus digestivus.

HAVENS(59) stelde experimenteel vast, dat een infecterende dosis van 0.01 cc. icterogeen serum reeds voldoende is om de ziekte teweeg te brengen. Dit zal stellig vooral gelden voor de serumhepatitis.

Volgens VIERSMA is de patiënt slechts gedurende korte tijd in staat anderen te besmetten. Deze periode van infectiositeit ligt in het laatste deel der incubatietijd, tijdens de prodromi en misschien nog in het begin van de icterische periode.

In grote lijnen is dit de mening van vrijwel alle onderzoekers op dit gebied. Vooral de z.g. prae-icterische periode wordt gezien als infectieus (CULLINAN). LISNEY meent, dat de infectiositeit het hoogst is in de week voor het optreden van de icterus. Zodra de icterus er is, is volgens hem de patiënt vrij zeker niet meer infectieus. PICKLES(125) veronderstelt, dat de infectiositeit wel van korte duur moet zijn. Anders, zo redeneert hij, zou immers de typische seriële opbouw met intervallen van omstreeks een maand niet bewaard blijven. Hij vermeldt echter ook een vijftal gevallen, die door een persoon, toen deze icterisch was, werden veroorzaakt. Een uitscheiding van virus tijdens de icterische phase acht hij dus stellig mogelijk.

FRANCIS, FRISCH en QUILLIGAN vonden virus in het bloed twee dagen vóór het verschijnen der eerste symptomen, dus aan het einde van de incubatietijd.

HAVENS, WARD, DRILL en PAUL toonden virus aan in het bloed van een patiënt acht dagen na het begin van de icterus.

Door PAUL, HAVENS, SABIN en PHILIP en NEEFE, STOKES en REINHOLD is ook virus aangetoond in het bloed tijdens de prae-icterische en acute stadia van de ziekte.

NEEFE, GELLIS en STOKES vonden, dat faecesmateriaal, onderzocht op vrijwilligers alleen infectieus was, indien het verkregen was gedurende de eerste twee weken van de icterus. Volgens CAPPS en STOKES is het niet uitgesloten, dat het virus na nog langere tijd in de faeces kan worden aangetroffen. Zelfs zou een faecale „carrier state” van 5 tot 15 maanden beschreven zijn.

NEEFE en STOKES slaagden er in in een enkel geval de smetstof over te dragen op vrijwilligers uit faeces van chronische gevallen, waar de icterus verdwenen was. JERSILD (pers. meded. aan NEEFE) is er echter in dergelijke gevallen niet in geslaagd het virus aan te tonen.

Zoals reeds in het hoofdstuk over de lengte van de incubatietijd werd medegedeeld, vonden wij bij ons onderzoek enige malen een periode langer dan een redelijk aanneembare incubatietijd, verlopend tussen het begin van de ziekte van verschillende gezinsleden, die achtereenvolgens ziek werden. Wij hebben toen geconcludeerd, dat de besmetting plaats moet hebben gevonden op een later tijdstip dan in de eerste week van de ziekte, welke veelal samenvalt met de prae-icterische fase.

Deze veronderstelling wint aan waarschijnlijkheid, wanneer na een dergelijke termijn, die te lang is om nog als incubatietijd gezien te kunnen worden, meer dan één gezinslid ongeveer tegelijkertijd ziek wordt.

Wij vonden enige zeer suggestieve gevallen :

1. Patiënte A., 5 jaar, was ziek van 16 Juni—1 Augustus 1952. De huisarts constateerde hepatitis infectiosa. De symptomen waren anorexie, nausea, vomitus, subfebriele temperatuur, bilirubinurie, „stopverf” faeces en icterus. Patiënte gevoelde zich erg ziek. Op de kleuterschool, die zij bezoekt en waar vele hepatitisgevallen waren, heeft zij waarschijnlijk de besmetting opgelopen.

Op 19 Augustus, d.w.z. 64 dagen na het ziektebegin, werd de moeder ziek en op 20 Augustus haar 9-jarig broertje. Beiden hadden alle kenmerkende verschijnselen van infectieuze hepatitis met icterus.

2. Patiënte B., 30 jaar, leed aan hepatitis infectiosa van 15 September—28 October 1952. Zij begon met anorexie en nausea en diarrhoe, kreeg later bilirubinurie, acholie der faeces en een matige totale icterus. Er waren geen contacten bekend. In Januari 1952, toen zij drie maanden zwanger was, is bij haar bloed afgenomen door middel van venapunctie.

Op 30 November 1952 kreeg haar 5-jarig zoontje hepatitis infectiosa met alle bekende verschijnselen, 76 dagen na het ziektebegin van zijn moeder.

Van 3—10 December was haar bijna 2 jaar oude zoon ziek. Volgens de huisarts was het een lichte geelzucht. Hij had geen icterus. Dit was 79 dagen na het ziektebegin van de moeder.

Op 1 December heeft het 3-jarig dochtertje enige malen overgegeven.

Deze 30-jarige vrouw heeft op 28 October bezoek gehad van een vriendin, mevrouw C., 28 jaar, die gravida was. Deze vriendin durfde wegens besmettingsgevaar mevr. v. d. K. niet eerder te bezoeken dan toen deze weer zover genezen was, dat zij het bed mocht verlaten. Mevr. C. kreeg op 15 November 1952 „plotseling” bilirubinurie. Zij was misselijk, had maagpijn, maar geen febris. Op 28 November werd een 7-maands kindje geboren en op diezelfde dag werd bij haar icterus geconstateerd. Haar faeces waren toen „grijzig”.

Het is zeer goed mogelijk, dat mevr. B. omstreeks de 28ste October ook haar kinderen heeft besmet. Zij was toen na 40 dagen ziek te zijn geweest, vrijwel genezen.

Behalve dit geval werden ook verder buiten familiekringen enige treffende gevallen gevonden, waarbij besmetting mogelijk scheen te zijn geweest tijdens de icterische periode of nog later.

3. Patiënte D., 6 jaar, was lijdende aan geelzucht van 5 December—30 December 1952. Als enige contact werd genoemd een tante, die op 8 November op bezoek is geweest. Deze tante was 14 dagen tevoren ziek geworden, was slechts even icterisch geweest, doch toen nog steeds onder contrôle van de huisarts. O.m. was haar vetloze dieet toen nog gehandhaafd.

Deze dame was pas geheel genezen, o.a. na een 4 weken durend verblijf in een vacatiehuis, in April 1952.

Het is mogelijk, dat wij hier te doen hebben gehad met een chronische vorm van hepatitis, die nog na het verdwijnen van de icterus in staat was besmetting teweeg te brengen. Ook is het mogelijk, dat wij in dit geval met een recidief te doen hebben.

Rechutes en recidieven blijven mogelijk volgens CULLINAN, VERBOOM, WALLGREN en NEWMAN. Het betrof hier in de meeste gevallen recidieven binnen enige maanden na klinisch herstel. De mogelijkheid bestaat dus, dat de genezing nog niet voldoende was, of dat men te doen had met acute exacerbaties van een chronisch geworden proces, met de mogelijkheid van opnieuw infectieus te zijn. Overigens zijn deze gevallen zeldzaam.

Bij onze Leidse hepatitispatiënten waren er twee, die na respectievelijk 1 en 2 maanden opnieuw de verschijnselen vertoonden van

een acute virushepatitis. Ook de icterus kwam in beide gevallen weer opzetten.

4. Patiënte E., 8 jaar, logeerde vanaf 2 Augustus 1952 gedurende een week met haar ouders bij familie in Noord-Brabant. Zij sliep daar bij een nichtje van haar leeftijd, dat midden Juli geelzucht had gekregen.

Toen de Leidse familie kwam, was het nichtje weer bijna geheel genezen. Haar icterus was weer aan het afnemen en zij was weer vrijwel de gehele dag op.

Op 28 Augustus kreeg E. de eerste verschijnselen van hepatitis en enige dagen later was het gehele klinische beeld compleet. „Prikken” zijn er niet in de anamnese en contacten behalve met het Brabantse nichtje zijn niet bekend.

VI

ANICTERISCHE EN SUBKLINISCHE GEVALLEN. GEZONDE VIRUSDRAGERS

Naast de gevallen van infectieuze hepatitis, die met icterus gepaard gaan, bleken ook veel anicterische gevallen voor te komen. Oorspronkelijk zijn deze waarschijnlijk niet herkend geworden als infectieuze hepatitis, omdat men algemeen de icterus als het symptoom bij uitsteking van deze leveraandoening beschouwde.

Of uit de graad van geelverkleuring de mate van beschadiging van het leverparenchym kan worden opgemaakt, is niet geheel duidelijk. Er zijn auteurs, die aannemen, dat de anicterische vormen tot de lichtste moeten worden gerekend. Hoogstens kan men uit de z.g. icterusindex een conclusie trekken omtrent de mate van afsluiting van de intrahepatische galcapillairen, doch of deze graad van obstructie parallel loopt aan de ernst van de parenchymbeschadiging is niet duidelijk en o.i. aan enige twijfel onderhevig.

VIERSMA wees er op, dat vele gevallen atypisch (waarmede in dit verband bedoeld wordt: anicterisch) kunnen verlopen.

CAPPS, SBOROV en SCHEIFFLEY vermelden een epidemie van infectieuze hepatitis door een „spuit” veroorzaakt, waarbij 91 % der gevallen (van een totaal van 23) anicterisch was.

CAPPS en STOKES beschreven een door contactbesmetting veroorzaakte epidemie in een kindertehuis. De meeste gevallen waren anicterisch. De schrijvers wijzen er in dit verband op, dat ook de anicterische gevallen belangrijke virusreservoirs kunnen zijn.

In een door NEEFFÉ en STOKES beschreven epidemie in een zomerkamp viel op, dat de gevallen van beneden de 30 jaar vooral icterisch waren, terwijl het merendeel der gevallen in de hogere leeftijdsgroepen zonder icterus verliep.

DENBER en LEIBOWITZ beschreven 30 sporadische gevallen van acute anicterische virushepatitis. Als belangrijkste factor voor het stellen van de juiste diagnose noemen zij het verdacht zijn op deze anicterische vorm.

VAN RAALTE veronderstelt, dat ongeveer de helft van het totaal aantal hepatitisgevallen zonder icterus verloopt. Onze indruk is, dat in ieder geval vele gevallen anicterisch kunnen verlopen.

Bij ons onderzoek hebben wij onder de 486 gevallen van infectieuze hepatitis ook anicterisch verlopende gevallen gezien. Deze vertoonden het gewone syndroom, beginnend met anorexie, nausea en febris en daarna bilirubinurie, soms „stopverf”faeces, maar geen icterus. De ziekte duurde dan ook enige weken, evenals bij de gevallen met icterus. Tevens werden er in gezinnen, waar geelzucht heerste, soms lichte maag-darmverschijnselen gezien. Zij hadden dan enige dagen geen eetlust met vooral een aversie tegen vette spijzen en waren soms misselijk of gaven over. Deze gevallen noemden wij de subklinisch verlopende gevallen.

In het algemeen zal men bij een epidemie van infectieuze hepatitis een groot aantal gevallen kunnen waarnemen, waarbij het gehele symptomencomplex, de icterus inclus, aanwezig is. Daarnaast zijn er steeds een aantal gevallen, waarbij de icterus ontbreekt. Ook hier behoeft de diagnose nog geen grote moeilijkheden op te leveren, wanneer men slechts verdacht is op het bestaan van deze vorm van hepatitis.

Tenslotte zijn er soms licht verlopende infectietjes te zien in de omgeving van patiënten, lijdend aan een duidelijke hepatitis; deze personen hebben lichte maag-darmverschijnselen, zoals boven beschreven. Hiervoor gebruiken wij de benaming: subklinische gevallen.

De term „abortief verlopend geval” hebben we bewust vermeden, omdat hiermede o.i. enige verwarring kan ontstaan. Naar analogie van de „abortieve” gevallen bij de poliomyelitis acuta anterior, waarmede de zich zonder paralyse voordoende gevallen plegen te worden aangeduid, zou men de zonder icterus voorkomende gevallen abortief kunnen noemen. Hiervoor is echter reeds de term „anicterisch” gereserveerd, terwijl ook de door ons met „subklinisch” aangeduide gevallen niet voor de benaming „abortief” in aanmerking komen. Voor ons gevoel ligt de symptomatologie van het abortieve geval ergens tussen die van de anicterische en subklinische gevallen in. Aangezien de grenzen zeer vaag zijn, meenden wij de term „abortief” niet te moeten gebruiken.

Wij beschouwen de anicterische en subklinische gevallen — dit laatste slechts als een verband met duidelijker gevallen evident was — wel degelijk als hepatitisgevallen. Zij zijn dan ook in ons totaal aantal inbegrepen.

Wij zagen bij onze 486 hepatitisgevallen er 22 zonder icterus. Verder waren er 19 subklinisch verlopende gevallen. Ongetwijfeld is dit aantal wegens de diagnostische moeilijkheden geringer dan in werkelijkheid is voorgekomen.

Wij zijn van mening, dat ook deze anicterische en subklinische gevallen hun eigen plaats, die in beginsel slechts weinig verschilt van de plaats van de infectieuze hepatitis met icterus, in de keten van contactbesmettingen kunnen innemen.

LISNEY verklaarde de moeilijkheden, die sommige onderzoekers hadden bij het gesloten krijgen van een keten van besmettingen door te wijzen op het niet herkennen van de abortieve, subklinisch verlopende gevallen, die een belangrijke schakel kunnen zijn.

Ook bij ons onderzoek is met vrij grote zekerheid komen vast te staan, dat de anicterische en subklinisch verlopende gevallen een belangrijke plaats kunnen innemen in de seriële opbouw van een epidemie. Ter illustratie volgen een aantal voorbeelden.

1. Patiënte A., 31 jaar, had omstreeks 5 December 1951 wat maagpijn. Op 7 December werd zij „plotseling” icterisch, haar urine was toen donkerbruin gekleurd en haar faeces waren enige malen acholisch. De huisarts constateerde infectieuze hepatitis. Nog voor Kerstmis was zij weer geheel genezen. Er waren geen „prikken” in haar anamnese en zij wist geen contacten aan te geven. Wel deelde zij mede, dat haar 3-jarig zoontje van 5—10 November te bed gelegen had. Hij was ernstig misselijk geweest, had een anorexie en zijn urine was wat „bruinig” getint geweest. Icterus had hij beslist niet gehad. Bij informatie op de kleuterschool, die door het jongetje werd bezocht, bleek daar sinds 30 September een 4-jarig meisje lijdende te zijn geweest aan geelzucht.

2. Patiënte B., 7 jaar, werd op 15 Maart 1952 misselijk, enige dagen tevoren had zij reeds gebrek aan eetlust gehad. Op 16 Maart kreeg zij diarree en gaf zij enige keren over, haar urine werd donker van kleur en haar sclerae icterisch. Op 22 April ging zij weer voor het eerst naar school. In Februari 1952 is zij door de schoolarts ingeënt tegen diphtherie.

Naar contacten gevraagd deelde de moeder mede, dat ten huize van een schoolvriendinnetje van patiënte sinds 23 Januari een geelzuchtgeval is. Patiënte B. heeft echter de laatste maanden dit vriendinnetje niet thuis bezocht.

Meer voor de hand ligt daarom een besmetting uit deze bron : op 20 Februari, dus 24 dagen voor zijn dochter, werd de vader ziek. Hij klaagde over gewrichtspijnen, was sterk misselijk, had koorts en zijn urine was zeer donker van kleur. Er was geen icterus. Vanaf 4 Maart ging hij weer aan het werk.

Op 20 April werd bij de 11-jarige zuster van B. geelzucht geconstateerd.

3. Patiënt C., 5 jaar, bleef op 9 April 1952 thuis van de kleuterschool. Hij had anorexie, nausea en vomitus gehad. Ook was er wat temperatuursverhoging geweest. Verder had hij bilirubinurie, acholie der faeces en een matige icterus. Er waren geen „prikken” in de anamnese. Op zijn school had sinds 3 Maart een jongetje wegens geelzucht verzuimd. Besmetting door dit klasgenootje is dus niet uitgesloten.

Vanaf 15 Maart heeft zijn 3-jarig broertje te bed gelegen met een anicterische hepatitis. Ook dit is voor de 5-jarige C. een mogelijke besmettingsbron.

4. Patiënte D., 8 jaar, werd op 12 November 1951 ernstig misselijk, zij braakte veel en had subfebriele temperaturen. Een week later werd haar urine „bruin”, haar ontlasting „grijswit” en kreeg zij een matige icterus. Na 5 weken was zij weer geheel genezen. Er waren geen „prikken” in haar anamnese en er waren geen contacten op te geven, met name waren op school in deze periode geen geelzuchtgevallen voorgekomen.

Vanaf 25 October heeft het 4-jarig zusje van patiënte 2 dagen lang zeer ernstig overgegeven. Verdere verschijnselen heeft zij niet vertoond. Contact met geelzuchtgevallen heeft zij voorzover de moeder bekend, niet gehad.

Het is niet uitgesloten te achten, dat dit 4-jarig kind een z.g. subklinisch verlopend geval van infectieuze hepatitis is geweest.

5. Patiënt E., 6 jaar, had op 20 December 1951 buikpijn en hoofdpijn. Een dag later werd hij misselijk en braakte hij enige malen. Op 24 December kreeg hij bilirubinurie en een sterke icterus. De faeces zijn eenmaal wat „grijsig” geweest. Op 18 Januari 1952 ging hij weer naar school. Er was geen „prik” in zijn anamnese.

In de klas van patiënt waren geen geelzuchtgevallen. Wel was in de klas van zijn 9-jarige broer op dezelfde school op 5 November een meisje ziek geworden aan hepatitis infectiosa. Deze broer heeft op 1 December de gehele namiddag verzuimd van school, omdat hij ernstig misselijk was.

De verleiding is groot, gezien het ontbreken van contacten van de 6-jarige E., zijn 9-jarige broer als een belangrijke schakel te beschouwen.

Volgens NEEFE, GELLIS en STOKES en vele anderen zijn ook subklinisch verlopende gevallen in staat een immuniteit te verwekken.

De plaats, die gezonde virusdragers bij het voorkomen van epidemieën van infectieuze hepatitis innemen is niet geheel duidelijk. Door velen wordt het bestaan verondersteld van gezonde smetstofoverdragers. MACFARLAN (97) noemt in één adem anicterische gevallen en gezonde virusdragers belangrijk voor de verspreiding van de hepatitis.

NEWMAN beschrijft een geval, waarbij op epidemiologische gronden waarschijnlijk wordt gemaakt, dat een gezond persoon de smetstof heeft overgebracht.

Naar het ons voorkomt is het bestaan van gezonde contactpersonen waarschijnlijk, doch hun betekenis behoort niet te worden overschat.

Ter illustratie geven wij de volgende voorbeelden.

1. Een 14-jarig meisje, A., was ziek van 19 Januari—23 Februari 1953. Haar huisarts constateerde geelzucht. Zij vertoonde de gewone verschijnselen, alleen was haar ontlasting gedurende de gehele ziekteperiode normaal gebleven. Er waren geen „prikken” in haar anamnese en geen enkel contact was te vinden.

Haar 19-jarige zuster is als apothekers-assistente werkzaam in een apotheek buiten de stad. In deze apotheek, waar ook het gezin van de apotheker woont, kwamen vanaf begin December 1952 tot einde Januari 1953 bij de kinderen uit het gezin achtereenvolgens 3 gevallen van geelzucht voor.

In dit geval, waar de 14-jarige patiënte, noch haar moeder contacten vermochten te noemen, zijn wij geneigd te veronderstellen, dat de 19-jarige zuster, zonder een spoor van onwel zijn te vertonen, de smetstof heeft overgebracht.

2. Patiënte B., 31 jaar, leed vanaf 7 April 1952 aan infectieuze hepatitis. Zij was begonnen met eetlustverlies en misselijkheid. Daarna kreeg zij een matige algehele icterus en bilirubinurie. De faeces hebben geen bijzonderheden vertoond. Er waren geen „prikken” in de anamnese en er waren geen contacten bekend.

Haar 3-jarig dochttertje, dat doofstom is, verblijft in een internaat voor doofstomme kinderen. Elk weekeinde mag zij echter naar huis komen en zij wordt dan steeds door haar tante gehaald. Op dit internaat zijn in Februari en Maart enkele gevallen van geelzucht geweest.

Het meisje noch haar tante hebben de laatste maanden enig symptoom van ziekzijn vertoond, zodat ook hier de mogelijkheid bestaat, dat een gezond persoon (de tante of het meisje) de besmetting heeft overgebracht.

VII

DIEREXPERIMENTEN

Daar een epidemiologisch onderzoek nimmer voldoende zekerheid kan verschaffen omtrent wijze van besmetting, duur der infectiositeit e.d., is getracht door middel van het experiment deze zekerheid te verkrijgen.

Het grote probleem is het vinden van een geschikt proefdier ; soms gelukt het aan bepaalde onderzoekers positieve resultaten te verkrijgen, die dan echter door anderen niet kunnen worden gereproduceerd. Weliswaar werd door vele onderzoekers, zoals ook uit dit geschrift blijkt, de mens benut voor het experiment, doch deze mogelijkheid werd door ons niet in overweging genomen.

Aan de virusaetiologie van infectieuze hepatitis wordt thans niet meer getwijfeld. Ook omtrent de pathogenese begint veel duidelijk te worden.

Men neemt thans algemeen aan, dat het virus hepatotroop is, langs de oraal-intestinale weg het lichaam binnenkomt en via de bloedweg de lever bereikt.

Het ontstaan van de icterus (d.i. volgens de definitie van TENDELOO : „Een geelachtige verkleuring van de huid en de zichtbare slijmvliezen door bilirubine”) dacht men zich vroeger veroorzaakt door afsluiting van de ductus choledochus door een slijmprop, waarna galstuwung ontstond en tevens een naar de lever opstijgend infect een ontsteking van het leverparenchym tengevolge kon hebben. Thans ziet men de hepatitis als zodanig als primair en het ontstaan van de icterus verklaart men nu door een intrahepatische obstructie, die galstuwung veroorzaakt. De afvloed van gal naar het duodenum wordt belemmerd door afsluiting der intrahepatische galcapillairen door propjes, bestaande uit leucocyten, celdetritus enz. Mogelijk werkt ook een opzwellen der leverbalkjes mede om de doorgang door de galcapillairen te belemmeren. WATSON en HOFFBAUER stellen zich voor, dat de icterus ontstaat door een afsluiting van de intrahepatische galgangen door gal„thrombi”. Deze thrombi worden gevormd, doordat het water door de verhoogde doorlaatbaarheid van de galcapillairwand kan uittreden.

DIBLE, MACMICHAEL en SHERLOCK geven als verklaring van het mechanisme van de icterus : „The disruption of the livercellcolumns

with their intercellular bile canaliculi may create a form of obstruction to bile flow" en verder „Further out in the lobule we met with bile „thrombi", the finest intercellular canaliculi being filled with accumulated bile which has obviously failed to escape. There is an absence of evidence of any bile stasis in the interlobular branches of the bile ducts, suggesting that, if any obstructive factor exists it is intralobular."

Waarschijnlijk hangt van het aantal afgesloten galcapillairen de mate van icterus en ook de mate van ontkleurd zijn der faeces af. Dat de faeces acholisch (een minder geslaagde term, daar de kleurloosheid niet alleen veroorzaakt wordt door de afwezigheid van galkleurstoffen, maar tevens door de aanwezigheid van meer lipoiden stoffen dan onder normale omstandigheden) zijn, wordt door vele onderzoekers in vele gevallen niet gezien. JORDAN meent zelfs, dat het ontkleurd zijn der faeces zou pleiten tegen het bestaan van een parenchymicterus. Onze eigen ervaringen zijn hiermee niet in overeenstemming : van de 307 personen, die bij ondervraging meedeelden tijdens hun ziekte op de ontlasting te hebben gelet, gaf 66 % aan, minstens éénmaal „stopverf" faeces te hebben waargenomen, 19 % noemde de faeces lichter van kleur dan anders en 15 % had niets bijzonders aan de ontlasting gezien.

Van een succesvolle overdracht op proefdieren kan men dan pas spreken, indien men er in slaagt een voor de virushepatitis karakteristiek histologisch beeld in de lever op te wekken.

Microscopisch ziet men een centrale necrose in elke leverlobulus, die door EPPINGER beschreven werd als „acute gele leveratrofie in miniatuur". De celkernen zijn gezwollen, er is celdissociatie en sommige cellen zijn duidelijk necrotisch. Vaak zijn de smalle spleten tussen de leverbalkjes en de bloedcapillairen verwijd.

IVERSEN en ROHOLM vonden bij leverpuncties van sporadische gevallen ook een destructie van parenchym met infiltratie van witte bloedcellen, vooral lymphocyten. In latere stadia zagen zij herstel, soms met bindweefselvorming. AXENFELD en BRASS en WATSON en HOFFBAUER vonden soortgelijke afwijkingen.

Van veel ernstiger aard waren de laesies, die LÜCKÉ aantrof bij 125 militairen van het Amerikaanse leger. Deze stierven vrij plotseling onder heftige cerebrale verschijnselen als lethargie, delirium en coma, terwijl sommigen reeds herstellende waren van een aanval van hepatitis. Vaak ontwikkelde zich ascites. Ook SCHIPPERS, VAN WESTRIENEN en LINDEBOOM wijzen op het voorkomen van ascites.

De lever van de soldaten bood het beeld van een massale necrose, gelijkend op de klassieke acute gele leveratrofie. Soms was het gewicht teruggebracht tot de helft. Microscopisch zag men een necrose met op vele plaatsen een totale verdwijning van het leverparenchym.

Bij herstel, dat zelfs uit deze phase nog mogelijk bleek, ziet men grote nodulaire massa's nieuw weefsel, begrensd door sterk schrompelend littekenweefsel, zodat een soort hepar lobatum ontstaat.

De Japanner AMANO meende verband te zien tussen hepatitis, levercirrhose en zoals hij dit noemt, het hepatoom, terwijl ten onzent STRAUB er op wijst, dat bij deficiënt gevoede mensen het hepatitisvirus de primaire prikkel is, die tot levercelcarcinoom leidt.

Een zeer fraaie beschrijving van de histologie is afkomstig van THALER, aan de hand van aspiratie biopsieën van 174 lijdens aan serumhepatitis en infectieuze hepatitis.

Steeds merkt hij op de zwelling der levercellen, vooral in de centra van de lobjes en tijdens het verdere verloop van de ziekte voortschrijdend naar de periferie.

Er zijn grove eosinophile granula dicht bij de kern gelegen, er is dikwijls grofkorrelig galpigment aanwezig. Soms zijn de kernen abnormaal van vorm en zijn er meer dan één kern in een cel. Er zijn mitosefiguren in de eerste icterusweek en daarvoor.

Door de zwelling worden de intralobulaire capillairen dichtgedrukt met als gevolg doorbloedingsstoornissen met verval der centraal gelegen kernen. Dit treedt vooral op tegen het einde der prae-icterische periode. Het proces begint centraal en breidt zich perifeerwaarts uit.

De afvalproducten werden snel verwijderd door de histiocytair veranderde Kupfferse sterzellen.

De door de necroses ontstane vrije ruimte wordt nu door een exsudaat gedeeltelijk opgevuld. Vaak zijn er erythrocyten en ook dikwijls in de gebieden rondom de necrose infiltraten van lymphocyten.

Bij ernstiger gevallen kan ook in de periferie een necrose beginnen, die in verband staat met de periportale ontstekingsverschijnselen.

De z.g. „rode lichamen” (vergelijkbaar met de lichaampjes van Councilman bij gele koorts) zijn karakteristiek voor de virushepatitis s.s. (waarmede bedoeld wordt de serumhepatitis en de infectieuze hepatitis). Het zijn bijzondere degeneratievormen van de levercel.

De kernen van de reticulo-endotheelcellen zwellen sterk en er treden talrijke mitosen op.

In de periportale gebieden treedt reeds in de prae-icterische phase oedeem op. Er is een grote celrijckdom en er vormen zich ontstekingsinfiltraten. Als de icterus zijn hoogtepunt heeft overschreden, maken de eerder aanwezige granulocyten plaats voor plasmacellen en lymphocyten.

Soms treedt een posthepatitische fibrose op tengevolge van de perifere parenchymnecrose.

THALER ziet de levercel als het aangrijpingspunt voor het virus en noemt het daarom een epitheliotroop virus.

WEINBREN deed een soortgelijke studie aan de hand van 107 leverpuncties. Hij wijkt in zijn beschrijving weinig af van THALER en wijst bovendien op het bestaan der z.g. gal„thrombi”.

Op het verkrijgen van deze specifieke veranderingen in de lever waren de experimenten gericht. Slechts de methodiek met het bebroede kippenei verschilde hiervan. Hier trachtten de onderzoekers een vermeerdering van het virus aan te tonen.

ANDERSEN en TULINIUS (3,4) meldden een succesvolle overdracht van het virus op biggen. VAN ROOYEN en GORDON konden deze resultaten bij hun eigen proeven niet reproduceren.

DRESEL, MEDING en WEINECK slaagden erin kanaries te besmetten. Pogingen van HOYLE hadden niet het minste succes.

Een succesvolle besmetting van cavia's werd medegedeeld door VERLINDE en BOER, die echter bij een latere poging evenals FREUD en VEDDER, JERSILD en KRAG, negatieve resultaten boekten. Zij vonden niet de door VERLINDE beschreven typische „hyalinencrose”. PELISSIER slaagde er wel in cavia's te infecteren. Als karakteristieke afwijkingen beschreef hij de vette degeneratie in de lever en stuwing der buikorganen.

HAVENS en WARD en VAN ROOYEN en GORDON trachtten vergeefs apen van allerlei soort ziek te maken.

HARA en medewerkers vonden na besmetting van jonge muizen een typische hepatitis. VAN ROOYEN en GORDON boekten slechts negatieve resultaten.

De kweek in het bebroede kippenei werd gemeld door SIEDE en MEDING, DRESEL, MEDING en WEINECK, ESSEN en LEMBKE en HENLE en medewerkers.

HENLE e.a. slaagden erin door middel van de weefselculture het virus te kweken.

Elementairlichaampjes (180 mmu) werden door middel van electronenmicroscopie in eivliezen en materiaal afkomstig van patiënten gevonden door ESSEN en LEMBKE en RUZICKA. HARA en medewerkers zagen ronde partikeltjes van 100—150 mmu in de lever van zijn met het virus besmette muizen. HOYLE vermocht bij zijn experimenten op kanaries geen elementairlichaampjes te ontdekken.

Op het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde zijn in 1952 en 1953 opnieuw pogingen gedaan proefdieren met het virus te besmetten. Op grond van de gunstige resultaten, die gezien werden bij experimentele besmettingen van proefdieren met andere virussen (o.m. het poliomyelitis- en het Cocksackievirus), wanneer deze dieren tegelijkertijd cortison of ACTH¹ werd toegediend, werd een poging in deze richting gedaan.

¹ Deze praeparaten werden ons ter beschikking gesteld door de N.V. ORGANON te Oss.

De gebruikte suspensies (steeds van 10 %) werden als volgt bereid : faeces van hepatitispatiënten in het begin van de icterische periode werden fijngezeven in een mortier, waarna een physiologische NaCl-oplossing werd toegevoegd ; de suspensie werd gedurende 20 minuten gecentrifugeerd op 4000 toeren per minuut, waarna de bovenstaande vloeistof werd afgepipetteerd en daarna in een ultracentrifuge op een toerental van 13000 per minuut gedurende 30 minuten gedraaid. De bovenstaande vloeistof hiervan werd, na toevoeging van penicilline en streptomycine gebruikt voor de inspuitingen.

Twee cavia's ontvingen intramusculair een faecessuspensie, afkomstig van een patiënt, die 5 dagen icterisch was, met tegelijkertijd 5 mg. cortison. De eerste cavia stierf één dag na de besmetting. De tweede cavia ontving 7 dagen later nogmaals 5 mg. cortison. Bij dit dier, dat 10 dagen na de besmetting stierf, werden in de lever lichtgekleurde hardjes met enige necrose en vetinfiltratie gevonden.

Twee cavia's, die alleen met cortison werden behandeld en als „contrôle” dieren dienst deden, toonden eveneens geringe leverafwijkingen. Misschien hebben we hier met pseudotuberculose te doen gehad.

Twee rhesusapen, die met hetzelfde faecesmateriaal intramusculair werden ingespoten en 25 mg. cortison kregen tegelijk met het virus en bovendien nog 25 mg., één en twee weken daarna, werden 31 dagen na de besmetting gedood. Het histologisch beeld van de lever vertoonde gezwollen cellen, kleine leucocytenhardjes en hardjes met ophopingen van Kupffercellen. Soms was er een licht cellig infiltraat in het portale gebied en eventueel enige pericholangitis. In enkele lobuli was een beginnende centrale necrose met zwelling en eosinophilie van levercellen. Er waren pycnotische en mitotische levercellen te vinden en soms cellen met twee kernen. In de necrotische gebieden rondom de vena centralis hadden de levercelkernen onregelmatige of opgeblazen vormen, soms was er karyorrhexis.

Een passage werd hiervan gemaakt. Twee rhesusapen werden intramusculair ingespoten met een leversuspensie van de hierboven genoemde apen. Ook hier werd cortison gegeven. Wederom werden periportale en intralobulaire infiltraathardjes aangetroffen, o.m. met leucocyten.

De lever van een ter contrôle genomen cynomolgusaap, die ook met cortison was behandeld, doch vroeger met poliomyelitisvirus was besmet, vertoonde eveneens hardjes van leucocyten en lymphocyten rondom de vaatjes en in de lobjes. Er waren multipele necrosehardjes en er was celdissociatie.

De bij de andere apen gevonden veranderingen konden dus niet als specifiek voor infectieuze hepatitis worden beschouwd.

Een suspensie, bereid van een van 12 hepatitislijders afkomstig faecesmengsel, werd tegelijkertijd met $2\frac{1}{2}$ mg. cortison intraperitoneaal toegediend aan 10 muizen. Alle muizen stierven de volgende dag. De mogelijkheid bestaat, dat deze faecessuspensie, zoals vaker het geval kan zijn, toxisch voor muizen is geweest.

Twee cavia's werden intramusculair ingespoten met dit faecesmengsel en met 5 mg. cortison. De eerste stierf 2 dagen na de besmetting. Het andere dier werd na één, twee en drie weken opnieuw $2\frac{1}{2}$ mg. cortison toegediend. Dit dier werd na 25 dagen stervend afgemaakt. De lever vertoonde infiltraten in het portale gebied. Deze infiltraties werden ook aangetroffen bij een „contrôle”cavia, die vier maal met intervallen van een week 5 mg. cortison intramusculair kreeg.

Met ditzelfde faecesmengsel werden intramusculair ingespoten twee rhesusapen. Zij ontvingen 10 cc. van een 10 %-suspensie en 25 mg. cortison. Na twee dagen stierven beide dieren.

Twee andere rhesusapen kregen 5 cc. van deze suspensie en drie maal 15 mg. cortison na 0, 3 en 10 dagen. Deze apen werden na 38 dagen afgemaakt. Het histologisch beeld van de lever vertoonde periportale en intralobulaire infiltratie.

Een suspensie van een lever van een aan acute gele leveratrofie gestorven patiënt werd intramusculair ingespoten bij een rhesusaap. Tegelijk met de besmetting werd 15 mg. cortison ingespoten en 3 en 10 dagen later nog eens 25 mg. Na 38 dagen stierf dit dier. In de lever waren periportale infiltraten te vinden.

Twee rhesusapen werden ingespoten met een faecessuspensie van een hepatitispatiënt met daarbij 25 mg. ACTH op de dag van de besmetting. De ene aap stierf na 38 dagen. In de lever werden perivasculaire leucocytaire infiltraten gevonden met kleine leucocyteninfiltraatjes tussen de levercellen. De andere aap werd na 42 dagen gedood en toonde in principe dezelfde afwijkingen als de vorige, zij het in iets mindere mate.

Twee cynomolgusapen werden ingespoten met een faecessuspensie, afkomstig van drie hepatitispatiënten, die allen in het vroegicterische stadium verkeerden, na gedurende één week met ACTH te zijn voorbehandeld. Zij kregen intramusculair 10 mg. cortrophine vier maal achtereenvolgend om de andere dag. De ene aap stierf 14 dagen na de besmetting en vertoonde in de lever enige periportale, voornamelijk perivasculaire haardjes met ook in de lobuli hier en daar een kleine ophoping van witte bloedcellen. De andere aap werd na 48 dagen afgemaakt en was histologisch negatief.

Twee andere cynomolgusapen werden ter contrôle ingespoten met resp. alleen ACTH en faecessuspensie. Beide dieren waren histologisch negatief.

EVANS en medewerkers trachtten eveneens door voorbehandeling met ACTH en cortison zowel rhesusapen als cynomolgusapen vatbaar te maken voor het hepatitisvirus. Ook hun pogingen faalden geheel.

Bij een aap, die gestorven was na een besmetting met de FMI-stam van influenza, werd als toevallige sectiebevinding een gele gezwollen lever gevonden. Histologisch was er het beeld van een subacute gele leveratrophie met ernstig verval van levercellen in alle stadia.

Een suspensie van deze lever werd doorgeënt op drie cynomolgusapen. Twee hiervan werden na respectievelijk 14 en 22 dagen stervend afgemaakt en vertoonden een periportale infiltratie in het microscopisch praeparaat van de lever. Hier en daar was wat pycnose en schrompeling van celkernen. Het derde dier werd na 40 dagen afgemaakt. Ook hier was in de lever enige periportale infiltratie.

Na de vergeefse pogingen met ACTH en cortison, waarmee de dieren niet vatbaar te maken waren voor het hepatitisvirus, werd getracht dit resultaat te bereiken langs andere weg, namelijk door vernietiging van de bijnierschors.

De gedachte, die hieraan ten grondslag ligt, is de volgende. De gevoeligheid van proefdieren voor het poliomyelitisvirus wordt verhoogd door voorbehandeling met cortison. Overeenkomstig daarmee meent SHWARTZMAN de bij gravidæ veelal zo ernstig verloopende poliomyelitis in verband te moeten brengen met een hyperfunctie van de bijnierschors. In tegenstelling tot poliomyelitis is bij hepatitis infectiosa niet bekend, dat zwangere vrouwen bijzonder gevoelig zouden zijn; men is eerder geneigd het tegendeel aan te nemen. Op grond van deze overweging werden proeven gedaan bij apen, die waren voorbehandeld met een stof, welke althans bij honden necrose van de bijnierschors zou kunnen veroorzaken. (NELSON en WOODWARD, NICHOLS en SHEEHAN.)

Deze stof is onder verschillende benamingen bekend: D.D.D.¹, T.D.E., Rhothane of 2.2.-bis-parachlorophenyl-1.1.-dichloroäthaan. Na toediening per os ontstond bij honden necrose van de bijnierschors, behalve van de zona glomerulosa. Het bijniermerg toonde geen veranderingen. In de lever was een lichte vette degeneratie te vinden.

Gedurende vijf weken werd aan drie rhesus- en drie cynomolgusapen zes maal per week een poeder gegeven, bestaande uit 50 mg. D.D.D. en 250 mg. glucose.

Eén der rhesusapen stierf 27 dagen na de aanvang van deze voorbehandeling. Er waren in de bijnieren evenwel geen histologische veranderingen te vinden.

¹ Het D.D.D. werd ons ter beschikking gesteld door de firma ROHM & HAAS & Co, Philadelphia, U.S.A.

Na deze voorbehandeling werden de overige dieren intramusculair ingespoten met een faecessuspensie van patiënten uit de eerste icterische dagen afkomstig.

Een tweede rhesusaap stierf 33 dagen na de besmetting. De derde rhesusaap werd 27 dagen na de besmetting gedood. De drie cynomolgus- apen werden resp. na 32, 38 en 44 dagen afgemaakt.

Geen der dieren heeft gedurende deze periode enige duidelijke koorts- reactie vertoond en in lever of bijniereen konden geen histologische veranderingen worden gevonden.

Naar aanleiding van de door JERSILD waargenomen epidemie, die vooral vrouwen van omstreeks 50 jaar en ouder trof, werd gepoogd bij apen een kunstmatig climacterium op te wekken.

Daartoe werden bij drie rhesusapen de ovaria operatief verwijderd. Elf dagen later werden zij intramusculair ingespoten met een faeces- suspensie van hepatitislijders afkomstig. De dieren werden na 38, 44 en 44 dagen afgemaakt. In de lever werd geen enkele verandering, wijzend op een activiteit van het hepatitisvirus gevonden.

Daar het niet gelukt is de voor virushepatitis specifieke veranderingen in het histologisch beeld van de lever te veroorzaken — in geen enkel geval werd de centrale necrose in de lobjes gevonden — kunnen wij concluderen, dat al onze experimenten zonder enig resultaat zijn gebleven.

VIII

BESPREKING EN CONCLUSIES

Aan het feit, dat de hepatitis infectiosa een virusziekte is, kan op grond van de vele gedane waarnemingen en experimenten nu geen twijfel meer bestaan. Verder mag o.i. ook als vaststaand worden aangenomen, dat dit virus hepatotroop is en dus in de eerste plaats de levercel zal aantasten.

Het virus kan tijdens zijn verblijf in het menselijk lichaam een ziektebeeld veroorzaken, dat varieert van een lichte ongesteldheid met een algemene „malaise”toestand tot een acute gele leveratrophie met snelle dood toe.

De meest voorkomende „porte d’entree” voor het virus is de mond. Vooral de beschreven explosieve epidemieën door voedsel- en drinkwaterbesmetting vormen hiervoor krachtige argumenten. Ook de betrekkelijke gemakkelijkheden, waarmee vrijwilligers te besmetten zijn per os wijst in deze richting.

In enkele gevallen bleek bij experimenten besmetting via de neus mogelijk, terwijl ook een parenterale besmetting zowel in het experiment als onder „natuurlijke” omstandigheden tot de mogelijkheden behoort.

Na een verblijf (en waarschijnlijk vermeerdering) „ergens” in de tractus digestivus bereikt het virus langs de bloedweg de lever.

De ervaring bij autopsieën heeft geleerd, dat vooral in de linkerleverkwab een vernieling van het parenchym optreedt. Een verklaring voor dit feit behoeft niet gelegen te zijn in een grotere virusconcentratie in dit gebied, waaruit een waarschijnlijk voorbarige conclusie getrokken zou kunnen worden omtrent de plaats van de tractus digestivus, van waar uit het virus via de bloedweg de lever bereikt, doch kan evengoed gelegen zijn in de omstandigheid, dat deze kwab, waarin op grond van de vaatverdeling relatief eerder een voedseltekort zal ontstaan dan in de rechterleverkwab, minder resistent is.

Van de toestand van de levercel zal, indien het virus de lever bereiken kan, afhangen in welke mate een parenchymbeschadiging optreedt.

De morbiditeit van de ziekte is over het algemeen vrij laag. Vaak zijn het de explosief optredende epidemieën, die de hoogste ziektecijfers geven. Waarschijnlijk is dit toe te schrijven aan het feit, dat bij epide-

mieën van deze aard een groter aantal personen tegelijkertijd aan besmetting is blootgesteld dan bij de epidemieën, die door contactbesmetting worden veroorzaakt.

De letaliteit is doorgaans laag en is o.i. afhankelijk van de individuele vatbaarheid. De door JERSILD (73, 74) beschreven Deense epidemie, die speciaal vrouwen in het climacterium trof, is hiervan een fraai voorbeeld.

Een voorkeur van het virus voor een bepaald klimaat of werelddeel bestaat waarschijnlijk niet. Er zijn immers publicaties bekend uit vrijwel elk deel der aarde.

Epidemieën van infectieuze hepatitis door contact verspreid zal men vooral zien gedurende het winterhalfjaar. Op andere wijze veroorzaakte epidemieën zullen gedurende het gehele jaar kunnen voorkomen. Zo meent men zelfs toppen in de epidemische curve in de zomermaanden bij voorbaat te mogen toeschrijven aan een besmetting door drinkwater of voedsel. O.i. zal men bij afwijkende curven ook rekening dienen te houden met per „spuit” overgebrachte infectieuze of serumhepatitiden.

Ras- en constitutionele verschillen wat betreft de vatbaarheid voor het hepatitisvirus meenden vele onderzoekers te mogen veronderstellen. Dat deze verschillen in vatbaarheid bestaan, lijkt ons zeer wel mogelijk. Wij menen echter de verhoogde weerstand, die sommige volken tentoonspreiden, in hoofdzaak te kunnen toeschrijven aan een verworven immuniteit. Instructief achten wij in dit geval de publicaties uit Palestina, waar steeds een veel groter percentage zieken gezien wordt onder de immigranten dan onder de plaatselijke bevolking. In een land, waar de ziekte endemisch is, zal elke nieuwe golf vatbare personen, binnenkomend uit landen, waar niet een dusdanige blootstelling aan besmetting bestaat, reeds spoedig na aankomst een aantal nieuwe gevallen opleveren.

Hoofdzakelijk in dit licht zijn wij ook geneigd het ontstaan van de epidemieën te zien, die zich tijdens de tweede wereldoorlog in het Middellandse-Zeegebied vooral onder de militairen voordeden. De burgerbevolking had zich door voorafgaande besmettingen een zekere resistentie verworven en besmette vanuit haar virusreservoirs de vatbare personen in haar omgeving. Na een eenmaal uitbreken van de epidemieën werden deze in de legers onderhouden door de factoren, die speciaal in oorlogstijd een verspreiding vergemakkelijken.

Deze factoren vallen uiteen in twee groepen :

1. Verhoogde gelegenheid tot verspreiding door b.v. minder goede hygiënische toestanden en ophoping van grote groepen vatbare personen in een beperkt gebied met grotere kansen voor contactbesmettingen.

2. Verhoogde kans op ziek worden na besmetting door b.v. ontberingen, vermoeienis na lichamelijke inspanning en mogelijk een minder goede voedingstoestand.

Verschillen in ziektefrequentie in beide geslachten zullen slechts in incidentele gevallen door bijkomstige factoren worden veroorzaakt. In beginsel bestaat er geen verschil in vatbaarheid tussen de seksen.

De infectieuze hepatitis wordt vooral gezien als een kinderziekte. PRICKLES (124,125) meent geen verschil in vatbaarheid tussen de verschillende leeftijdsgroepen te hoeven veronderstellen. Hij geeft toe, dat men in de praktijk vooral patiënten aantreft onder kinderen van de schoolgaande leeftijd, doch dit komt volgens hem door de hogere expositie op de scholen. Ook wij zijn van mening, dat de school een belangrijke rol speelt bij de verspreiding van de ziekte, doch menen toch stellig te mogen aannemen, dat bij kinderen van de schoolleeftijd een verhoogde vatbaarheid bestaat (zie tabel 2, blz. 16). De geringere vatbaarheid der ouderen is o.i. veroorzaakt door een vroeger contact met het hepatitisvirus. In het algemeen berust de resistentie t.o.v. allerlei virusziekten (morbilli, parotitis epidemica, varicellae en waarschijnlijk poliomyelitis acuta anterior), die bij volwassenen bestaat, op een verworven immuniteit. Ditzelfde verschijnsel ziet men bij de infectieuze hepatitis.

Een duidelijk hoger voorkomen van de hepatitis infectiosa vonden wij bij ons onderzoek bij de lagere maatschappelijke klassen. Een bevredigende verklaring hiervoor vermochten we niet te geven. Na statistische bewerking bleek echter geen verband te bestaan tussen maatschappelijke stand en ziekte.

Bij epidemieën in het Engelse leger in het Middellandse-Zeegebied tijdens de tweede wereldoorlog werd een hoger percentage zieken gevonden onder de officieren. Als mogelijke verklaringen werden door verschillende auteurs geopperd : het hogere alcoholgebruik door officieren, de verhoogde gelegenheid tot contact en het gebruik van gemeenschappelijk tafelgerei bij de maaltijden. Voor geen dezer veronderstellingen konden echter doorslaggevende argumenten worden aangevoerd.

Dat de voedingstoestand van invloed kan zijn op de vatbaarheid van de levercel achten wij zeer wel mogelijk. Hierop heeft vooral STRAUB gewezen.

In dit verband zou men zich ook kunnen voorstellen, dat de lichamelijke conditie van een bepaald persoon een factor van betekenis kan zijn. De Kopenhaagse epidemie door JERSILD (74) beschreven, doet (alleen in dit speciale geval ?) een verminderde resistentie veronderstellen bij vrouwen na de menopauze. Dat hormonale invloeden hierbij van betekenis zijn geweest, is zeer waarschijnlijk. Wij hebben evenwel geen redenen, gezien de ervaringen bij andere epidemieën, in het algemeen een verhoogde vatbaarheid van vrouwen van deze leeftijd aan te nemen.

Een factor van grote betekenis voor de verspreiding van de infectieuze hepatitis vormen de hygiënische omstandigheden. Gezien het feit, dat

het virus met de faeces wordt uitgescheiden gedurende een bepaalde phase van de ziekte, zullen slechte hygiënische toestanden zoals die kunnen bestaan in opeenhopingen van mensenmassa's (gevangenenkampen, kazernes, kampeerverblijven) en in sommige gezinnen een verspreiding van het virus zeer zeker begunstigen. Ook een besmetting van voedsel of water is in dergelijke omstandigheden stellig niet denkbeeldig.

De grootte der gezinnen bleek niet een factor te zijn, die duidelijk invloed uitoefende op de verspreiding van hepatitis infectiosa (tabel 6 op blz. 26). Aan de bevindingen van LAL en MATHEN hebben wij weinig houvast. Zij vonden weliswaar, dat bij typhus in de grotere gezinnen de overige gezinsleden de meeste kans liepen besmet te worden door een eerste geval, doch andere faecaal overgebrachte infecties als dysenterieën bleken zich weinig te storen aan de gezinsgrootte. Verder bleken de besmettingskansen voor de door druppeltjes overgebrachte ziekten weinig te stijgen met een toename van het aantal gezinsleden.

Bij ons onderzoek vonden wij wel een treffend verschil in de percentages „verdere besmettingen” tussen de driepersoonsgezinnen en de gezinnen, bestaande uit meer dan drie personen. Van de 34 gezinnen uit drie personen bestaande, vonden wij slechts in drie gezinnen (d.i. 8.5 % van het totaal aantal), dat een eerste geval minstens één volgend geval had veroorzaakt, terwijl de percentages „verdere besmettingen” zich in de grotere gezinnen bewogen tussen 25 en 55 %.

Bij de driepersoonsgezinnen is echter een factor in het geding, die dit percentage drukt en bij de meer kinderrijke gezinnen in het geheel niet bestaat. Meestal betreffen deze driepersoonsgezinnen namelijk gezinnen, bestaande uit man, vrouw en kind. In het merendeel der gevallen wordt de ziekte in het gezin gebracht door het kind, dat daarna geen personen van de vatbare leeftijd om zich heen vindt en slechts in een incidenteel geval er in slaagt zijn ouders te besmetten. Reeds in een gezin met één gezinslid meer is dit beeld geheel anders geworden. Daar beschikt het eerste patiëntje veel gemakkelijker over de mogelijkheid een tweede geval te veroorzaken.

Tussen de infectieuze hepatitis en andere infectieziekten bestaat geen duidelijk verband.

De incubatietijd werd vastgesteld op 2 tot 5 weken. Van welke factoren het afhangt, of in een bepaald geval een periode van 2 dan wel van 5 weken door het virus „gekozen” wordt, is niet geheel duidelijk. Of hier de hoeveelheid smetstof dan wel de individuele vatbaarheid van invloed is, staat o.i. niet geheel vast. Ook is het niet onmogelijk, dat men met meer dan één pathogene stam van het hepatitis infectiosavirus te doen heeft.

Incubatietijden korter dan 14 dagen of langer dan 35 dagen lijken

ons in principe wel mogelijk. Meestal zal men echter incubatietijden van 2—5 weken vinden.

Wat betreft de wijze van besmetting menen wij, dat een contact-besmetting in de eerste plaats in aanmerking komt, terwijl dan de faecaal-orale route een belangrijke rol bij de smetstofverspreiding speelt. De experimenten met faecesmateriaal wijzen duidelijk op de aanwezigheid van virus hierin. Of ook de urine smetstof bevatten kan, is aan twijfel onderhevig; de resultaten, die bij experimenten verkregen werden, zijn dubieus en spreken elkaar tegen.

Een contact, dat een faecale smetstofoverdracht teweeg brengt, zal in het algemeen vrij nauw moeten zijn. De persoonlijke hygiëne is hierbij van belang. In grote kinderrijke gezinnen en op scholen, vooral op drukbevolkte kleuterscholen, is de gelegenheid voor een dergelijke smetstofoverdracht ruimschoots aanwezig.

Op deze wijze kan men zich gemakkelijk voorstellen, dat school en gezin een rol van betekenis spelen bij een epidemie. Wij zagen dit zeer duidelijk bij onze serie gevallen. Een kind op school besmet, nam de ziekte mee naar huis, waar het broertje of zusjes besmette, die de besmetting weer overbrachten naar een andere school of klas. In deze klas werden dan opnieuw gevallen van hepatitis gezien, die dan thuis weer nieuwe ziektegevallen konden oproepen. Aldus zag men als het ware een voortdurende wisselwerking tussen school en gezin.

In enkele suggestieve gevallen meenden wij aanwijzingen te zien, die duiden in de richting van een infectieus zijn van het keelsecreet. Dat experimenten op dit terrein overwegend negatieve resultaten opleverden, behoeft er volgens NEEFF niet op te wijzen, dat er geen kortdurende infectiositeit van het pharynxsecreet tijdens de laatste dagen van de incubatietijd zou kunnen bestaan. De experimenten werden immers alle verricht met keelspoelsels, die verkregen waren tijdens de actieve phase van de ziekte.

Intussen zijn er epidemiologische argumenten aan te voeren voor een besmetting door middel van druppeltjes. De door vele onderzoekers en ook door ons aangehaalde gevallen zijn voorbeelden hiervan.

Verspreiding door middel van besmet voedsel en drinkwater zal stellig kunnen voorkomen. Wij zijn echter geneigd deze wijze van verspreiding als een weinig belangrijke te zien.

De overdracht per „spuit” is een mogelijkheid, waarmee vooral de medicus-practicus rekening zal dienen te houden. De kans hierop is echter veel geringer dan bij de serumhepatitis, waar de symptoomloze phase van zoveel langere duur is.

Vliegen zien wij voor de infectieuze hepatitis in Nederland als van zeer ondergeschikte betekenis. Het bestaan van door vliegen veroorzaakte epidemieën is echter door de publicaties van KIRK wel zeer

aannemelijk gemaakt. Ook andere insecten en ongedierte zijn voor het overdrachtsmechanisme niet van belang.

Vee, huisdieren, ratten of muizen spelen bij de verspreiding waarschijnlijk in het geheel geen rol.

Ook de levenloze bronnen zullen, hoewel waarschijnlijk theoretisch aanvaardbaar, in de praktijk van geen of slechts ondergeschikt belang blijken te zijn.

Samenvattend menen wij te mogen zeggen, dat de meeste besmettingen tot stand komen door een faecaal-orale overdracht, maar dat mogelijk tijdens een bepaalde kortdurende periode een besmetting door middel van druppeltjes zal kunnen geschieden. Deze periode zou dan kunnen vallen op de laatste dag(en) vóór het uitbreken van de ziekteverschijnselen.

Een hoge mate van besmettelijkheid van de ziekte veronderstellen wij niet. Daarvoor blijven teveel personen van de vatbare leeftijd, ook bij expositie van langere duur, vrij van de ziekte. Vooral voor faecale besmetting zal een nauw contact noodzakelijk zijn.

Het is evenwel mogelijk, dat er veel meer asymptomatisch verlopende gevallen voorkomen dan wij denken. Een onderzoek van VAN ROOD, in Februari en Maart van 1953 ingesteld, kan misschien in deze richting enige aanwijzingen verschaffen. Van de bij 474 uit dorpen uit de omgeving van Leiden afkomstige personen verrichte thymoltroebelingsreactie en de uitvlokingsreactie volgens HANGER vielen er 6 dusdanig uit, dat een zekere beschadiging van het leverparenchym kon worden aangenomen.

Al deze personen deelden mede geen geelzucht te hebben gehad in het laatste jaar. Ondanks dit feit vertoonde toch $\pm 1.3\%$ een beschadiging van de levercel. In de tijd, voorafgaande aan en ook nog tijdens het onderzoek, hebben zich in de desbetreffende dorpen enige epidemieën van infectieuze hepatitis voorgedaan.

Dat bij deze 474 personen na een „negatieve” selectie (zij, die aan geelzucht geleden hadden in het laatste jaar, kwamen om andere redenen niet voor het onderzoek in aanmerking) een percentage van 1.3% in aanraking was geweest met een levercel beschadigend agens, waarvoor naar onze mening allereerst het hepatitisvirus en gezien de voorkomende epidemieën vooral het virus van de infectieuze hepatitis in aanmerking komt, zou misschien kunnen wijzen op het bij elke epidemie voorkomen van asymptomatisch verlopende gevallen.

De meest infectieuze periode van de ziekte is de prae-icterische phase; de meeste besmettingen komen vanuit het begin van de ziekte tot stand. Ook tijdens de icterische phase bestaat naar alle waarschijnlijkheid nog een zekere mate van besmettelijkheid, al zal deze met het optreden van de icterus geleidelijk afnemen.

In het algemeen kan men o.i. de hepatitispatiënt als infectieus beschouwen vanaf het begin van de ziekte (of even hiervoor?) tot een week na het optreden van de icterus. Dit zal dus een periode zijn van hoogstens ongeveer 14 dagen.

Vrij zeker bestaan er gevallen, waar er een infectiositeit van langere duur is. Ook bij ons onderzoek vonden wij, zoals in hoofdstuk V beschreven is, voorbeelden hiervan. Naar het ons voorkomt zal men deze gevallen echter toch als uitzonderingen kunnen beschouwen. De gevallen, die langere tijd in staat bleken virus uit te scheiden, vertoonden in het algemeen een neiging tot chronisch worden van de ziekte. Bij de werkelijk acuut verlopende en daarna snel genezende infectieuze hepatitis zal o.i. de infectiositeit van korte duur zijn en alleen de praectericische phase en de eerste paar dagen van het icterische stadium beslaan.

Anicterische en subklinische gevallen komen stellig voor in het patroon van een epidemie. Zij zijn naar het ons voorkomt in staat anderen te besmetten en ziek te maken en kunnen dus ook een schakel vormen in een keten van gevallen.

Gezonde virusdragers kunnen in bepaalde gevallen een rol hebben gespeeld; hun betekenis is echter naar alle waarschijnlijkheid niet zeer groot.

Dat immuniteit resulteert uit een eenmaal doorstaan van een aanval van icterische hepatitis lijkt ons een aannemelijke veronderstelling. Hoe lang deze immuniteit duurt is niet precies bekend. Gezien het feit, dat de ziekte vooral kinderen treft, is de hypothese, dat de immuniteit de rest van het leven zou blijven bestaan, o.i. gewettigd. Personen, die de ziekte op latere leeftijd nog krijgen, hebben deze dan waarschijnlijk tijdens hun kinderjaren niet gehad.

GAULD (43,44) nam aan, dat reeds een expositie aan het virus, zonder dat dit met duidelijke ziekteverschijnselen gepaard behoefde te gaan, een zekere resistentie verschafte. Hij deed dit op grond van enige interessante waarnemingen: bij aflossingstroepen in het Middellandse-Zeegebied gedurende de tweede wereldoorlog zag hij een veel groter aantal hepatitisgevallen dan bij de troepen, die reeds enige tijd in dit gebied, waar veel hepatitis voorkwam, vertoefden. Uit andere landen rondom de Middellandse Zee komen soortgelijke meldingen.

Indien zijn opvatting juist mocht zijn, zou hiermee tevens een mogelijke verklaring gegeven kunnen worden voor de door ons en vele anderen gevonden betrekkelijk geringe besmettelijkheid. De immuniteit zou dan bij vele niet ziek geworden personen reeds door vroegere expositie aan besmetting ingeleid kunnen zijn.

Daar dus direct contact de meest voorkomende vorm van overdracht is van het virus van de hepatitis infectiosa en de faecaal-orale weg

hierbij een belangrijke rol speelt, zal men bij de bestijding en preventie van de ziekte moeten streven naar een onderbreking van dit circuit. Persoonlijke hygiëne, zorgvuldig „omgaan” met excreta van potentiële lijders aan hepatitis, voorkomen van besmetting van water en voedsel door bestrijding van vliegen en goede hygiënische toestanden in keukens en toiletten zullen hierbij van belang zijn.

Chloreren van water zou alleen succes hebben, indien dit was vooraf gegaan door filtratie en bezinking van dit water (NEEFE, STOKES, BATY en REINHOLD).

Isolatie van patiënten is in Nederland niet wettelijk verplicht. De grote moeilijkheid hierbij is, dat men niet weet over hoe lange tijd deze isolatie zich zal moeten uitstrekken en dat dikwijls pas duidelijk de diagnose gesteld is, wanneer de patiënt zijn meest besmettelijke fase reeds heeft doorlopen. Een verfijning van de diagnostiek tijdens de prae-icterische periode zal in dit opzicht veel kunnen verbeteren.

Wel zal men de misschien nuttige maatregel kunnen treffen een kind, dat op school heftig vomeert tijdens de najaars- of wintermaanden, naar huis te sturen en ook thuis zo veel mogelijk van de andere huisgenoten af te zonderen.

In individuele gevallen kan men, zoals de World Health Organization aangeeft, 0.022 ml./kg. lichaamsgewicht normaal menselijk gamma-globuline intramusculair toedienen. Dit heeft in vele gevallen succes, mits gegeven in het tijdsbestek na de blootstelling aan besmetting tot hoogstens 6 dagen voor het einde van de incubatietijd. Deze prophylactische maatregel wordt door de W.H.O. aanbevolen bij gevallen van infectieuze hepatitis in gezinnen om de andere huisgenoten van de ziekte te vrijwaren. Ongetwijfeld zijn hiertegen praktische bezwaren in te brengen.

Steeds zullen een epidemiologisch onderzoek gebreken blijven aan-
klevan, zolang men niet over methoden beschikt om de geopperde
hypothesen te toetsen aan de practijk van het experiment.

SAMENVATTING

Naar aanleiding van een te Leiden optredende epidemie van infectieuze hepatitis werd een onderzoek ingesteld naar de epidemiologie van deze ziekte.

Het onderzoek bestreek het tijdsbestek van 1 Maart 1951 tot Maart 1953. In deze periode zagen wij 486 gevallen van hepatitis infectiosa. Onder meer door onvoldoende aangifte van de zijde der huisartsen is dit getal waarschijnlijk aan de te lage kant. Om deze reden taxeerden wij het aantal gevallen enige tientallen hoger en kwamen zo tot een morbiditeit van 0.65 % op een bevolking van 90.000.

Door publicaties van anderen is bekend, dat de ziektecijfers bij epidemieën zeer verschillend kunnen liggen. Waarschijnlijk hangt dit af van de heersende omstandigheden. Vermoedelijk is bij explosief optredende epidemieën het morbiditeitscijfer in het algemeen hoger dan bij de langzaam voortschrijdende epidemieën.

De letaliteit is over het algemeen zeer laag. In Leiden zagen wij geen enkel dodelijk verlopend geval.

Het grootste aantal gevallen namen wij waar in de winter van 1951—1952. Omstreeks de jaarwisseling was er een duidelijke top. In November was het aantal gevallen reeds begonnen op te lopen en na de eerste Januari nam het weer snel af. Deze herfst-winter-piek is door vele onderzoekers als typisch voor de hepatitis infectiosa beschreven.

De mogelijkheid bestaat, dat er verschillen in weerstand bestaan bij de verschillende rassen en constituties. Een eventuele weerstandsverhoging kan echter ook op een verworven immuniteit berusten.

Beide geslachten worden ongeveer gelijkelyk door de ziekte getroffen. Te Leiden waren er onder de geelzuchtlijders 57 % vrouwen en 43 % mannen.

De 5—9-jarige leeftijd bleek bij de Leidse epidemie de meest vatbare te zijn. Het in zekere mate vrijblijven van de hogere leeftijdsgroepen berust naar alle waarschijnlijkheid op een tijdens de kinderleeftijd verworven immuniteit. Ook bij kinderen, jonger dan 5 jaar, schijnt de ziekte wat minder frequent voor te komen ; al is het ook mogelijk, dat we hier met een slechts schijnbaar lager ziektecijfer te doen hebben door een relatief groter aantal niet herkende hepatitisen.

Naar alle waarschijnlijkheid ontstaat een zekere immuniteit na een aanraking met het hepatitisvirus, zelfs zonder dat deze aanraking een duidelijk met icterus gepaard gaand ziektebeeld ten gevolge behoeft te hebben. GAULD (43,44) zag in het Middellandse-Zeegebied, waar tijdens de tweede Wereldoorlog vele epidemieën onder de legers geheerst hebben, dat bij uit de U.S.A. aangekomen versterkingen steeds een hoger ziektecijfer bestond dan bij de troepen, die reeds enige tijd in dat gebied vertoefd hadden. Personen, die blootgesteld zijn aan de ziekte, zo luidde zijn conclusie, ontwikkelen dus kennelijk een zekere resistentie.

Ook het feit, dat normaal menselijk gammaglobuline beschermende factoren tegen infectieuze hepatitis bevat, wijst op een immuniteitsvorming.

Een statistisch duidelijk verband tussen voorkomen en verspreiding van infectieuze hepatitis en maatschappelijke stand kon niet worden aangetoond.

Uit vele publicaties is duidelijk geworden, dat de voedingstoestand van individu of groep een factor van betekenis is voor het ontstaan van een infectieuze hepatitis. Zo wijst STRAUB er op, dat de onschuldige epidemie onder de goed gevoede geallieerde militairen in het Midden-Oosten zich ontwikkelde uit het virusreservoir van de deficiënt gevoede plaatselijke bevolking.

Tijdelijke vermoeidheid door lichamelijke inspanning kan misschien de vatbaarheid voor infectieuze hepatitis verhogen. Naar het schijnt, bepaalt vooral de conditie van de lever het weerstandsvermogen van het individu.

Graviditeit heeft naar alle waarschijnlijkheid geen weerstandsvermindering ten opzichte van het hepatitisvirus ten gevolge.

Slechts hygiënische omstandigheden in gezin, school, kazerne, etc. kunnen stellig een verspreiding van de infectieuze hepatitis vergemakkelijken. Bij de door ons waargenomen epidemie toonden wij duidelijk aan, dat slechte hygiënische toestanden in gezinnen van grote invloed zijn op de verspreiding van hepatitis infectiosa.

De door ons bezochte 309 gezinnen werden hiertoe aan de hand van een aantal normen ingedeeld in drie „hygiëne”klassen. Na statistische bewerking meenden wij te mogen concluderen, dat bij betere hygiëne de kans voor de enkeling om in een reeds besmet gezin ziek te worden, daalde. Door dit resultaat werden de faeces indirect aangeduid als virusbevattend materiaal. Tot deze vaststelling waren ook reeds vele anderen door middel van experimenten op menselijke vrijwilligers gekomen.

Het verband tussen de gezinsgrootte en voorkomen en verspreiding van infectieuze hepatitis bleek statistisch niet significant te zijn.

In tegenstelling tot wat sommige onderzoekers veronderstelden, vonden wij geen aanleiding een verband te zien tussen hepatitis en andere infectieziekten.

De incubatietijd werd vastgesteld op 2 tot 5 weken. Dit komt in grote trekken overeen met wat hierover door anderen is medegedeeld. Geringe afwijkingen in tijdsduur naar beide zijden achten wij mogelijk.

Als voornaamste wijze van besmetting werd de besmetting door direct contact met hepatitispatiënten aangenomen. Wij vonden in de anamnese van omstreeks 60 % van onze gevallen een contact met een hepatitispatiënt. Dit contact zal over het algemeen vrij nauw moeten zijn.

Een epidemie op deze wijze teweeggebracht, vertoont een typische seriële opbouw, waarbij met tussenpozen — de incubatietijd — nieuwe gevallen kunnen worden gesignaleerd.

Door middel van proeven op menselijke vrijwilligers is komen vast te staan, dat gal, duodenumvocht, faeces en bloed stellig virus herbergen tijdens een bepaalde phase van de ziekte.

Als minder waarschijnlijk virusbevattend materiaal komt daarna in aanmerking de urine en het pharynxsecret.

Ook wij meenden bij onze beschouwingen over de hygiënische omstandigheden heersende in gezinnen, te kunnen bevestigen, dat faeces het virus bevatten en dus in staat zijn besmetting te veroorzaken. De intestinaal-orale route speelt, maar onze mening, de belangrijkste rol bij het tot stand komen van de z.g. contactbesmetting.

Van practische betekenis is ook het feit, dat bloed van hepatitis infectiosalijders infectieus kan zijn. Er zijn verscheidene per „spuit” overgebrachte gevallen van infectieuze hepatitis waargenomen. Deze gevallen onderscheiden zich van de serumhepatitis door de lengte van de incubatietijd.

Door ons werden enige epidemiologische gegevens verzameld omtrent een mogelijke besmetting door middel van druppeltjes. Naar aanleiding hiervan bespraken wij enige epidemietjes op kleuterscholen, waarbij een besmetting door middel van infectieus pharynxsecret tot de mogelijkheden behoort.

Wij vonden geen aanleiding een besmetting te veronderstellen door middel van besmet drinkwater of voedsel. Uit tal van publicaties is echter gebleken, dat deze — merendeels explosief optredende — epidemieën stellig kunnen voorkomen.

Besmetting door middel van insecten hebben wij niet gezien. Van KIRK is echter een fraaie beschrijving afkomstig van een vrijwel zeker door passieve overdracht door vliegen veroorzaakte epidemie.

Huisdieren en levenloze voorwerpen (b.v. kinderspeelgoed) spelen naar onze mening een zeer ondergeschikte of in het geheel geen rol bij de verbreiding van de ziekte.

Een grote mate van besmettelijkheid hebben wij niet verondersteld. We dienen echter rekening te houden met de mogelijkheid, dat vele besmettingen niet manifest worden, zodat hun aantal groter kan zijn dan het aantal duidelijke hepatitisiden.

De periode, waarin de hepatitispatiënt in staat is, virus uit te scheiden, is naar alle waarschijnlijkheid vrij kort en in hoofdzaak beperkt tot de prae-icterische phase. In enkele gevallen echter meenden wij met vrij grote zekerheid een langer durende infectiositeit te hebben waargenomen.

Er komen stellig anicterische en subklinisch verlopende gevallen van hepatitis infectiosa voor. Aangetoond werd, dat deze hun eigen plaats — in wezen niets verschillend van de met icterus gepaard gaande gevallen — in een keten van contactbesmettingen kunnen innemen.

De rol van gezonde virusdragers bij epidemieën zien wij, althans bij de Leidse epidemie, als een zeer ondergeschikte.

Daar nog steeds niet een geschikt proefdier voor het experimentele onderzoek van de infectieuze hepatitis is gevonden, werd getracht bij apen door verzwakkende momenten een weerstandsvermindering te veroorzaken. Deze proeven kunnen echter, daar in geen enkel geval een voor de infectieuze hepatitis specifiek beeld kon worden opgewekt, als mislukt worden beschouwd.

SUMMARY

On account of an epidemic of infectious hepatitis occurring at Leyden an investigation has been made into the epidemiology of this disease. The investigation covered the space of time from March the 1st '51 until March '53. In this period we observed 486 cases of infective hepatitis. Due to insufficient reports from the family doctors this number is probably underestimated. For this reason the number of cases was valued some dozens higher and thus we arrived at a morbidity of 0.65 % in a population of 90.000.

It is known through publications of others that the number of cases can be varying with epidemics. Probably this depends on prevailing circumstances. Presumably the morbidity rate in case of explosive outbreaks is in general higher than in case of slowly extending epidemics.

The letality generally is very low. In Leyden we did not come across any fatal case.

We observed the largest number of cases in the winter of 1951—1952. Around the year's end there was a clear top. In November the number of cases had already begun to increase and after the first of January it fell rapidly. This autumn-winter peak has been described by many investigators as typical for infective hepatitis.

The possibility exists that there are differences in resistance at the different races and constitutions. A resistance increase however can also be based on an acquired immunity.

Both sexes are about equally seized by the disease. At Leyden among the sufferers from jaundice 57 % were women and 43 % men. The age-group of 5—9 proved to be the most susceptible in the Leyden epidemic. The insusceptibility of the higher ages to a certain extent is in all likelihood due to an acquired immunity during childhood. Also with children younger than 5 years of age the disease seems to occur less frequently; though it may be possible that the number of cases is only apparently lower on account of a relatively greater number of unrecognized hepatitisides.

In all probability a certain immunity results from contact with the hepatitis virus even without this contact needs to have a syndrome overtly accompanied by jaundice as a result. GAULD (43,44) observed in the

Mediterranean area, where many epidemics were prevalent among the armies during world war II, that the morbidity was higher in reinforcements newly arrived from the U.S.A. than in the armies that had been in the district for some time. Persons, who are exposed to the disease, as he concluded, developed probably a certain resistance.

Also the fact that normal human gamma globulin contains protective factors against infectious hepatitis indicates a production of immunity.

A statistically clear relation between occurrence and spreading of infectious hepatitis and social standing could not be indicated.

It has become clear from many publications that the state of nutrition of an individual or a group is a significant factor for the occurrence of infectious hepatitis. In this way STRAUB pointed out the innocuous epidemic among the well-fed allied forces in the middle-East developed from the virus reservoir of the insufficiently nourished local population.

Temporary fatigue on account of physical exertion may increase the susceptibility for infectious hepatitis. There is some evidence that it is chiefly the condition of the liver which determines the resistance of the individual.

In all probability pregnancy has no decrease in resistance as a consequence.

Low sanitary standards in families, schools, barracks, etc. certainly enlarged the spreading of the infectious hepatitis. At the epidemic observed by us we pointed out plainly that low hygienic conditions exercise a great influence on the spreading of infectious hepatitis.

The 309 families visited by us were divided to this effect into 3 hygienic classes. After statistical evaluation we would conclude that with better sanitary conditions chances for the individual to fall ill in a family where a case of this disease has already been reported, decreased. By this result the feces were indirectly indicated as a source of virus. At this conclusion already many others had arrived through experiments on human volunteers.

The relation between the family-composition and the occurrence and spreading of infectious hepatitis proved to have no statistical significance.

Contrary to what some investigators supposed we found no cause to see a relation between infectious hepatitis and other infectious diseases.

The incubation was fixed on 2 up to 5 weeks. Largely this is in agreement with what has been reported on this subject by others. Slight deviations in duration of time to both sides we consider possible.

The infection through direct contact with hepatitis sufferers was assumed as the principal way of contamination. In approximately 60 % of our cases we found a contact with a person suffering from infectious hepatitis in the anamnesis. This contact generally speaking will have to be rather close.

An epidemic caused in this way, shows a typical serial character, whereby with intervals — the incubation period — new cases can be traced.

By means of experiments on human volunteers it has been ascertained that bile, duodenal fluid, feces and blood certainly contain virus during a certain phase of the disease.

As a matter less probably containing virus the urine and the pharyngeal secretions have to be regarded.

In our examinations about the sanitary conditions in the families we also think we can confirm that feces contain the virus and in this way may cause the contamination. In our opinion the intestinal-oral route plays the most important role in causing the so-called „contact-infection”.

Of practical significance is also the fact that the blood of sufferers from infectious hepatitis can be infectious. Several cases of the disease transmitted by syringes have been observed. These cases differ from the homologous serum jaundice by the length of the incubation period.

Some epidemiologic data were collected by us about a possible contamination by means of droplets. On account of this we discussed some epidemics at infant-schools, whereby an infection through infectious pharyngeal secretion is among the possibilities.

We did not see any reason to suppose an infection by means of contaminated water or food. It has become clear however from many publications that these — for the greater part rapidly spreading — epidemics can occur absolutely.

We obtained no evidence of a transmission by means of insects. KIRK however has given an excellent description of an epidemic which started through a passive transmission by flies.

Domestic animals and inanimate objects (for instance : toys) are of little or no importance in the spreading of the disease.

We have not supposed a large extent of contagiousness. We have to take into consideration however that many infections do not become manifest. In this way their number can be larger than the number of clinically recognisable cases of hepatitis.

The period in which the patient may excrete the virus is in all probability very short and chiefly limited to the pre-icteric phase. In a few cases however we are almost sure to have observed a longer contagiousness.

Anicteric and subclinical cases of infectious hepatitis undoubtedly occur. It has been pointed out that both cases can take their own place, really not differing from the cases with jaundice, in a chain of contact-infections.

The healthy carrier in epidemics seems to be, at least in the epidemic of Leyden, of minor importance.

As the suitable test animal for the experimental research of infectious hepatitis has not yet been found, it has been tried to cause a decreased resistance in monkeys. We failed however to produce the characteristic clinical and histological features of infective hepatitis.

LITERATUUR

1. AMANO, S., *Acta scholae medicinalis Universitatis in Kioto Japonia*, 30 : 2 (1952).
2. ANDERSEN, T. T., *Acta med. scand.* 93 : 209 (1937).
3. ANDERSEN, T. T. en TULINIUS, A., *Acta med. scand.* 95 : 497 (1938).
4. ANDERSEN, T. T. en TULINIUS, A., *Acta med. scand.* 104 : 550 (1940).
5. AXENFELD, H. en BRASS, K. *Franf. Z. f. Path.* 57 : 147 (1942).
6. AYCOCK, L. en OREN, W. F., *Lancet* 1 : 814 (1944).
7. AYCOCK, L. en OREN, W. F. *Am. J. of Med. Sc.* 214 : 483 (1947).
8. BJØRNEBOE, M., *Acta med. scand.* 206 : 386 (1948).
9. BORMANN, F. VON, *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.* 58 : 201 (1940).
10. BTESH, D. S., *Trans. R. Soc. Trop. Med. & Hyg.* 38 : 35 (1944).
11. BUERGER, M., *D. Med. Wschr.* 67 : 427 (1941).
12. CAMERON, J. D. S., *Quart. J. of Med.* 12 : 139 (1943).
13. CAPPS, R. B., SBOROV, V. en SCHEIFFLEY, C. H., *J. Am. Med. Ass.* 136 : 819 (1948).
14. CAPPS, R. B. en STOKES JR., J., *J. Am. Med. Ass.* 149 : 557 (1952).
15. COOKSON, J. S., *Brit. med. J.* 1 : 687 (1944).
16. CULLINAN, E. R., *Lancet* 2 : 435 (1947).
17. DAVIS, D. J. en HANLON, R. C., *Am. J. of Hyg.* 43 : 314 (1946).
18. DENBER, H. C. B. en LEIBOWITZ, S., *J. Am. Med. Ass.* 149 : 546 (1952).
19. DIBLE, J. H., MACMICHAEL, J. en SHERLOCK, S. P. V., *Lancet* 2 : 402 (1943).
20. DIETRICH, S., *D. Med. Wschr.* 68 : 5 (1942).
21. DIXON, H. B. F., *J. Roy. Army Med. Cps.* 82 : 44 (1944).
22. DRESEL, E. G., MEDING, B. en WEINECK, E., *Z. f. Immunf. exp. Ther.* 103 : 129 (1943).
23. DROLLER, H., *Brit. med. J.* 2 : 268 (1944).
24. EBEL, R., *Dapud Refuyim* 5 : 1 (1944). (ref).
25. EPPINGER, H., *Die Leberkrankheiten*. Wenen 1937.
26. ERDHEIM, S., *Brit. med. J.* 1 : 1111 (1930).
27. ESSEN, K. W. en LEMBKE, A., *D. Arch. f. Klin. Med.* 195 : 280 (1949).
28. EVANS, A. S., EVANS, B. K. en STURTZ, V., *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 82 : 437 (1953).

29. FARQUAHAR, J. D., STOKES JR., J. en SCHRACK JR., W. D. J. Am. Med. Ass. 149 : 991 (1952).
30. FINDLAY, G. M., Lancet 1 : 691 (1947).
31. FINDLAY, G. M., Lancet 2 : 435 (1947).
32. FINDLAY, G. M. en MARTIN, N. H., Lancet 2 : 678 (1943).
33. FINDLAY, G. M., MARTIN, N. H. en MITCHELL, J. B., Lancet 1 : 365 (1944).
34. FINDLAY, G. M., MARTIN, N. H. en MITCHELL, J. B., Lancet 1 : 631 (1944).
35. FINDLAY, G. M. en WILLCOX, R. R., Lancet 1 : 212 (1945).
36. FISHER, R. A., Statistical methods for research workers, 1948.
37. FORD, J. C., Lancet 1 : 675 (1943).
38. FORD, J. C., Proc. Roy. Soc. Med. 37 : 165 (1944).
39. FOX, J. P., MANSON, C., PENNA, H. A. en PARA, M., Am. J. of Hyg. 36 : 68 (1942).
40. FRANCIS JR., T., FRISCH, A. W. en QUILLIGAN JR., J. J., Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 61 : 276 (1946).
41. FREUD, J. en VEDDER, A., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 92 : 2736 (1948).
42. GAENSSLEN, D., D. Med. Wschr. 67 : 445 (1941).
43. GAULD, R. L., Am. J. of Hyg. 43 : 248 (1946).
44. GAULD, R. L., Am. J. of Publ. Hlth. 37 : 400 (1947).
45. GLOVER, J. A. en WILSON, J., Lancet 1 : 722 (1931).
46. GLYNN, L. E. en HIMSWORTH, H. P., J. of Path. and Bact. 56 : 297 (1944).
47. GLYNN, L. E., HIMSWORTH, H. P. en NEUBERGER, J., Brit. J. of exp. Path. 26 : 326 (1945).
48. GRAHAM, G., Lancet 2 : 1 (1938).
49. GUTZEIT, K., Münch. Med. Wschr. 89 : 161 (1942).
50. GUTZEIT, K., Münch. Med. Wschr. 89 : 185 (1942).
51. HALLGREN, R., Acta med. scand. 115 : 22 (1943).
52. HARA, K., KASHIWAGI, Y., OBAYASHI, A., TAMAMURA, Y., TSUCHIYA, T., SUGIYAMA, T., HATANO, S. en YASUKOCHI, H., Proc. of the Japan Academy, 28 : 5 (1952).
53. HARRISON, F. F., Arch. Int. Med. 79 : 622 (1947).
54. HARTOG, C. DEN, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 81 : 4364 (1937).
55. HARTOG, C. DEN, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 85 : 1682 (1941).
56. HAVENS JR., W. P., J. Am. Med. Ass. 126 : 17 (1944).
57. HAVENS JR., W. P., Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 59 : 148 (1945).
58. HAVENS JR., W. P., Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 61 : 210 (1946).
59. HAVENS JR., W. P., J. Exp. Med. 83 : 251 (1946).
60. HAVENS JR., W. P., Am. J. of Publ. Hlth. 36 : 37 (1946).
61. HAVENS JR., W. P., DRILL, V. A., WARD, R. en PAUL, J. R., Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 57 : 206 (1944).
62. HELLMANN, R., D. Tropenmed. Ztschr. 47 : 354 (1943).
63. HENLE, W., HARRIS, S., HENLE, G., HARRIS, T. N., DRAKE, M. E., MANGOLD, F. en STOKES JR., J., J. Exp. Med. 92 : 271 (1950).

64. HENLE, W., HARRIS, S., HENLE, G., HARRIS, T. N., DRAKE, M. E., MANGOLD, F. en STOKES JR., J., J. Exp. Med. 92 : 283 (1950).
65. HERMANS, E. H., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 91 : 2617 (1947).
66. HIMSWORTH, H. P., Proc. Roy. Soc. Med. 39 : 101 (1945).
67. HIMSWORTH, H. P. en GLYNN, L. E., Lancet 1 : 457 (1944).
68. HIMSWORTH, H. P. en GLYNN, L. E., Clin. Sc. 5 : 2 (1944).
69. HOYLE, L., Med. Res. Council Monthly Bull. Min. of Hlth. & Emerg. Publ. Hlth. Lab. Service, 2 : 99 (1943).
70. IPSEN, J., DONOVAN, W. R. en JAMES, G. The Jnl. of Hyg. 50 : 457 (1952).
71. IVERSEN, P. en ROHOLM, K., Acta med. scand. 102 : 1 (1939).
72. IVERSEN, P. en ROHOLM, K., Acta path. micr. 16 : 427 (1939).
73. JERSILD, M., Lancet 2 : 435 (1947).
74. JERSILD, M., The N. Engl. J. of Med. 237 : 8 (1947).
75. JERSILD, M. en KRAG, P., Acta pathol. 25 : 5 (1948).
76. JORDAN, F. L. J., Symptomenleer en differentiële diagnostiek, Utrecht 1950.
77. KAUFMANN, G., SBOROV, V. M., WASHINGTON, D. C. en HAVENS JR., W. P., J. Am. Med. Ass. 149 : 993 (1952).
78. KIRK, R., Lancet 1 : 80 (1945).
79. KLIGER, I. J., BTESH, D. S. en KOCH, W., J. inf. dis. 74 : 234 (1944).
80. KUH, C. H. en WARD, W. E., J. Am. Med. Ass. 143 : 631 (1950).
81. KULSDOM, M. E., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 94 : 3580 (1950).
82. LAL, R. B. en MATHEN, K. K., The Indian Med. Gaz. 68 : 84 (1949).
83. LAURELL, G. en LØFSTRØM, G. Svenska Läkartidn. 45 : 477 (1948) (ref.).
84. LEEKSMA, C. H. W., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 93 : 1681 (1949).
85. LICHTMANN, S. S., Diseases of the liver, gallbladder and bileducts. Philadelphia, 1942.
86. LINDEBOOM, G. A., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 93 : 2031 (1949).
87. LISNEY, A. A., Proc. Roy. Soc. Med. 37 : 165 (1944).
88. LÜCKÉ, B., Am. J. of Path. 20 : 471 (1944).
89. LÜRMAN, Berl. Klin. Wschr. 22 : 20 (1885).
90. MACCALLUM, F. O., Lancet 1 : 342 (1945).
91. MACCALLUM, F. O., Lancet 2 : 435 (1947).
92. MACCALLUM, F. O., Revue médicale de Liège 7 : 14 (1952).
93. MACCALLUM, F. O. en BRADLEY, W. H., Lancet 2 : 228 (1944).
94. MACCALLUM, F. O., MACFARLAN, A. M., MILES, J. A. R., POLLOCK, M. R. en WILSON, C., Medical Research Council nr. 273, Londen 1951.
95. MACFARLAN, A. M., Publ. Hlth. London 55 : 56 (1941—1942).
96. MACFARLAN, A. M., Quart. J. of Med. 14 : 125 (1945).
97. MACFARLAN, A. M., Lancet 2 : 435 (1947).
98. MACFARLAN, A. M. en CHESNEY, G., Lancet 1 : 816 (1944).
99. MACKAY J. en DICK, A., J. of Roy. Army Med. Cps. 89 : 290 (1947).
100. MADSEN, S., Revue médicale de Liège 7 : 14 (1952).

101. MADSEN, S., Postgraduate medicine 11 : 517 (1952).
102. MALMROSS, H., Brit. med. Jnl. 2 : 936 (1948).
103. MANCKE, R. en SIEDE, W., Münch. med. Wschr. 44 : 923 (1942).
104. MANCKE, R. en SIEDE, W., Münch. med. Wschr. 45 : 947 (1942).
105. MÜLLER, TH., Schw. med. Wschr. 77 : 796 (1947).
106. MURPHY, W. J., PETRIE, L. M. en WORK JR., S. D., Am. J. of Publ. Hlth. 36 : 169 (1946).
107. NEEFE, J. R., Med. Clinics of North America 1407 (1946).
108. NEEFE, J. R., GELLIS, S. S. en STOKES JR., J., Am. J. of Med. 1 : 3 (1946).
109. NEEFE, J. R. en STOKES JR., J., J. Am. Med. Ass. 128 : 1063 (1945).
110. NEEFE, J. R., STOKES JR., J., BATY, J. B. en REINHOLD, J. G., J. Am. Med. Ass. 128 : 1076 (1945).
111. NEEFE, J. R., STOKES JR., J. en GELLIS, S. S., Am. J. of Med. Sc. 210 : 561 (1945).
112. NEEFE, J. R., STOKES JR. J. en REINHOLD, J. G., Am. J. of Med. Sc. 210 : 29 (1945).
113. NEEFE, J. R., STOKES JR., J., REINHOLD, J. G. en LUKENS, F. D. W. L., Jnl. of Clin. Invest. 23 : 836 (1944).
114. NELSON, A. A. en WOODWARD, C., Arch. of Path. 48 : 387 (1949).
115. NEWMAN, J. L., Brit. Med. Jnl. 1 : 61 (1942).
116. NICHOLS, J. en SHEEHAN, J. L., Endocrinology 51 : 362 (1952).
117. NIEVEEN, J., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 95 : 2608 (1951).
118. OLIN, G., Acta med. scand. 196 : 381 (1947).
119. OLIPHANT, J. W., The Harvey Lecture Series 39 : 254 (1943—1944).
120. OLITZKI, L., BACHL, R. en KALLNER, G., J. of Hyg. 46 : 1 (1948).
121. PAUL, J. R. en GARDNER, H. T., Am. J. of Med. 8 : 565 (1950).
122. PAUL, J. R., HAVENS, W. P., SABIN, A. B. en PHILIP, C. B., J. Am. Med. Ass. 128 : 911 (1945).
123. PELISSIER, A., Annales de l'Institut Pasteur 74 : 507 (1948).
124. PICKLES, W. N., Brit. med. Jnl. 1 : 944 (1930).
125. PICKLES, W. N., Epidemiology in countrypractice, Bristol 1938.
126. PICKLES, W. N., Lancet 1 : 893 (1939).
127. PICKLES, W. N., Lancet 2 : 435 (1947).
128. POLAK, M. F., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 97 : 1373 (1953).
129. RAALTE, H. G. S. VAN, De infectieuze hepatitis. Acad. proefschr. Leiden 1946.
130. READ, M. R., BANCROFT, H., DOULL, J. A. en PARKER, R. F., Am. J. of Publ. Hlth. 36 : 367 (1946).
131. ROOD, J. J. VAN, Persoonlijke mededelingen.
132. ROOYEN, C. E. VAN en GORDON, J., J. Roy. Army Med. Cps. 79 : 213 (1942).
133. RUZICZKA, O., Münch. Med. Wschr. 90 : 744 (1943).
134. RIJKSARBEIDSBUREAU, Classificatie van de beroepen naar hun onderlinge verwantschap, samengesteld door het rijksarbeidsbureau. Staatsdrukkerij en uitg. bedrijf, 's Gravenhage 1952.

135. SCHALM, L., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 91 : 1370 (1947).
136. SCHALM, L., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 94 : 3064 (1950).
137. SCHEINBERG, H., KINNEY, T. D. en JANEWAY, C. A., J. Am. Med. Ass. 134 : 841 (1947).
138. SCHIPPERS, J. C., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 90 : 193 (1946).
139. SHWARTZMANN, G. en FISHER, A., J. of Exp. Med. 95 : 347 (1952).
140. SIEDE, W. en MEDING, G., W. Klin. Wschr. 20 : 1065 (1941).
141. SPOONER, E. T. C., Proc. Roy. Soc. Med. 37 : 165 (1944).
142. SPURLING, N., SHONE, J. en VAUGHAN, J., Brit. med. J. 2 : 409 (1946).
143. STOKES JR., J., Transactions and studies of the College of Physicians of Philadelphia, 14 : 2 (1946).
144. STOKES JR., J., BLANCHARD, M. C., NEEFE, J. R., GELLIS, S. S. en WADE, G. R., J. Am. Med. Ass. 138 : 336 (1948).
145. STOKES JR., J. en NEEFE, J. R., Am. J. of Med. Sc. 212 : 53 (1947).
146. STRAUB, M. en SCHABERG, A., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 94 : 1230 (1950).
147. TENDELOO, N. PH., Algemene ziektekunde en individuele ziektebeoordeling, Leiden 1938.
148. THALER, H., Schw. Zschr. f. allg. Path. u. Bakt. 2 : 129 (1953).
149. THORNE, F. C. en ESTABROOK, J. S., J. Am. Med. Ass. 117 : 89 (1941).
150. VERBOOM, C. H., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 75 : 5283 (1931).
151. VERLINDE, J. D., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 88 : 504 (1944).
152. VERLINDE, J. D., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 90 : 1309 (1946).
153. VERLINDE, J. D. en BOER, H. D., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 87 : 1304 (1943).
154. VERLINDE, J. D. en HOVEN VAN GENDEREN, A. J. VAN DEN, Ant. v. Leeuwenhoek 10 : 29 (1944—1945).
155. VIERSMA, H. J., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 86 : 1933 (1942).
156. VISKÓVSKY, S. V., Klinicheskaja Meditsina 22 : 3 (1944). (ref.).
157. VÖGT, H., Münch. Med. Wschr. 89 : 76 (1942).
158. VOORHORST, R., Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 95 : 2108 (1951).
159. WALLGREN, A., Acta paed. 9 : 2 (1930).
160. WATSON, C. J. en HOFFBAUER, F. W., Ann. int. Med. 25 : 195 (1946).
161. WEINBREN, K., The Jnl. of Path. and Bact. 64 : 395 (1952).
162. WESTRIENEN, A. VAN, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 90 : 684 (1946).
163. WILLCOX, W. H., Brit. med. Jnl. 1 : 671 (1919).
164. WITTS, L. J., Brit. med. Jnl. 1 : 739 (1944).
165. WORLD HEALTH ORG., Chronicle of the World Health Organization 7: 70 (1953).
166. ZONDEK, B. en BROMBERG, Y. M., J. Am. Med. Ass. 138 : 838 (1948).

- XX. Dr A. H. HUTTE, De invloed van moeilijk te verdragen situaties op groepsverhoudingen . ing. f 8.50
- XXI. Dr B. HOFMAN, Over een virusreceptorver-nietigende eigenschap van speeksel en haar mogelijke betekenis voor de infectie met poliomyelitisvirus „ „ 6.50
- XXII. Voeding en voedingstoestand van school-kinderen en een groep jonge arbeiders te Leiden (1950-1951) „ „ 14.—
- XXIII. Dr P. WALLER-FETTER, Onderzoekingen over de neutralisatie- en haemagglutinatie-remmingsreactie bij enige virus-infecties „ „ 6.—

ONDERZOEKINGEN EN MEDEDELINGEN UIT HET IN-STITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

In deze serie zijn verschenen:

- I. Dr J. D. VERLINDE, Manifestations névraïques et histo-pathologiques, obtenues chez des lapins inoculés par voie souscutanée avec la neurovaccine et le virus de l'herpes
niet in de handel
- II. ONG SION GUAN, Over een positieve reactie van Bordet-Wassermann, verkregen met een serum tegen longweefsel en een vaccine-immuunserum. *niet in de handel*
- III. E. GORTER, De splitsing van eiwitten *niet in de handel*
- IV. De personeelsleiding in de onderneming . . . ing. f 5.—
- V. Het maatschappelijk werk in de bedrijven. . „ „ 2.—
- VI. Studies on the antigenic composition of human influenza virus A strains. „ „ 4.—
- VII. Prof. Dr A. POLMAN, Over consanguine huwe-lijken in Nederland „ „ 2.—
- VIII. Prof. Dr A. POLMAN, Geografische en confes-sionele invloeden bij de huwelijkskeuze in Nederland „ „ 2.50
- IX. Dr L. M. BRANS, Studies on the antigenic com-position of influenza virus B-strains. „ „ 5.—
- X. M. C. J. Baronesse MACKAY, Tumor cerebri en ont-wikkelingsstoornissen „ „ 5.—
- XI. Prof. Dr J. D. VERLINDE, C. A. G. NASS, Dr O. MAKSTENIEKS en A. C. HEKKER, Voorlopige resultaten van de vaccinatie tegen influenza *niet in de handel*